(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991387 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.16

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНОНЫ - ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ROR-γ И ДРУГИХ ПРИМЕНЕНИЙ

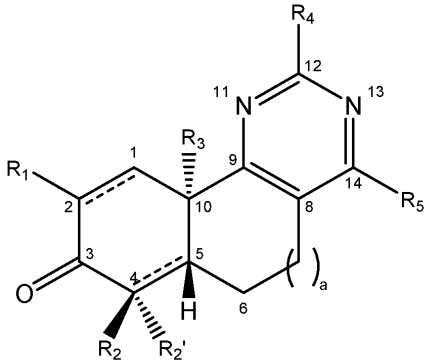
(31) **62/435,588**
(32) **2016.12.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/000094**
(87) **WO 2018/111315 2018.06.21**

(71) Заявитель:
РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Цзян Синь, Бендер Кристофер Ф., Висник Мелеэн, Хотема Марта Р., Шелдон Закари С., Ли Читасэ, Капрат Брэдли Вилльям, Болтон Гари, Корнберг Брайан (US)

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

(57) В документе раскрыты соединения формул



(I)

а также их аналоги, переменные которых определены в данном документе. Также предоставлены их фармацевтические композиции. В некоторых аспектах соединения и композиции, представленные в настоящем документе, могут быть использованы для ингибирования RORγ и/или снижения экспрессии IL-17. Также предоставлены способы введения предложенных в данном документе соединений и композиций пациенту, нуждающемуся в этом, например, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с воспалительными или аутоиммунными расстройствами.

201991387 A1

201991387 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557607EA/085

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНОНЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА, ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ROR γ И ДРУГИХ ПРИМЕНЕНИЙ

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/435,588, поданной 16 декабря 2016 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Область изобретения

Настоящее изобретение относится в целом к областям биологии и медицины. Более конкретно, оно относится к соединениям, композициям и способам лечения и профилактики заболеваний, таких как заболевания, связанные с RAR-связанным орфанным рецептором γ (RORγ) и избыточной выработкой IL-17.

Предшествующий уровень техники

Воспалительные заболевания, в частности, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз и рассеянный склероз, часто имеют серьезные и долгосрочные нежелательные воздействия на физическое самочувствие и качество жизни пациента. У многих пациентов эти заболевания вызывают значительную недееспособность, а в некоторых случаях (*например*, волчанка и рассеянный склероз) они могут быть опасными для жизни. Последние достижения в возможных способах лечения, такие как разработка терапевтических антител к фактору некроза опухоли (TNF), улучшили результаты и повысили качество жизни для многих пациентов. Тем не менее, значительное количество пациентов не достигает достаточного облегчения симптомов при применении таких способов лечения или не может их переносить. Даже у пациентов, показывающих ответ на терапию, могут наблюдаться значительны побочные эффекты, которые могут быть опасны для жизни из-за подавления иммунитета или других осложнений.

Недавние исследования хронического воспаления и аутоиммунитета выявили важную роль субпопуляции Т-лимфоцитов, известных как клетки Th17. Эти клетки вырабатывают воспалительный цитокин интерлейкин 17 (IL-17). Сообщалось о чрезмерном уровне IL-17 при различных аутоиммунных заболеваниях, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевания кишечника, витилиго, синдром Шегрена и анкилозирующий спондилит (Miossec and Kolls, 2012; Yang *et*

al., 2014; Gaffen *et al.*, 2014). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что IL-17 также играет значительную роль в патологии васкулита, атеросклероза и воспалительных заболеваний легких, таких как муковисцидоз и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). IL-17 также участвует в патофизиологии эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и БАС. Повышенные уровни клеток IL-17 или Th17 были зарегистрированы у пациентов с психиатрическими и психоневрологическими состояниями, включая шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, большую депрессию и аутизм. Повышение уровня IL-17 было связано с другими состояниями, включая нарушение регуляции воспалительной передачи сигналов, включая ожирение, резистентность к инсулину и ожирение печени.

Хотя Th17-клетки не являются единственным источником IL-17, сообщалось, что эти клетки являются основным источником данного цитокина в тканях, получающих повреждения от аутоиммунного заболевания, такого как суставы с артритом. Сообщалось, что повышенные уровни IL-17 способствуют деградации ткани, *например*, путем стимуляции выработки матричных металлопротеиназ (источника повреждения соединительной ткани и хряща) и увеличения экспрессии рецепторного активатора лиганда NF-κB (RANKL), который стимулирует активность остеокластов и способствует повреждению костей.

Несоответствующая активность клеток Th17, включая повышение выработки IL-17, также участвует в патологиях, связанных с некоторыми вирусными и паразитарными инфекциями. Например, IL17 был вовлечен в развитие тяжелого нейровоспаления, связанного с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и был связан с повышенной тяжестью поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, стимулировании чрезмерного воспалительного ответа и ингибировании клиренса инфекционного агента (Waite and Skokos, 2011). Соответственно, способы лечения, которые предотвращают или ингибируют избыточную выработку IL-17 или иным образом снижают циркулирующие уровни IL-17, будут иметь значительный потенциал при широком спектре заболеваний или расстройств, в том числе содержащих воспалительные и аутоиммунные компоненты.

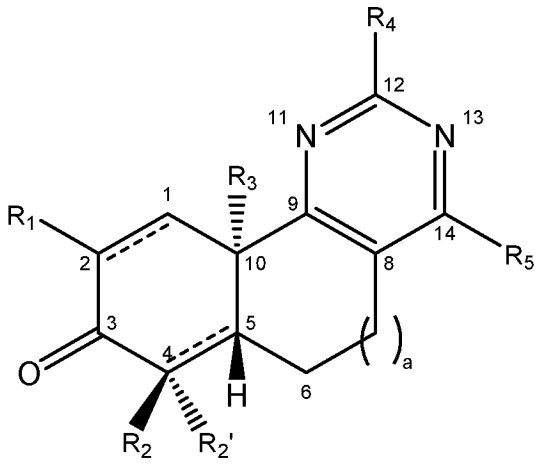
Дифференцировка клеток Th17 и выработка ими IL-17 в

значительной степени регулируются RAR-связанным орфанным рецептором RORγt, членом семейства ядерных гормональных рецепторов. Экспрессия RORγt является общей для всех типов клеток Th17 и играет значительную роль в их дифференцировке и активности. RORγ также регулирует выработку IL-17 в клетках других типов, включая гамма-дельта-Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки и клетки-индукторы лимфоидной ткани (Bronner *et al.*, 2016). Было показано, что ингибирование активности RORγt приводит к снижению экспрессии IL-17. Таким образом, идентификация и синтез низкомолекулярных ингибиторов RORγt представляет большой интерес.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, включая производные пиримидинилтрициклического енона, с противовоспалительными и/или антиоксидантными свойствами, их фармацевтическим композициям, способам их изготовления и способам их применения, включая ингибирование ядерного рецептора RORγ, предотвращение и лечение заболевания или расстройства, связанного с IL-17 и/или излишней выработкой IL-17.

В некоторых аспектах настоящее раскрытие предоставляет соединения формулы:



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный

гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

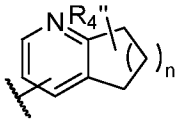
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$,

ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

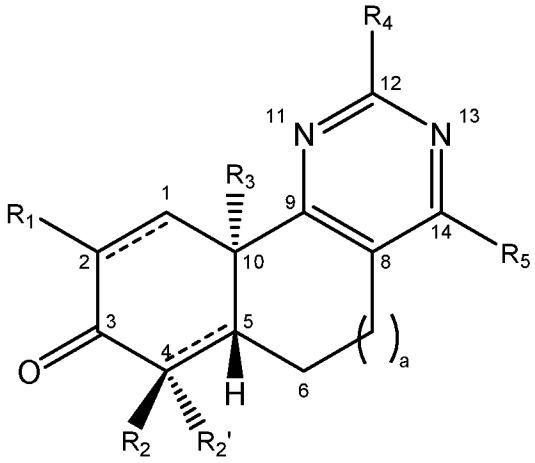
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие предоставляет соединения формулы:



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный

вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C\leq18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

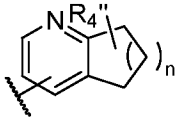
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$,

ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$ алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних одиннадцати групп, или

$-OY_1–A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2–C(O)NR_c–A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

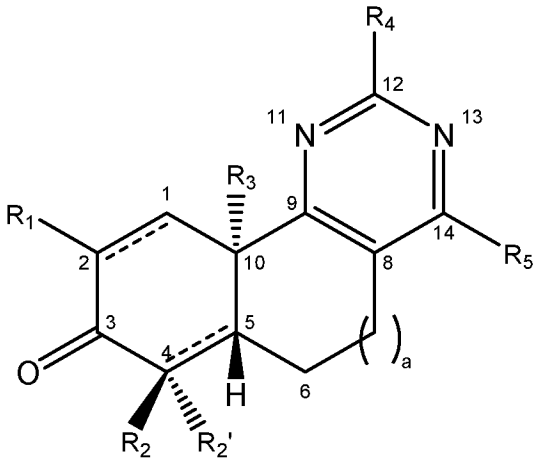
R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

где:

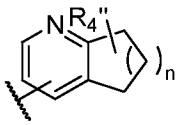
X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является

метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой $арендиил_{(C≤12)}$, замещенный $арендиил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, замещенный $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, $гетероарендиил_{(C≤12)}$ или замещенный $гетероарендиил_{(C≤12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкил_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкил_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкил_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероаралкил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкиламино_{(C≤12)}$, $диалкиламино_{(C≤12)}$, $алкилсульфониламино_{(C≤12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$–OY_1–A_1$;

где:

Y_1 представляет собой $алкандиил_{(C≤8)}$ или замещенный $алкандиил_{(C≤8)}$; а также

A_1 представляет собой $циклоалкил_{(C≤8)}$ или замещенный $циклоалкил_{(C≤8)}$; или

$–Y_2–C(O)NR_c–A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

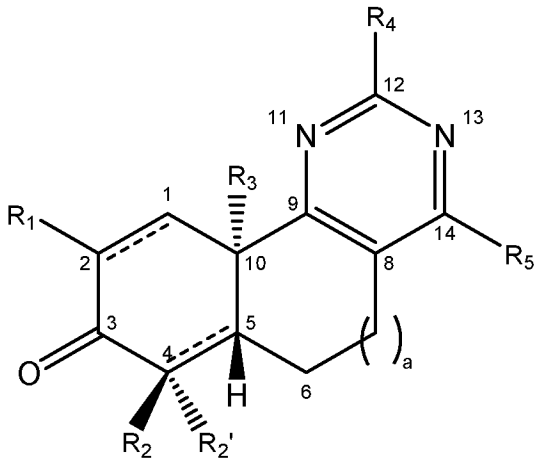
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

а равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или

замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

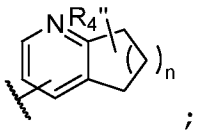
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$,

алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

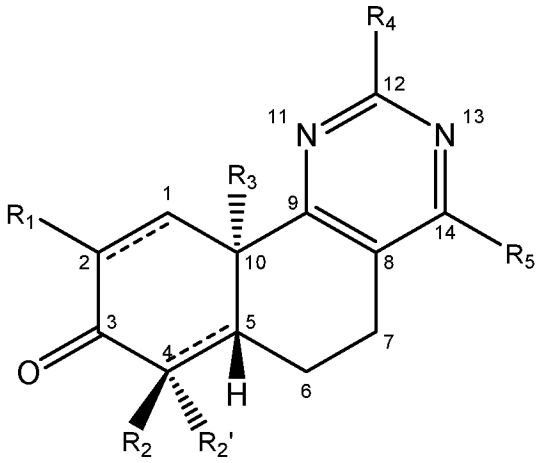
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(II)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, или замещенный вариант последних четырех групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

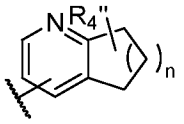
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$

алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

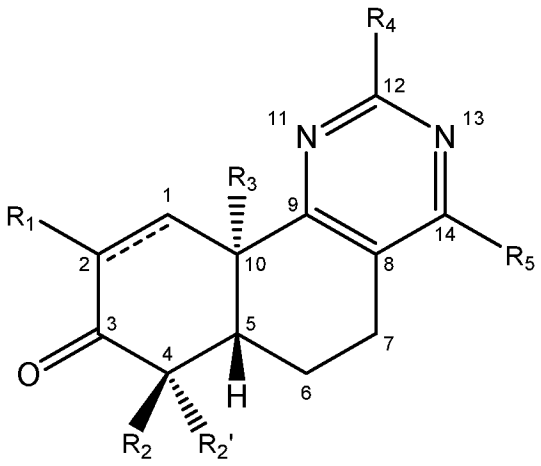
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(III)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант последних четырех групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

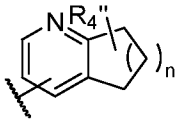
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

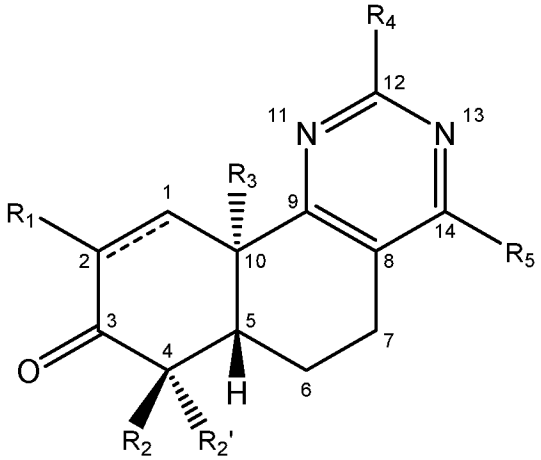
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(III)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq 8)}$–циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант последних четырех групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

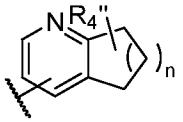
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$,

ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

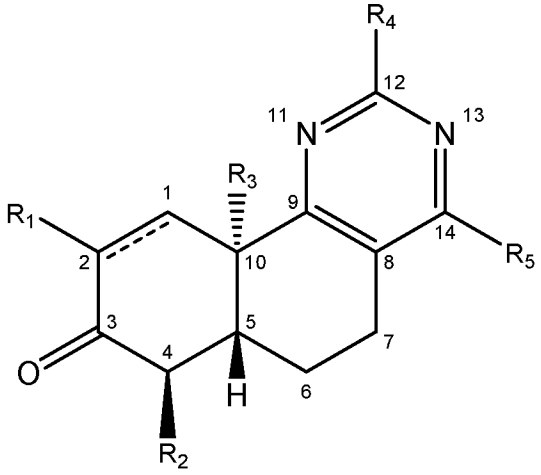
A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(IV)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$,

замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

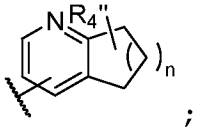
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$,

гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

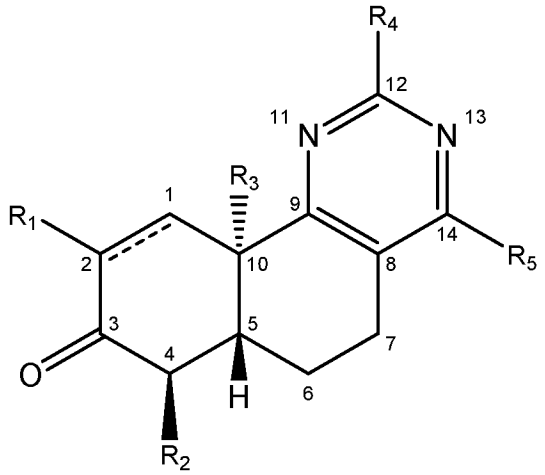
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(IV)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную

связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

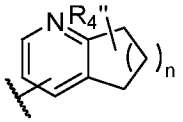
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$,

ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

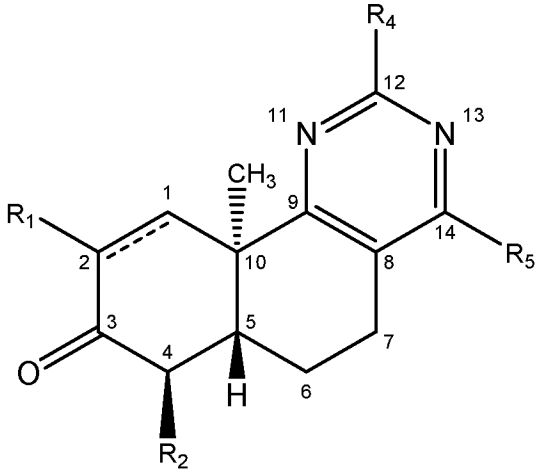
A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(V)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

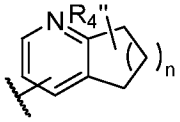
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант

любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

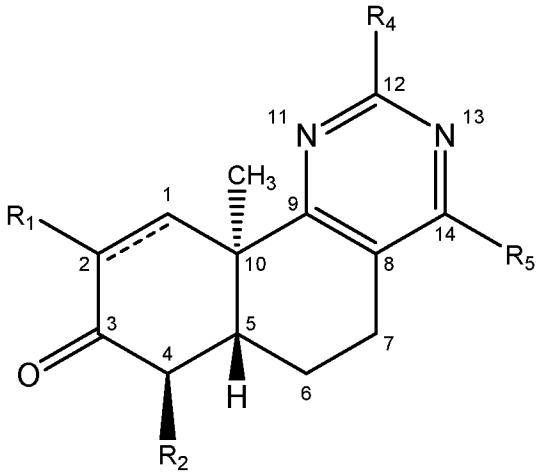
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(V)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный

гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq 8)}$–циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

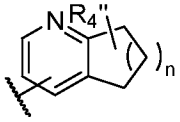
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

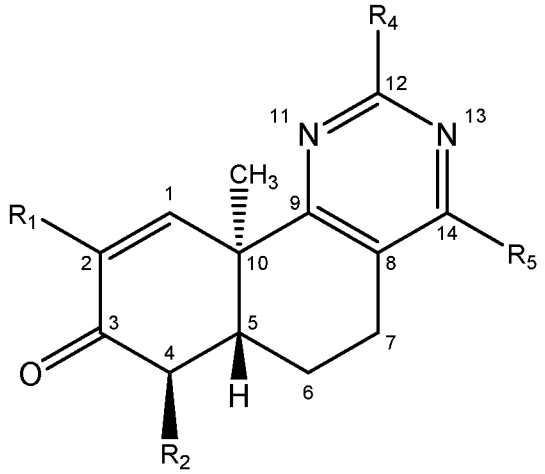
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VI)

где:

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

где:

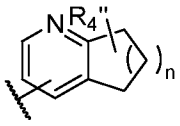
X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$,

гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4 ' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4" представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4$‴;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4‴ представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

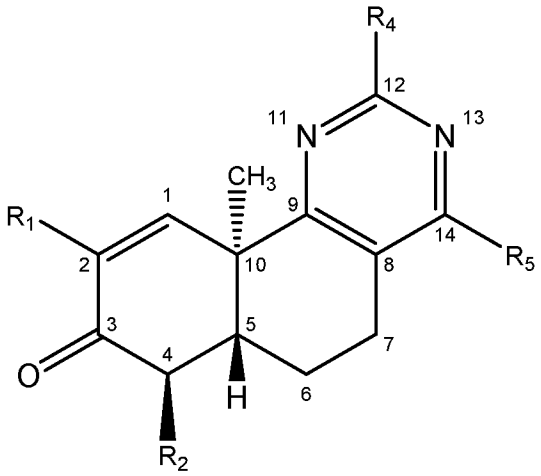
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(VI)

где:

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или -алкандиил$_{(C\leq 8)}$-циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$,

замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

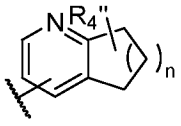
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$,

алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

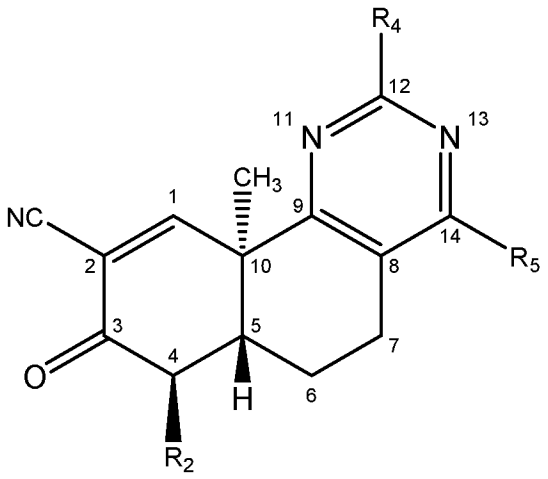
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VII)

где:

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

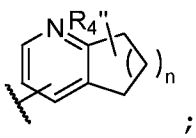
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой $арендиил_{(C≤12)}$, замещенный $арендиил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, замещенный $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, $гетероарендиил_{(C≤12)}$ или замещенный $гетероарендиил_{(C≤12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкил_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкил_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкил_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкиламино_{(C≤12)}$, $диалкиламино_{(C≤12)}$, $алкилсульфониламино_{(C≤12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$–OY_1–A_1$;

где:

Y_1 представляет собой $алкандиил_{(C≤8)}$ или замещенный $алкандиил_{(C≤8)}$; а также

A_1 представляет собой $циклоалкил_{(C≤8)}$ или замещенный $циклоалкил_{(C≤8)}$; или

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

где:

Y_2 представляет собой $арендиил_{(C≤8)}$ или замещенный $арендиил_{(C≤8)}$;

R_b представляет собой водород, $алкил_{(C≤6)}$ или замещенный $алкил_{(C≤6)}$; а также

A_2 представляет собой $аралкил_{(C≤12)}$ или замещенный

аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

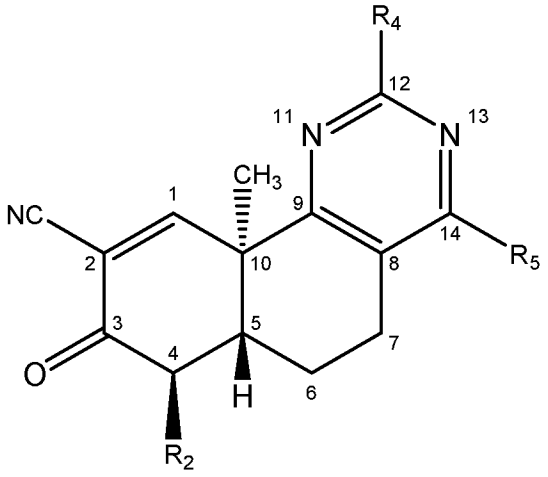
A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определяются как:



(VII)

где:

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

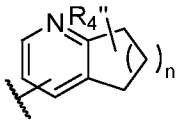
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$ алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

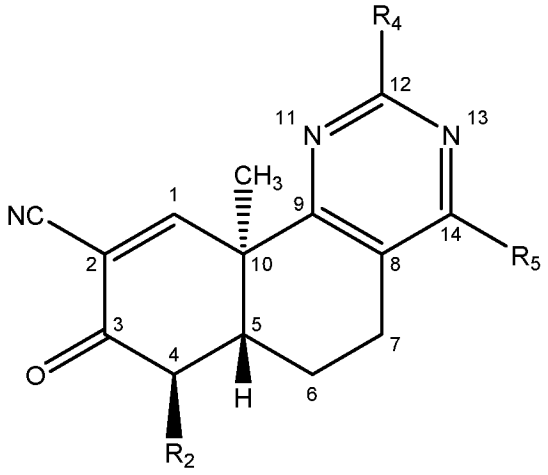
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VII)

где:

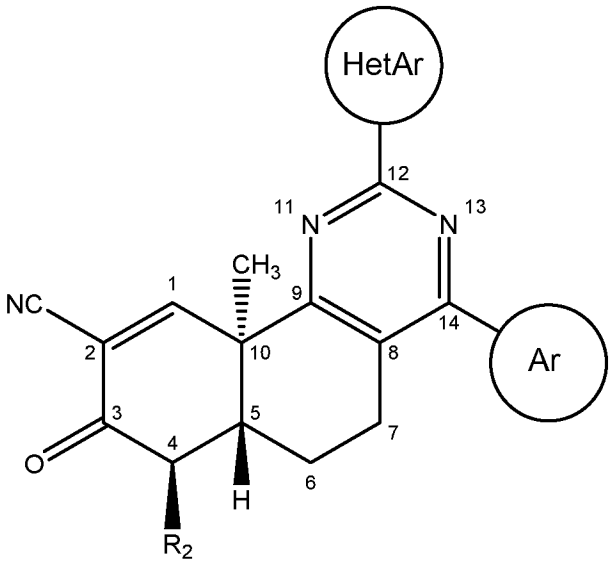
R_2 представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 12)}$;

R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$; а также

R_5 представляет собой арил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq 12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VIII)

где:

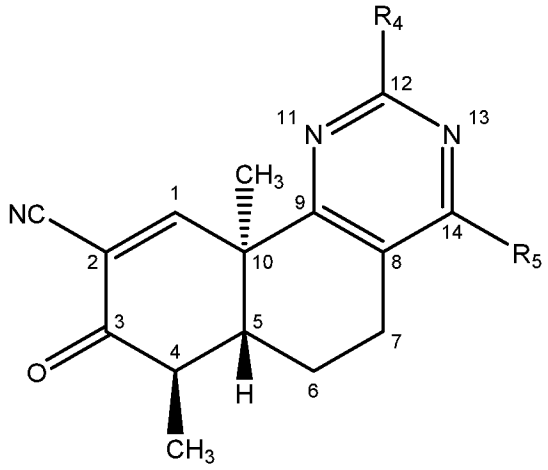
R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$;

HetAr представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$; а также

Ar представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(IX)

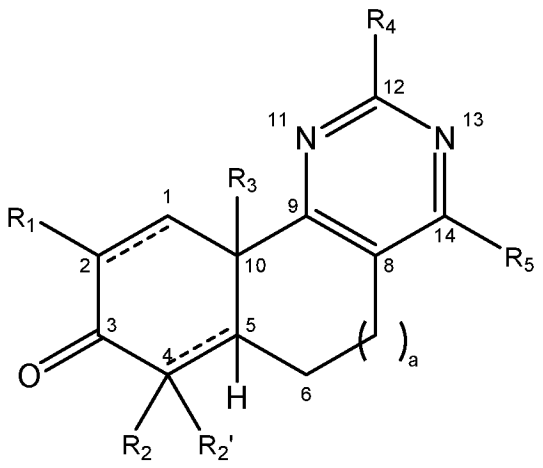
где:

R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$; а также

R_5 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления настоящее раскрытие предоставляет соединения формулы:



(X)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант последних четырех групп, или –алкандиил$_{(C\leq 8)}$ –циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, или замещенный вариант последних четырех групп, при условии, что, когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

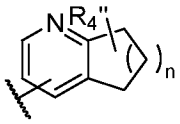
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq 8)}$ алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из трех последних групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный

циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления связь между атомом углерода 1 и атомом углерода 2 представляет собой эпоксидированную двойную связь. В других вариантах осуществления связь между атомом углерода 1 и атомом углерода 2 представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления связь между атомом углерода 4 и атомом углерода 5 представляет собой одинарную связь. В других вариантах осуществления связь между атомом углерода 4 и атомом углерода 5 представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления a равно 1. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, такой как метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq 12)}$, такой как 3-гидроксипропил. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой алкенил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкенил$_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой аленкил$_{(C\leq 12)}$, такой как 2-пропенил. В некоторых вариантах осуществления R_2' представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_2' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_2' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, такой как метил.

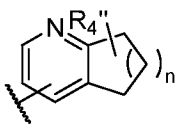
В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, такой как метил, пропил или изопентил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой арил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой алкил$_{(C2-18)}$ или замещенный алкил$_{(C2-18)}$. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный

гетероарил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероарильную$_{(C\leq12)}$ или замещенную гетероарильную$_{(C\leq12)}$ группу, причем по меньшей мере один из гетероатомов в ароматическом кольце представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как 3-пиридинил, 4-пиридинил, 4-(2-циклопропил)пиридинил, 5-(2-циклопропил)пиридинил, 4-(2-морфолино)пиридинил, 4-(2-фенил)пиридинил, 3-(5-метил)пиридинил, 3-(6-метил)пиридинил, 4-(2-метил)пиридинил, 4-(3-метил)-пиридинил, 3-пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, 3-(N-метил)пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 5-изохинлинил, 2-изохинлинил, 1-изохинолинил, 4-(2-фенил)пиридинил, 5-(2-фенил)пиридинил, 3-(5-метил)пиридинил, 4-(3-метил)пиридинил, 4-(3,5-диметил)изоксазолил, 4-(2-метил)пиридинил, 4-(3-метил)пиридинил, 3-(4-метил)пиридинил, 4-(6-метил)пиримидинил, 6-(4-метил)пиримидинил, 4-пиридазинил, 2-хиназолинил, 4-хиназолинил, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил, 5-хинолинил, 6-хинолинил, 8-хинолинил, 4-изохинолинил, 3-(8-метил)-хинолинил, 3-(1-метил)хинолинил, 4-(2-метил)хинолинил, 4-(2-изопропил)хинолинил, 4-(6-метил)хинолинил, 4-(7-метил)хинолинил, 4-(8-метил)хинолинил, 2-(*N*-метил)-индолил, 5-(2,4-диметил)тиазолил или 5-(3-метил)оксадизолил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как 4-(2-трифторметил)пиридинил, 4-(3-фтор)пиридинил, 4-(2-метокси)пиридинил, 4-(2-гидроксиметил)пиридинил, 4-(2-ацетиламино)пиридинил, 4-(2-фторметил)пиридинил, 4-(2-ацетамидилэтил)пиридинил, 4-(2-фторметил)хинолинил, 4-(2-ацетоксиметил)хинолинил, 4-(2-формил)хинолинил, 4-(6-фтор)хинолинил, 4-(7-фтор)хинолинил, 4-(8-фтор)хинолинил, 4-(6 8-дифтор)хинолинил, 4-(6-фтор-2-метил)хинолинил или 4-(8-фтор-2-метил)хинолинил.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, такой как фенил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq12)}$, такой как 2-фторфенил или 4-трифторметилфенил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как циклогексил.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой:



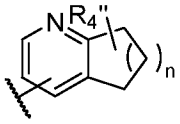
;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4" представляет собой –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп,

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой:



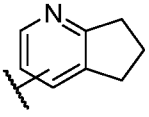
;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

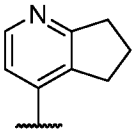
R_4" представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–Алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любого из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой:



.

В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой:



.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой $гетероциклоалкил_{(C≤18)}$ или замещенный $гетероциклоалкил_{(C≤18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой $гетероциклоалкил_{(C≤12)}$, такой как морфолинил, 4-пиперидинил, 3-(5-метил-)1,2,3,6-тетрагидропиридинил или 4-*N*-метилпиперазинил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный

гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как *N*- *трет*-бутилоксикарбонил-4-пиперидинил, *N*-ацетил-4-пиперидинил, *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, *N*-ацетил-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил или 4- *N*-ацетилпиперазинил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой водород.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой-X_1-$(CH_2)_m$-R_4'; в котором:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой-X_1-$(CH_2)_m$-R_4'; в котором:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

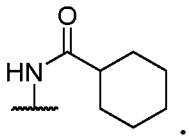
m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой NR_b, где: R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$. В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп. В некоторых вариантах осуществления R_4' представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4' представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$, такой как 4-пиридинил.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой амино. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой амидо$_{(C\leq12)}$ или замещенный амидо$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах

осуществления R_4 представляет собой амидо$_{(C\leq12)}$, такой как:



.

В другом варианте осуществления R_4 представляет собой $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; в котором:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

В других вариантах осуществления $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; в котором:

X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$ алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой гетероарендиил$_{(C\leq12)}$,такой как пиридин-2,4-диил или пиридин-2,5-диил. В других вариантах осуществления X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, такой как пиперидин-1,4-диил, пиперазин-1,4-диил или 1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1,5-диил. В некоторых вариантах осуществления p равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В других вариантах осуществления p равно 1. В других вариантах осуществления p равно 2.

В некоторых вариантах осуществления R_4''' представляет собой ацил$_{(C\leq8)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq8)}$. В некоторых вариантах

осуществления R_4''' представляет собой ацил$_{(C\leq8)}$, такой как ацетил. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой амидо$_{(C\leq8)}$ или замещенный амидо$_{(C\leq8)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4''' представляет собой амидо$_{(C\leq8)}$, такой как ацетамидил. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой замещенный ацил$_{(C\leq8)}$, такой как карбокси. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой циклоалкил $_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил $_{(C\leq8)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4''' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$, такой как циклопропил. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4''' представляет собой алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, такой как $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)_2CH_2CH_3$. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, такой как $-C(O)OEt$. В других вариантах осуществления R_4''' представляет собой $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, такой как $-C(O)NMe_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$, такой как фенил, 4-метилфенил, 3-изопропилфенил, 4-изопропилфенил, 1,3-бифенил или 1,4-бифенил. В других вариантах осуществления R_5 дополнительно содержит один или несколько атомов фтора. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq12)}$, такой как 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 4-гидроксиметилфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 4-хлорфенил или 3,4-дихлорфенил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалки $_{(C\leq12)}$, такой как циклопропил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой циклоалкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, такой как циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилокси. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой диалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный диалкиламино$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой диалкиламино$_{(C\leq8)}$ или замещенный диалкиламино$_{(C\leq8)}$, такой как диметиламино. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$, такой как метилсульфониламино. В некоторых вариантах

осуществления R_5 представляет собой $-OY_1-A_1$.

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$.

В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой:

В других вариантах осуществления R_5 представляет собой $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$; в котором:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

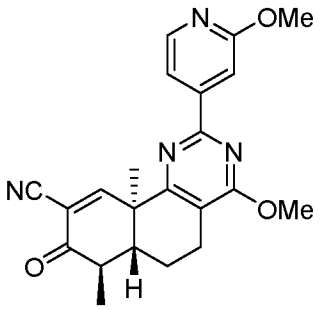
A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$.

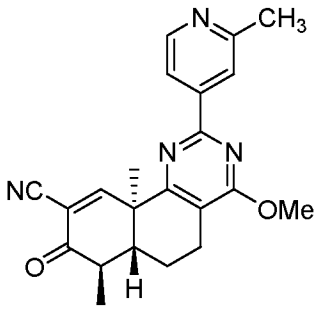
В некоторых вариантах осуществления Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$, такой как бензолдиил. В некоторых вариантах осуществления R_c представляет собой алкил $_{(C\leq6)}$, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$, такой как бензил.

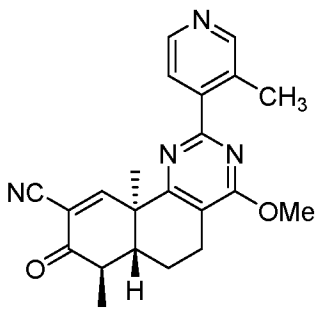
В других вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$, такой как 5-(3-метил)-оксадиазолил, 4-(3,5-диметил)изоксазолил, фуранил, бензофуранил, 2-тиазолил, 5-(2-метил)фуранил, 3-пиридинил или 4-пиридинил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как пирролидинил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкокси$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой алкокси$_{(C\leq12)}$, такой как метокси или изопропокси. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5

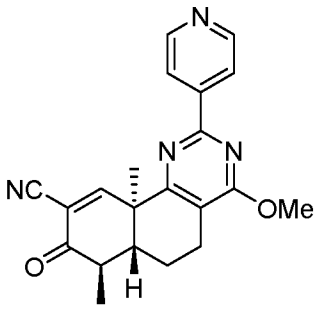
представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$, такой как бензил.

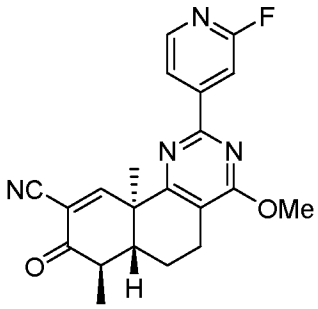
В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:

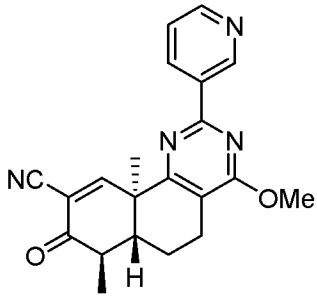


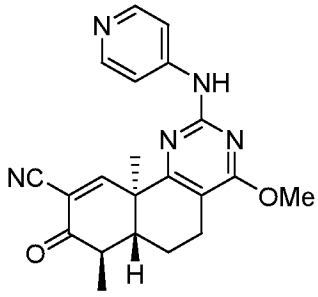
,


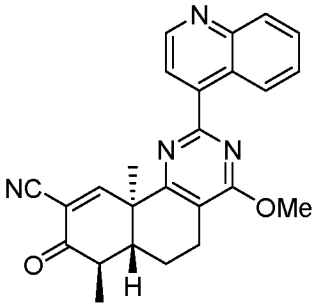
,


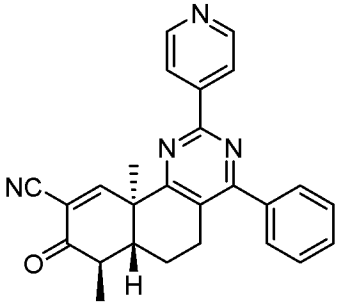
,


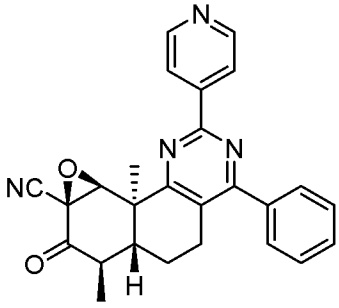
,


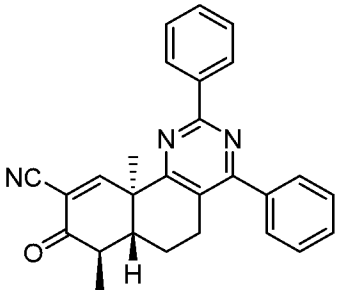
,


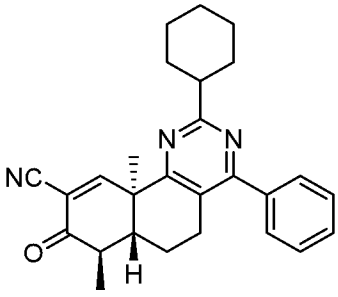
,


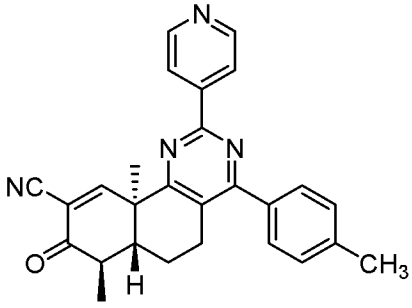
,


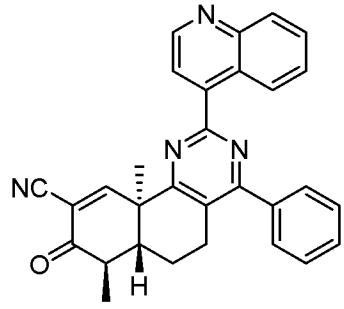
,


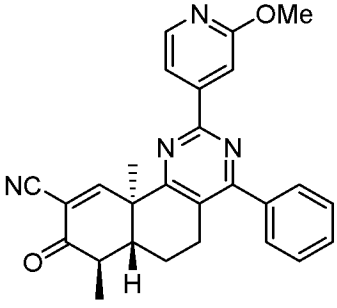
,


,


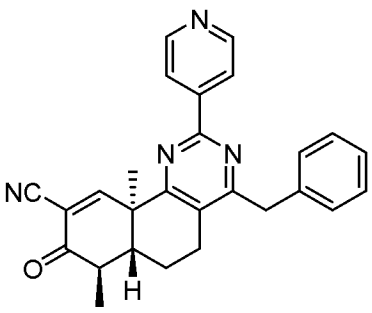
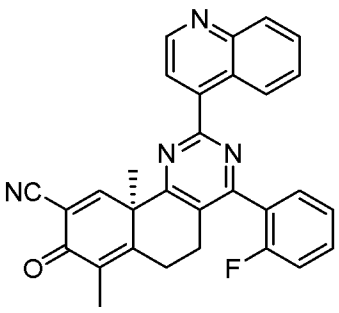
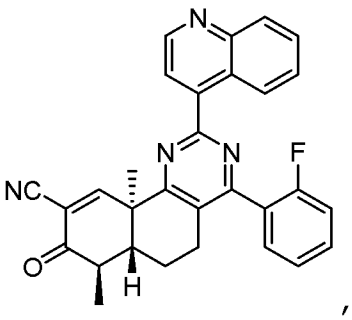
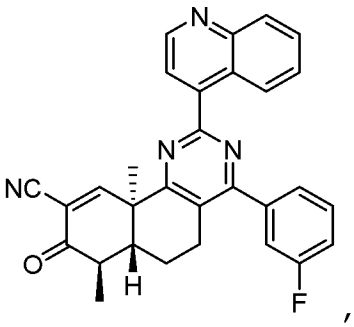
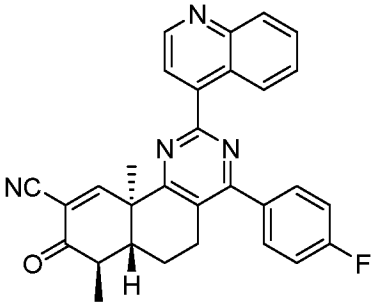
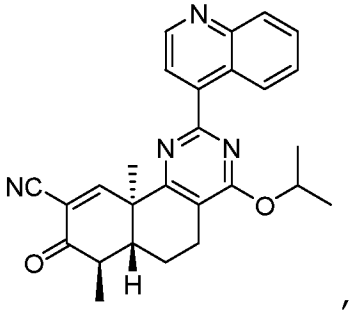
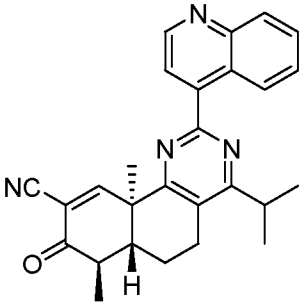
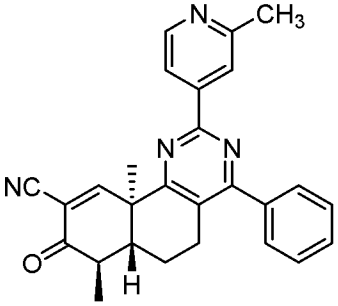
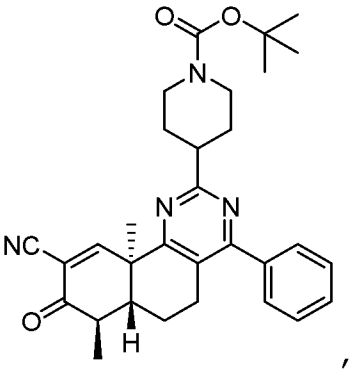
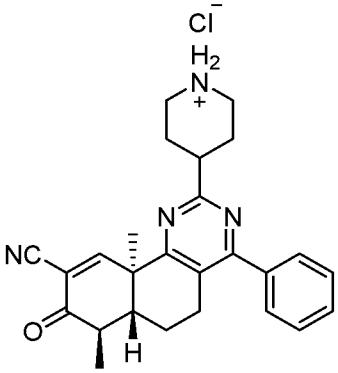
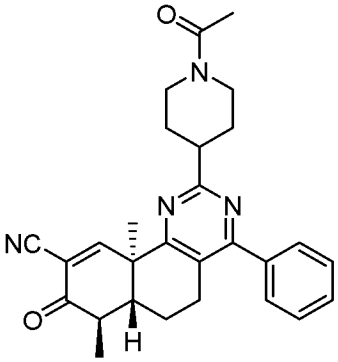
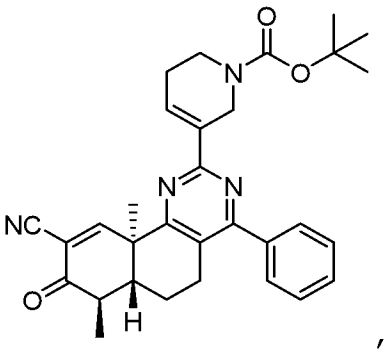
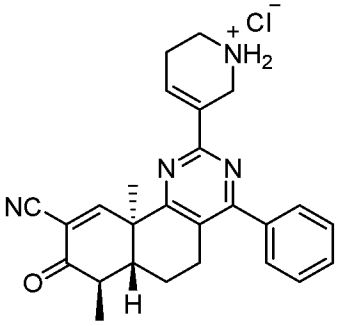
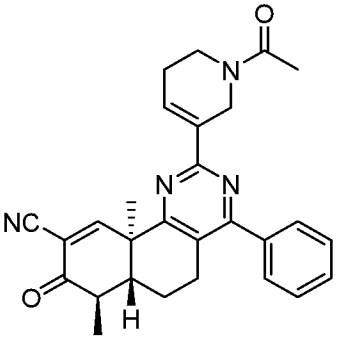
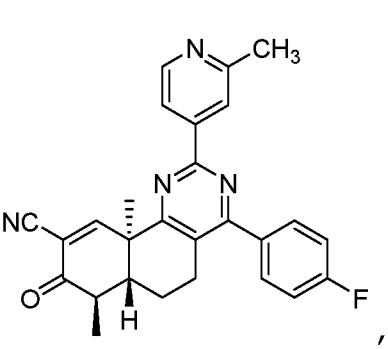
,


,


,


,


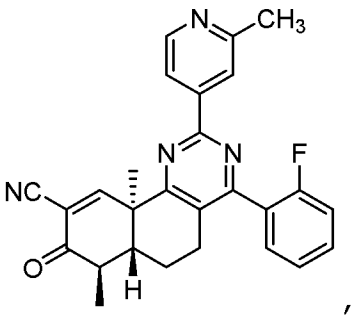
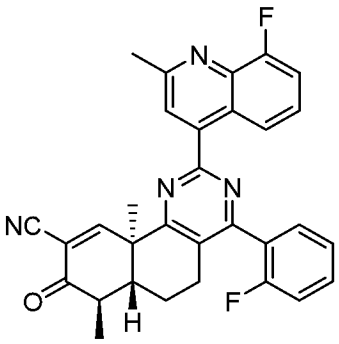
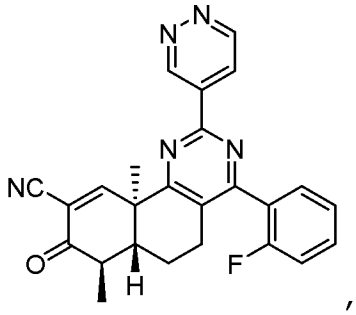
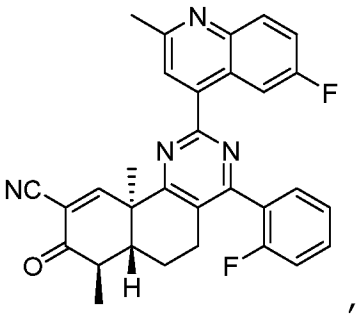
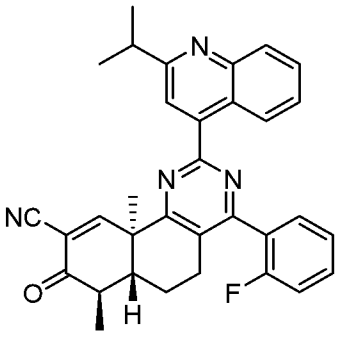
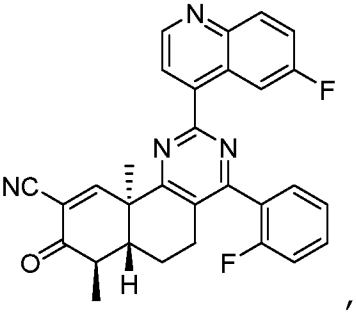
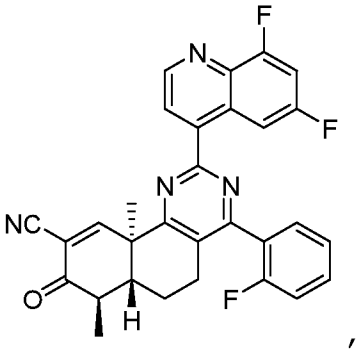
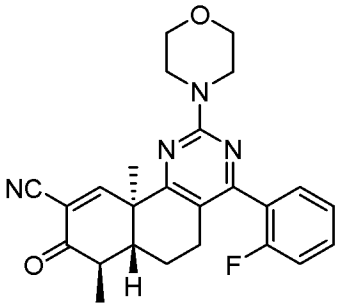
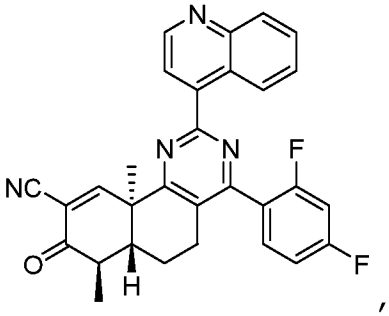
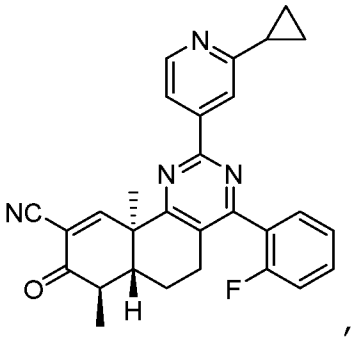
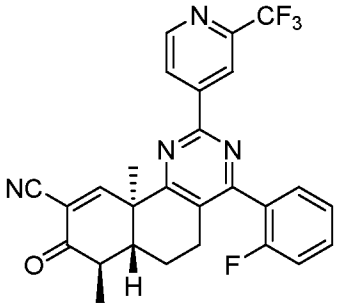
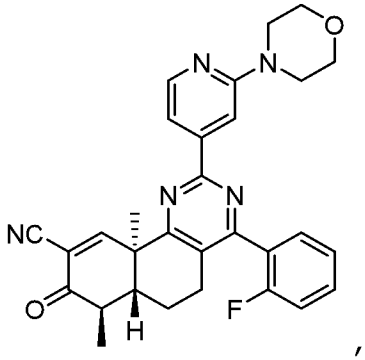
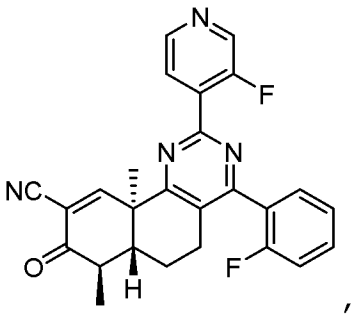
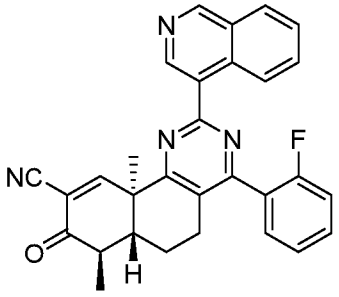
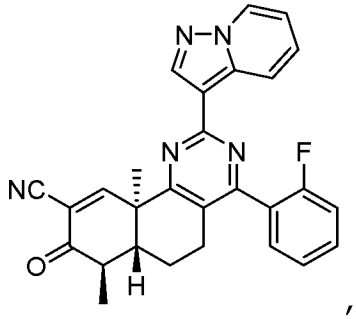
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

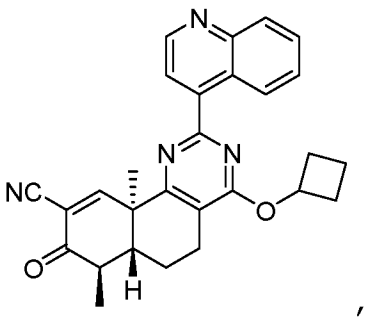
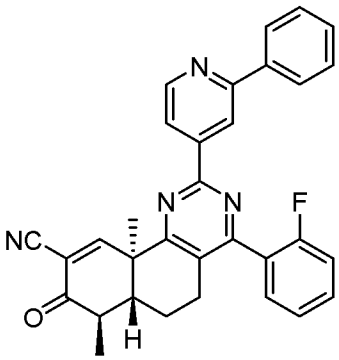
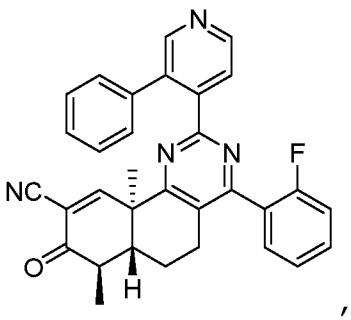
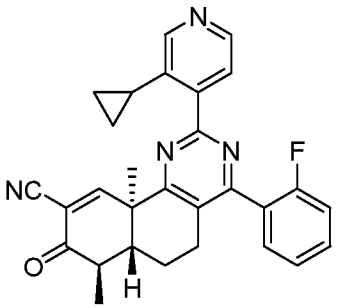
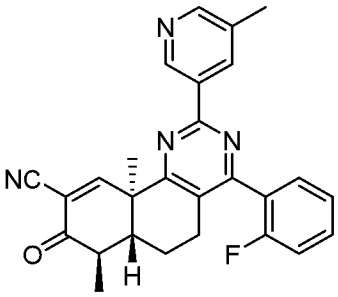
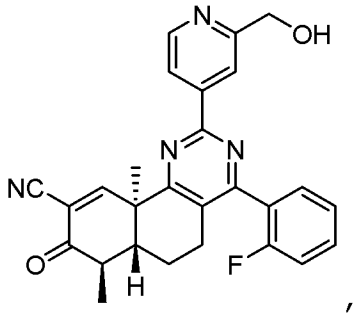
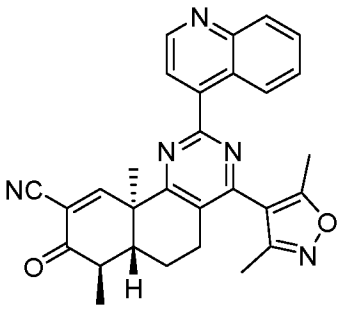
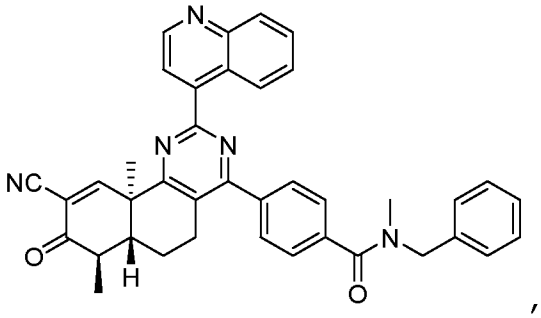
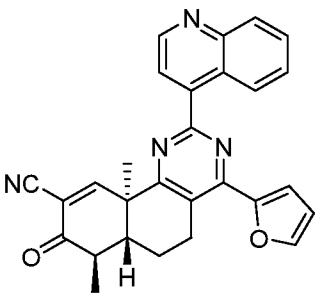
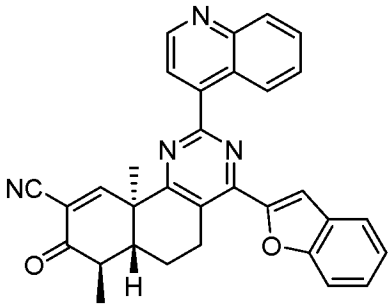
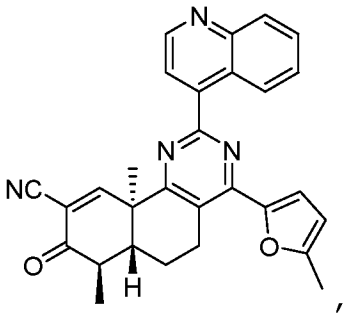
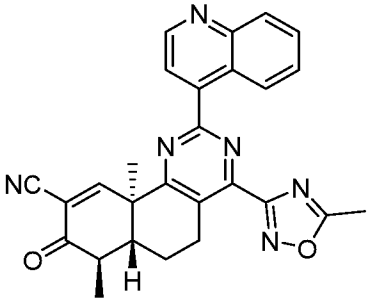
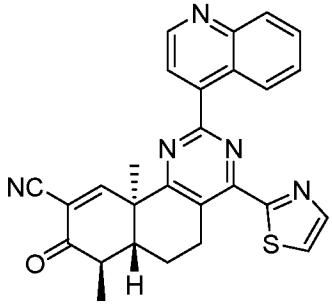
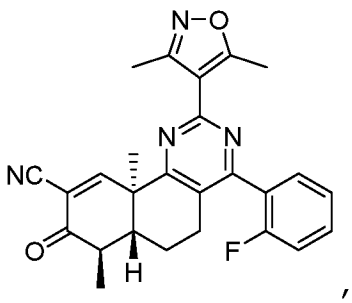
,

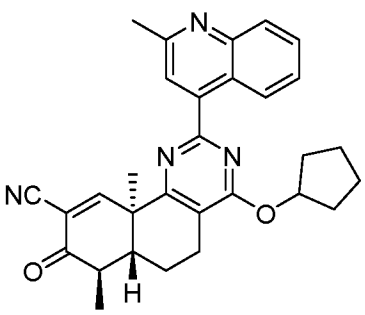
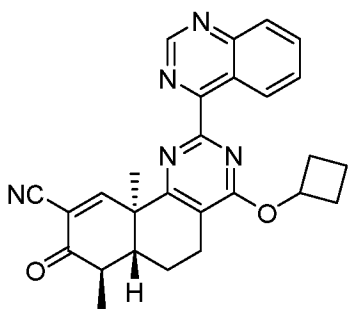
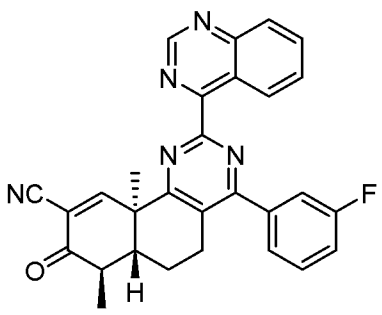
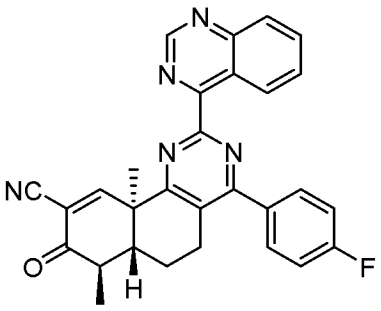
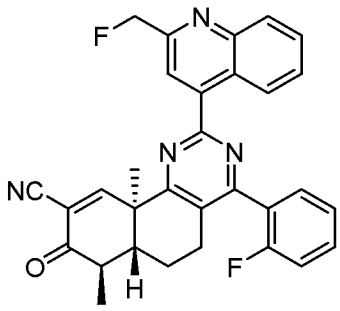
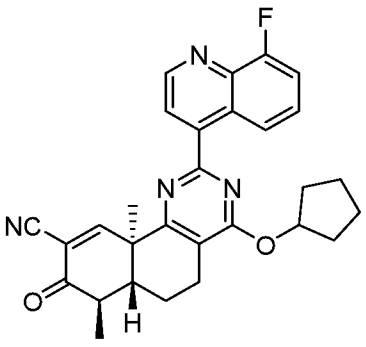
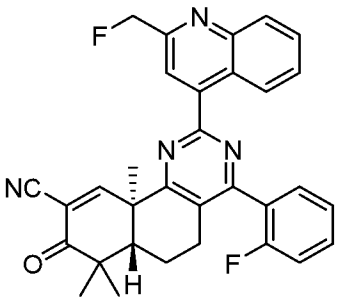
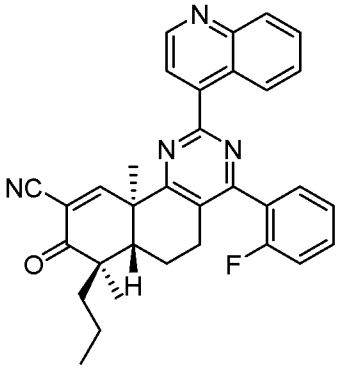
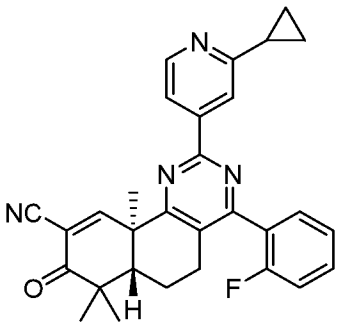
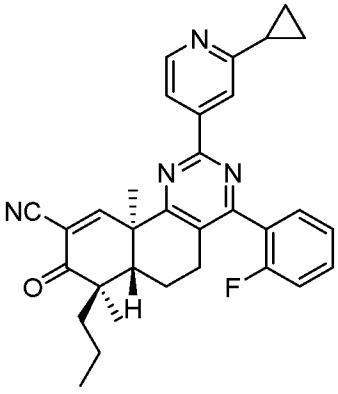
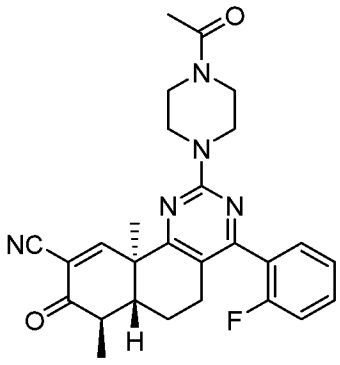
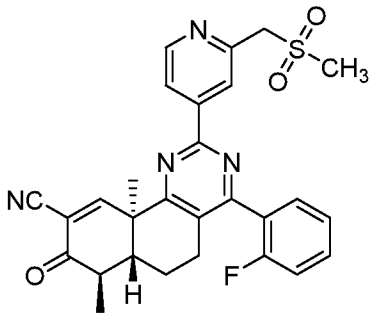
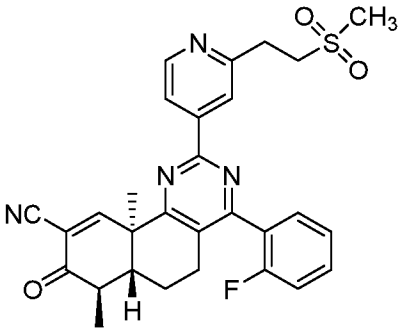
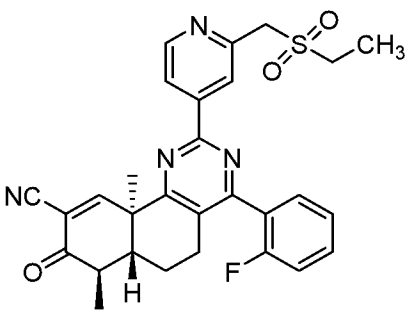

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

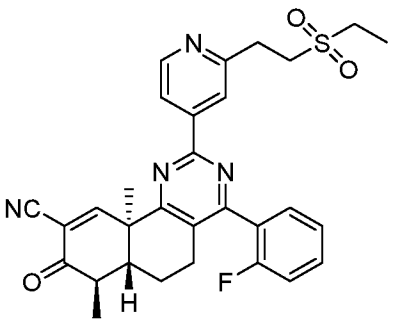
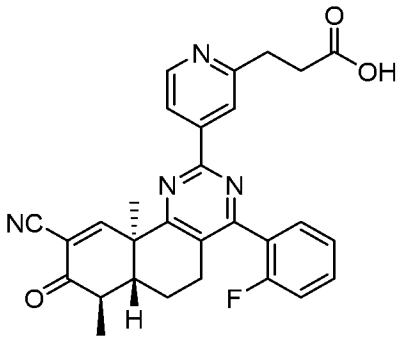
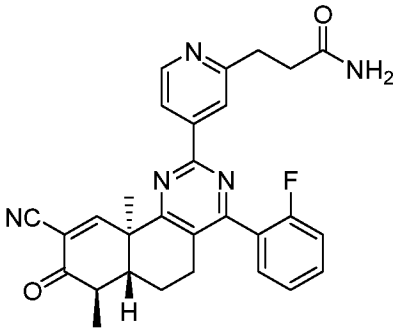
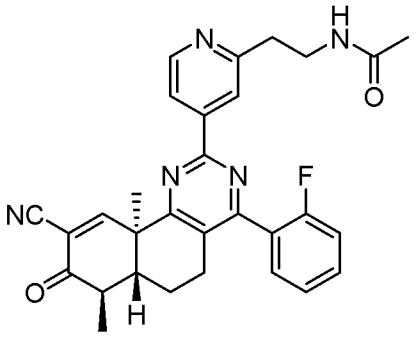
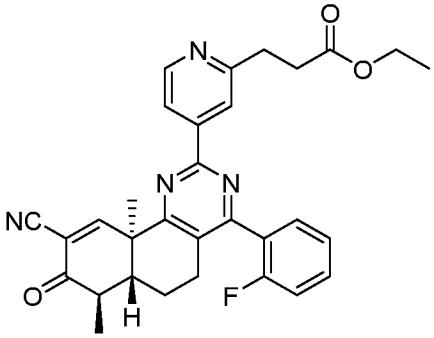
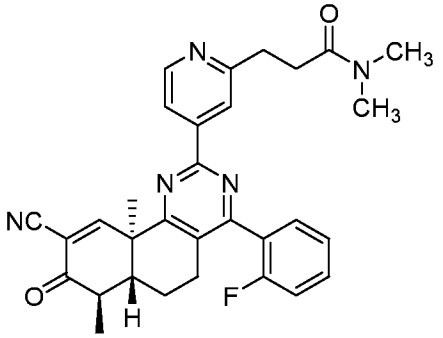
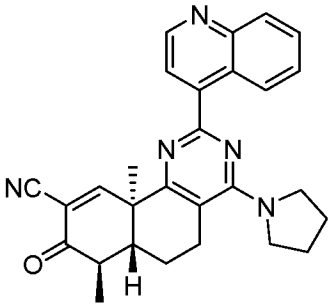
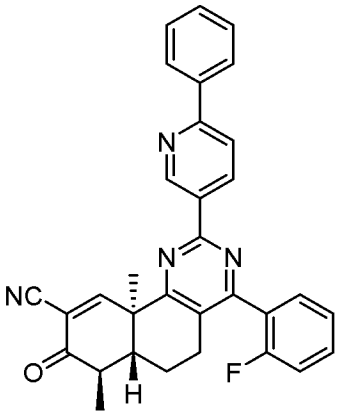
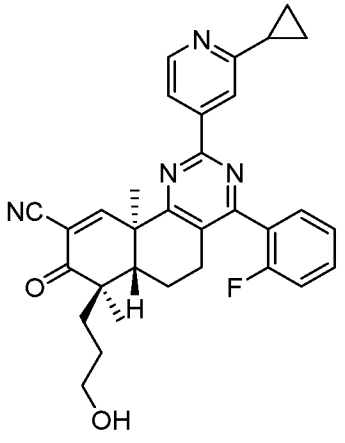
,

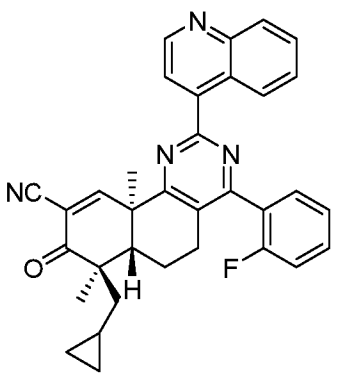
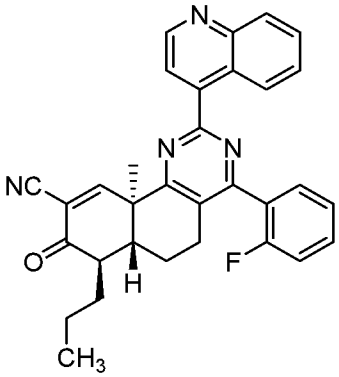
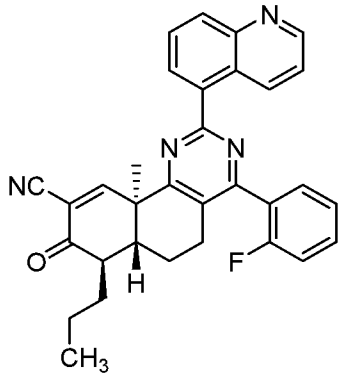
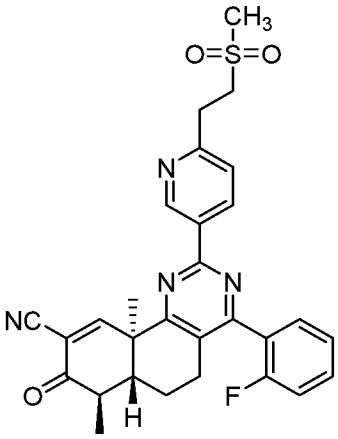
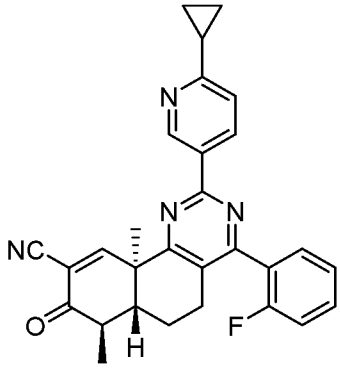
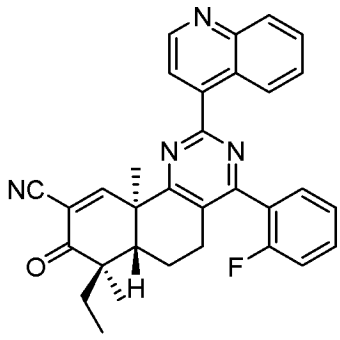
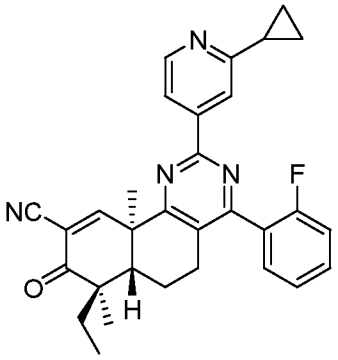
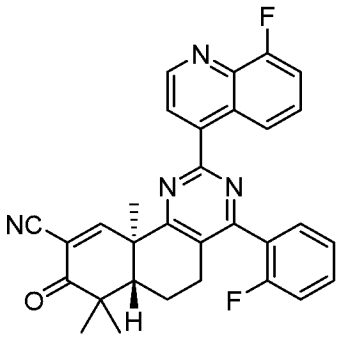
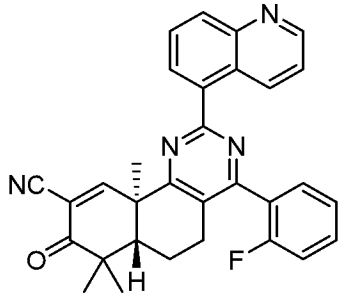
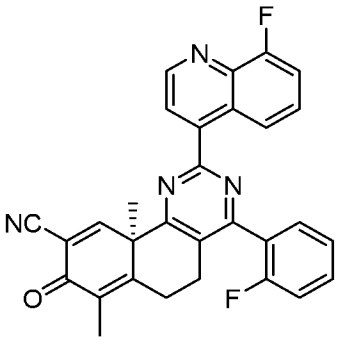
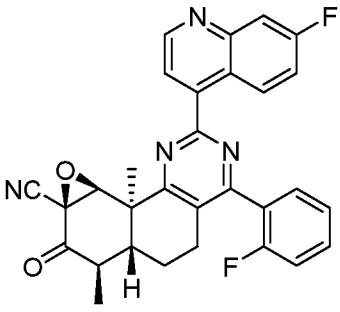
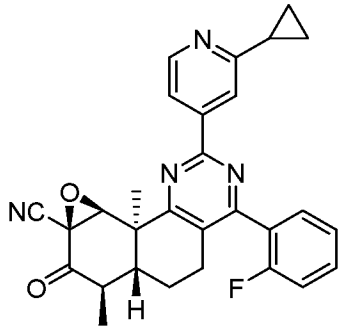
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

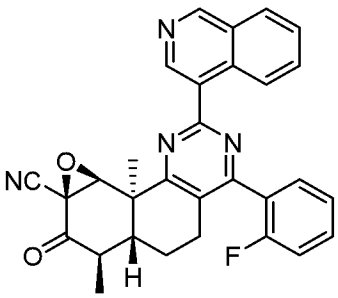
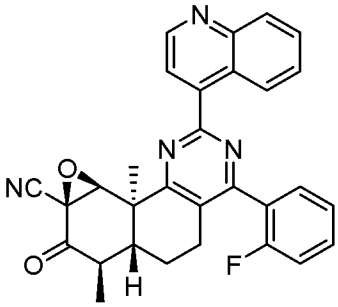
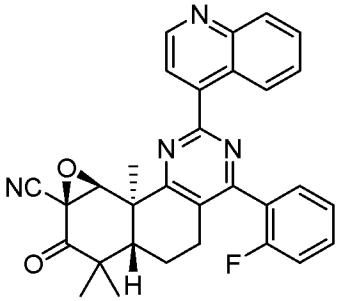
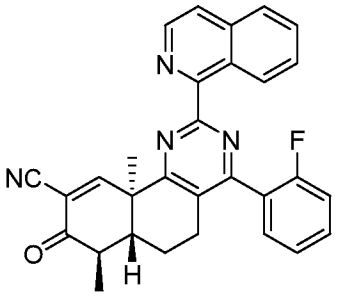
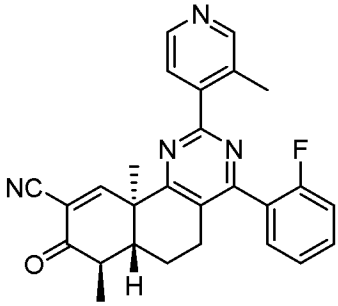
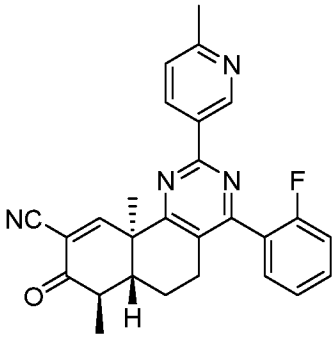
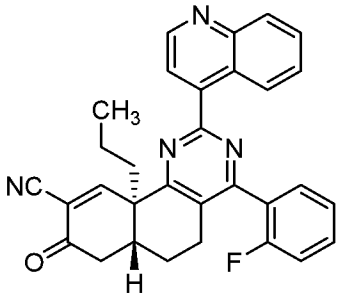
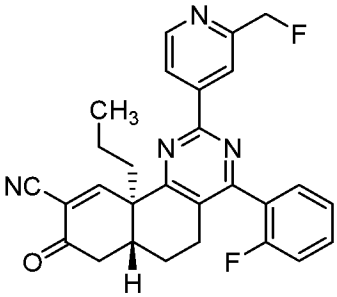
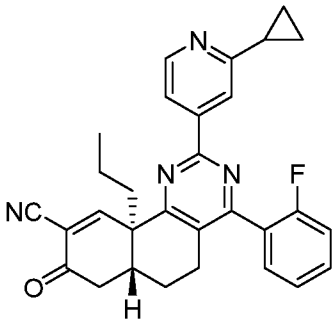
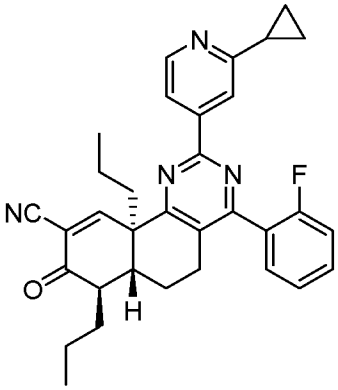
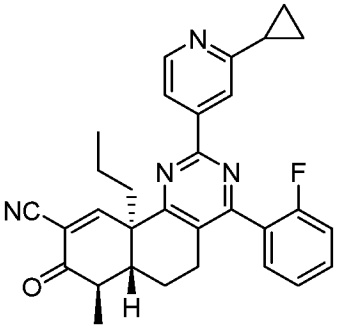
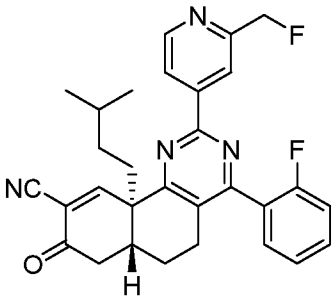
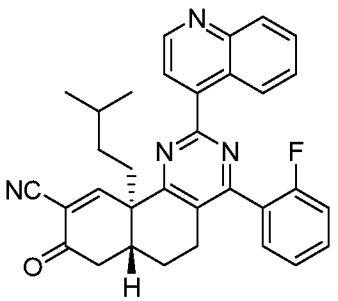
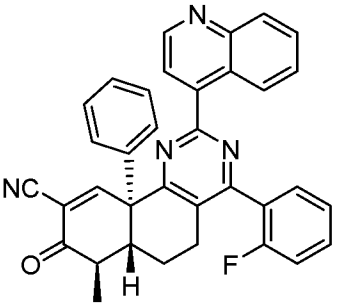
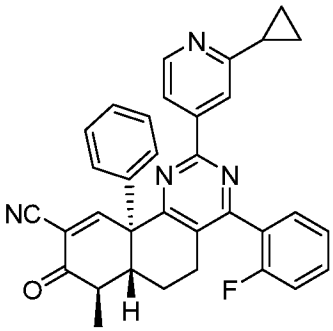

,

,

,

,

,

,

,

,

,

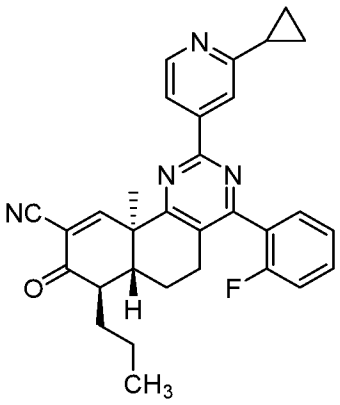
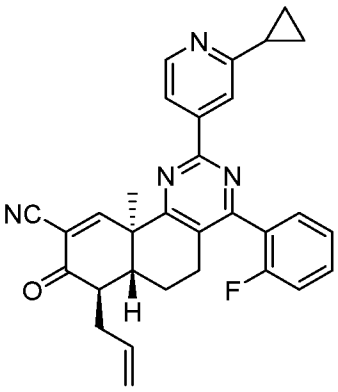
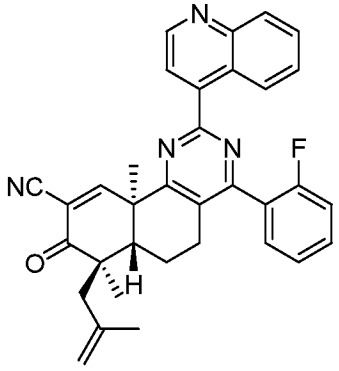
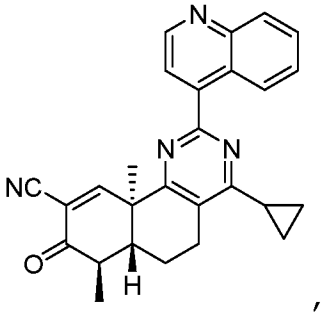
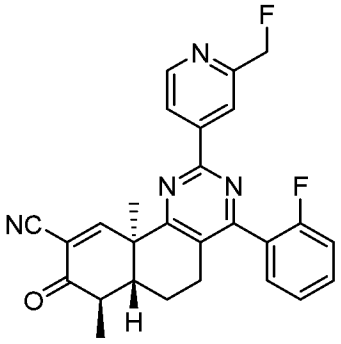
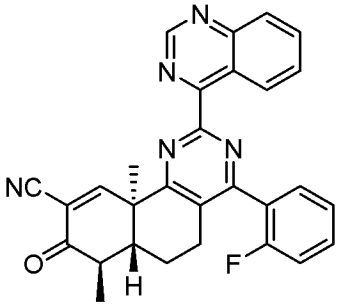
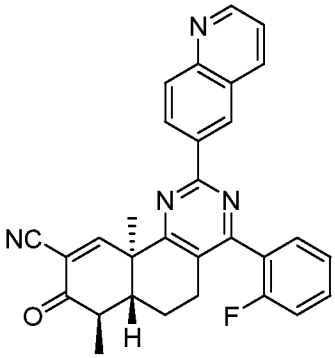
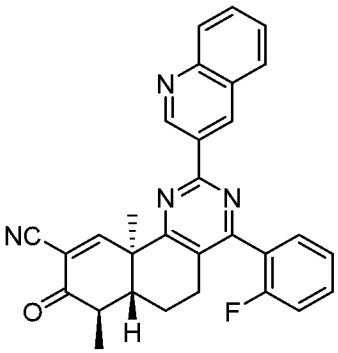
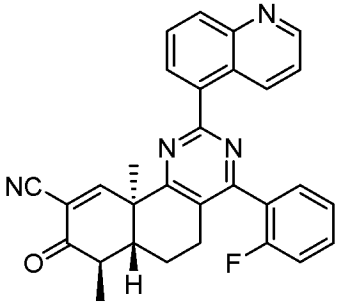
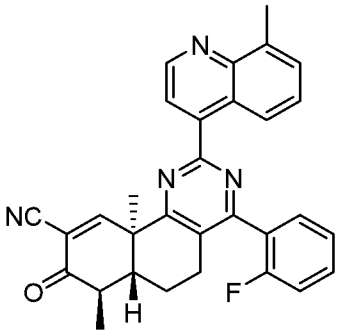
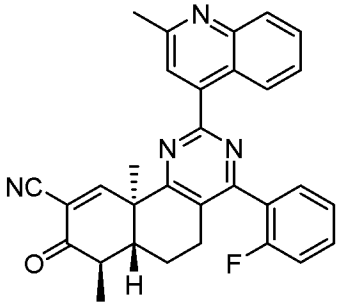
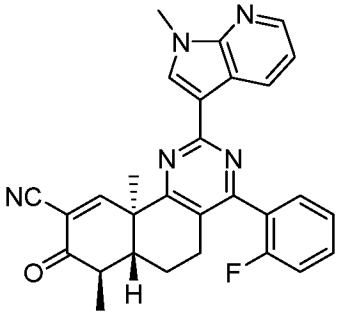
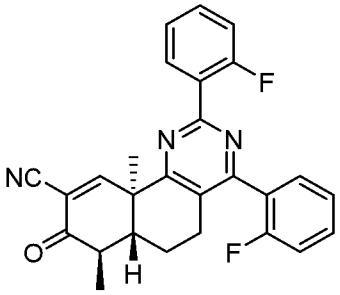
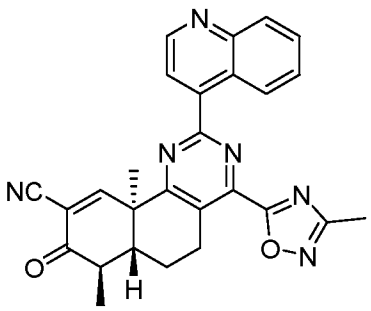
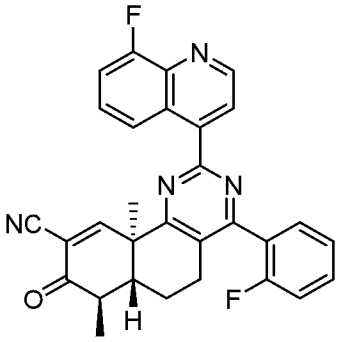

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

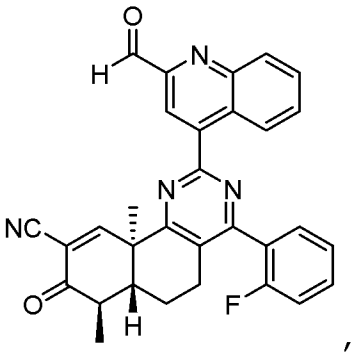
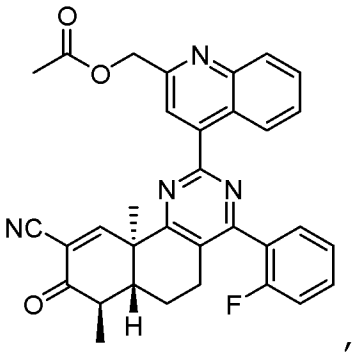
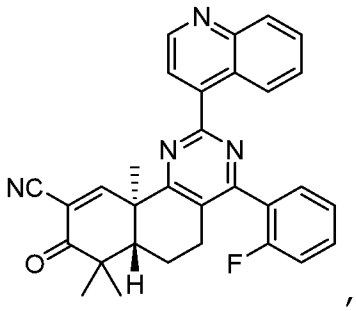
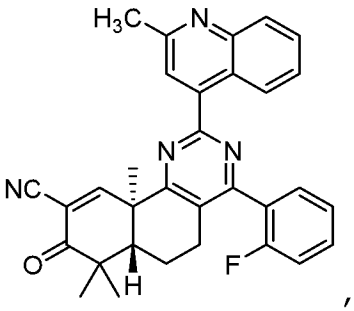
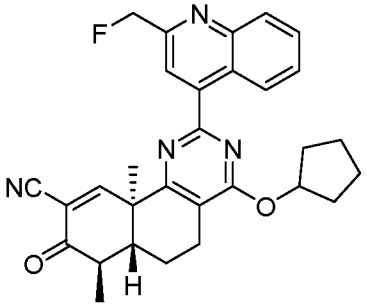
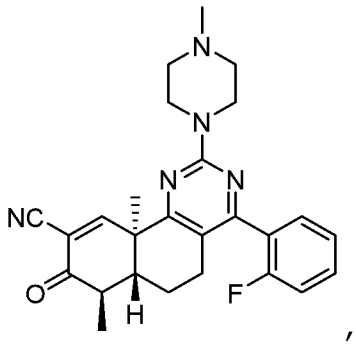
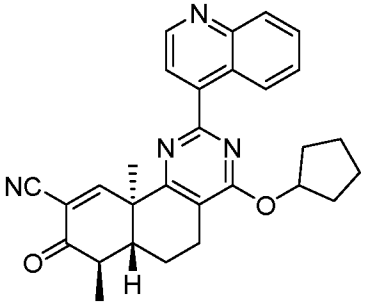
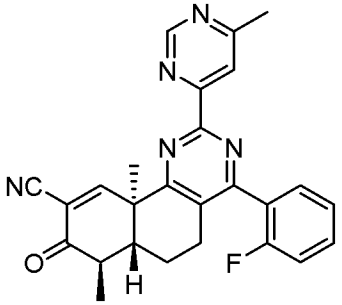
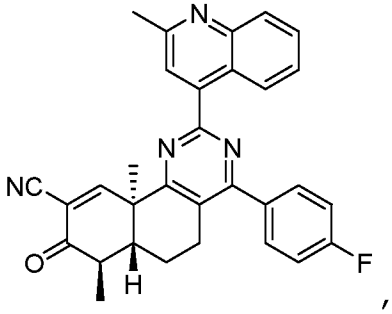
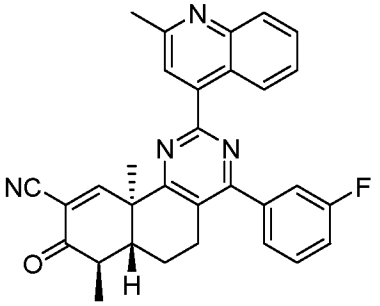
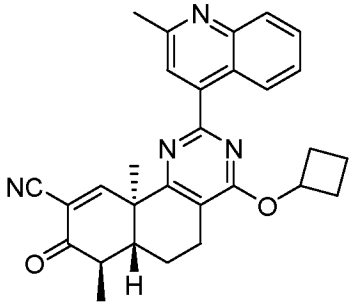
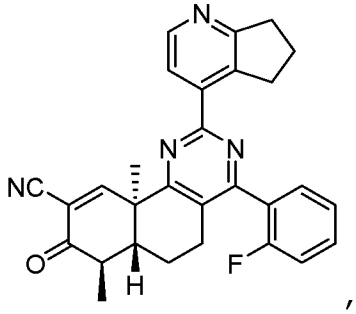
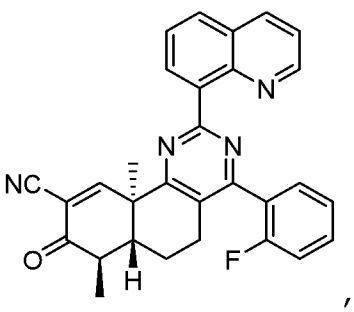
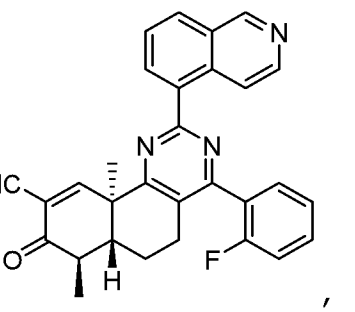
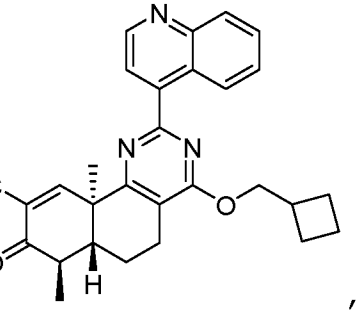
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

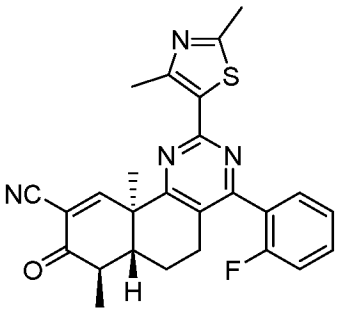
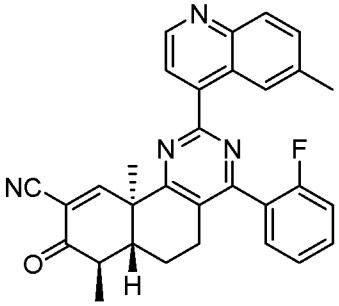
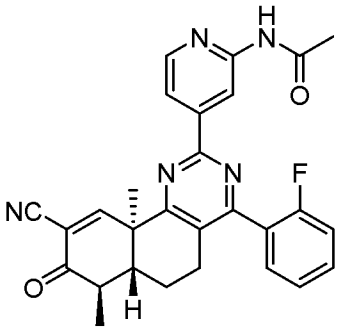
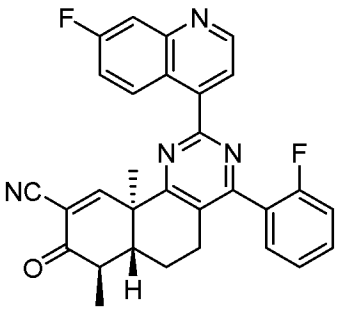
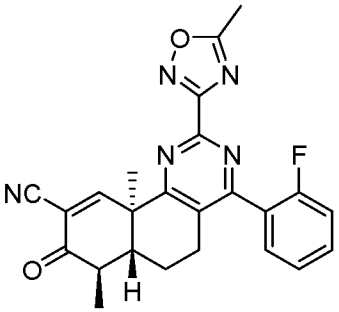
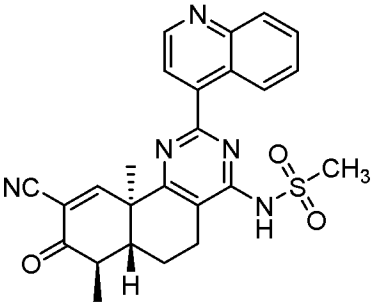
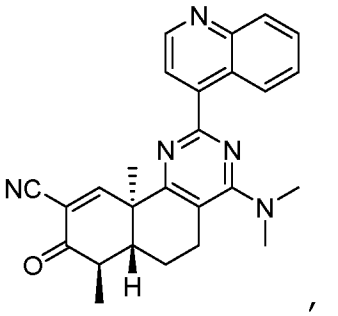
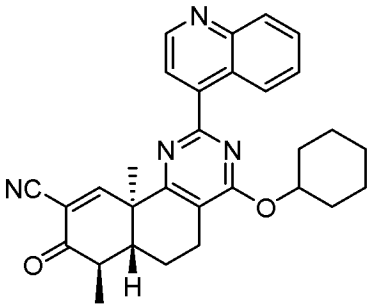
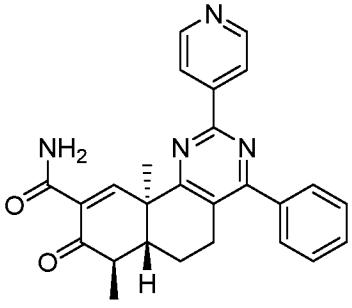
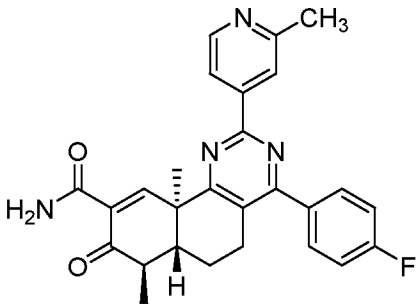
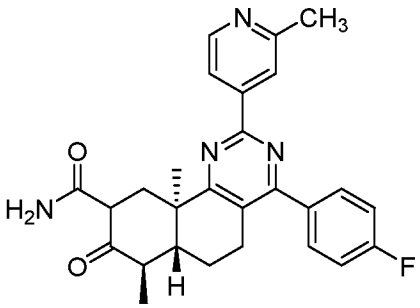
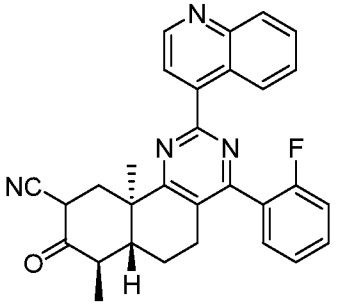
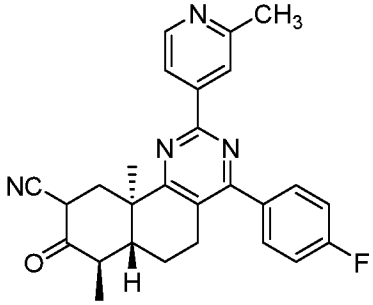
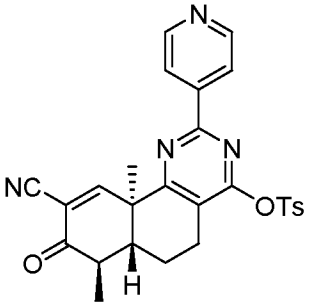

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

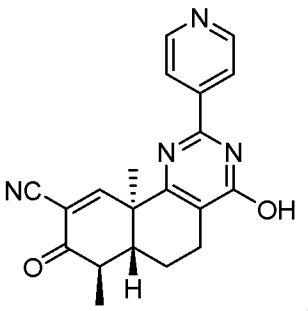
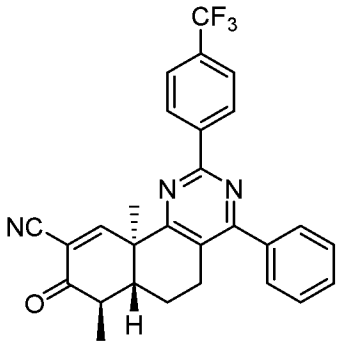
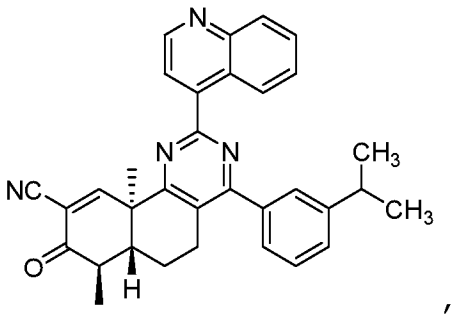
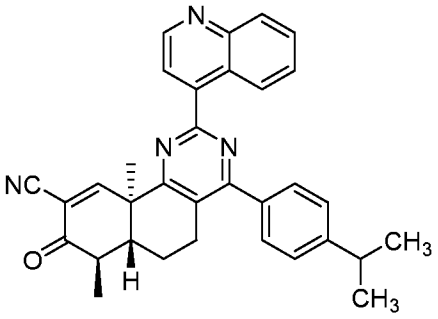
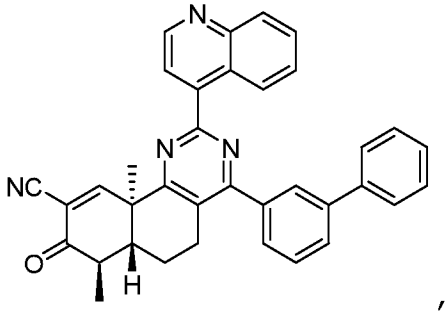
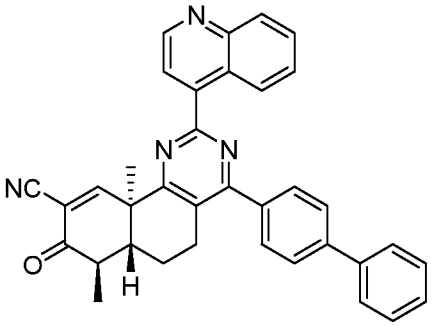
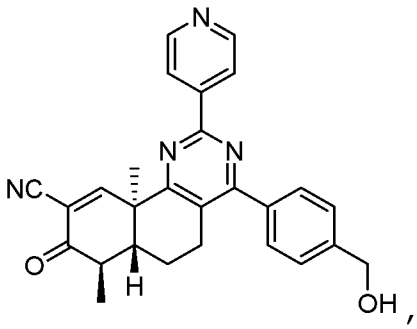
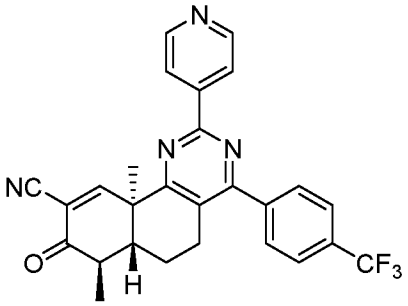
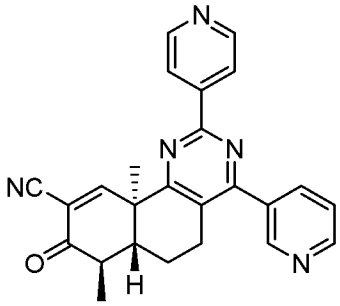
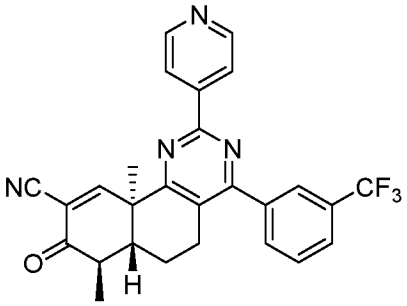
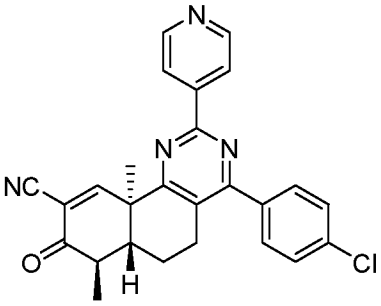
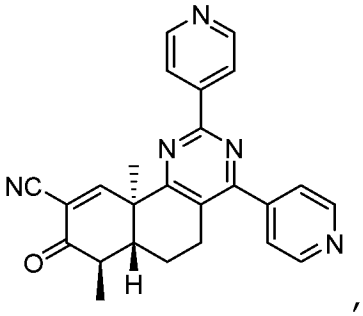

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

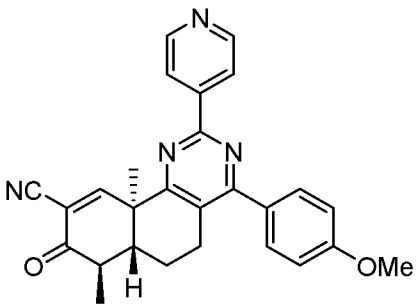
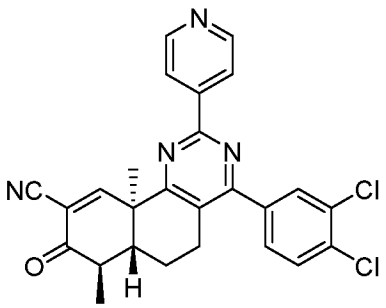
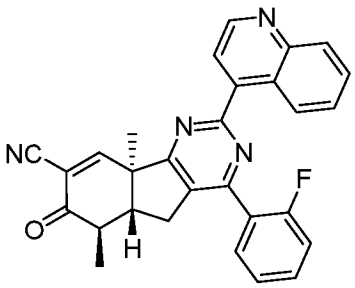
,

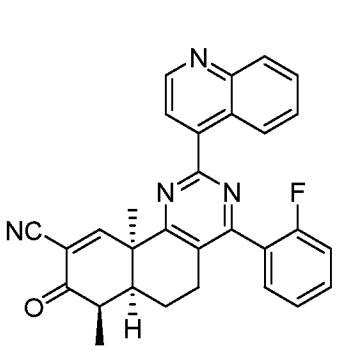
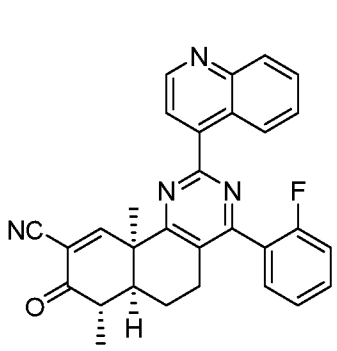
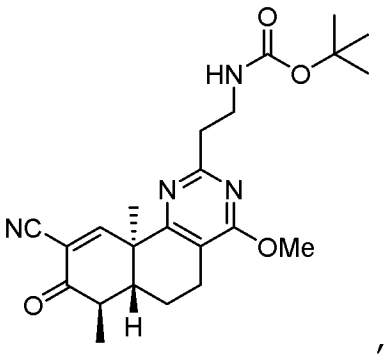
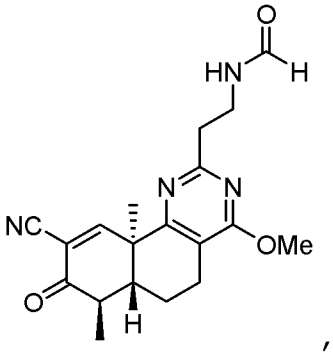
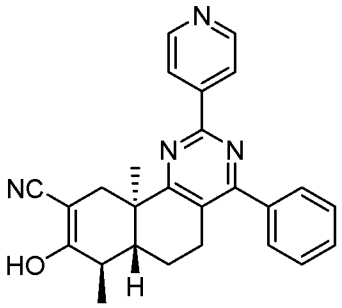
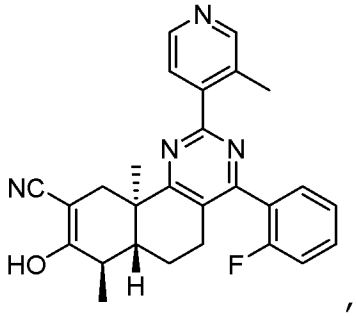
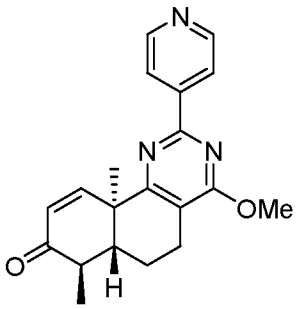
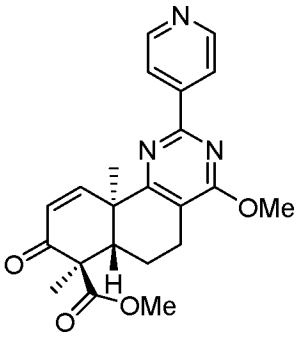
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

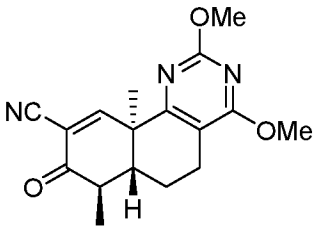




или ;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В других некоторых аспектах настоящего раскрытия представлены соединения формулы:



или их фармацевтически приемлемая соль.

В других еще некоторых аспектах настоящего раскрытия представлены соединения формулы:

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-2,4-диметокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(2-

метилпиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-фторпиридин-4-ил)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-3-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-иламино)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(6H)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

трет-бутил-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)этил)карбамат;

N-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)этил)формамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-аминоэтил)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(6H)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-8-гидрокси-7,10a-диметил-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,10,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-7,9b-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-гидрокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил 4-метилбензолсульфонат;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-дифенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(4-

(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-(гидроксиметил)фенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-циклогексил-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(п-толил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-хлорфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*))-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-ди(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-метоксифенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,4-дихлорфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-амино-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-

ил)циклогексанкарбоксамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-бензил-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,8,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-изопророкси-7,10a-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-изопропил-7,10a-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

трет-бутил-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат;

4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ий хлорид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

трет-бутил-5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилат;

5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ий хлорид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-

метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2,4-дифторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-8-гидрокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,10,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-6-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-8-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-

гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-фенилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(8-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(1-метил-*1H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-1-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(7-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридазин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,7-дигидро-*5H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2,4-бис(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-5-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(6-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,8-дифторхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-

9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-морфолино-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклопропил-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклобутилметокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклогексилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)метансульфонамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(диметиламино)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-бензил-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)-*N*-метилбензамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(фуран-2-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(бензофуран-2-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(5-метилфуран-2-ил)-8-оксо-2-

(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-4-(тиазол-2-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-формилхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)хинолин-2-

ил)метилацетат;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-изопропилхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-7-этил-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,8,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(7-фторхинолин-4-ил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-

карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-4-ил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-7,9b-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,9b-триметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

метил-(6aS,7R,10aR)-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-7-карбоксилат;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-(3-гидроксипропил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(пирролидин-1-ил)-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(6-фенилпиридин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-(2-(метилсульфонил)этил)пиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-

((метилсульфонил)метил)пиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-(2-(метилсульфонил)этил)пиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7-аллил-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-фенил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропановая кислота;

этил 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропаноат;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-*N*,*N*-диметилпропанамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(2-(этилсульфонил)этил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-((этилсульфонил)метил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-7-(циклопропилметил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-изопропилфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-изопропилфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-бифенил]-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-изопентил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-изопентил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-7-(2-метилаллил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-7,10a-дипропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-

карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид;

N-(2-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(3-фенилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-7-этил-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-9-оксо-4-фенил-6,7,7a,8,9,11a-гексагидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-10-карбонитрил;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-диметил-9-оксо-4-фенил-2-(хинолин-5-ил)-6,7,7a,8,9,11a-гексагидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-10-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид; и

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим:

(A) соединение, описанное в данном документе; а также

(B) вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для введения: перорально, интрадипозально, внутриартериально, интраартикулярно, внутричерепно, внутрикожно, внутрилезионно, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутрибрюшинно, внутрибрюшинно, внутриплеврально, интрапростатически, интраректально, интратекально, интратрахеально, интратуморально, интраумбилически, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, на слизистую оболочку, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, через катетер, посредством промывания, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки или посредством локальной перфузии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для перорального применения. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для введения посредством инъекции. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для внутриартериального введения, внутримышечного введения, внутрибрюшинного введения или внутривенного введения. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для местного введения, такого как местное введение в кожу или в глаз. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции составляют в виде единичной дозы.

В еще одном аспекте настоящее раскрытие относится к способам лечения или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее, например, человека. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с повышенной выработкой цитокина IL-17. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с дисрегуляцией ангиогенеза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, отторжение органа, астму, онкологическое заболевание, неврологическое расстройство, психическое расстройство, психоневрологическое расстройство, синдром хронической боли, воспалительные процессы, расстройство сетчатки или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой онкологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как псориаз, рассеянный склероз, склеродермия, ревматоидный артрит, волчанка, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, витилиго, увеит, сухой глазной синдром, системный склероз, диабет 1 типа, миастения и воспалительное заболевания кишечника. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, такое как васкулит, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, сердечная недостаточность, легочная гипертензия или инсульт. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой неврологическое расстройство, такое как эпилепсия, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, синдром Гийена-Барре или другое неврологическое расстройство, включающее нерегулируемую передачу воспалительных сигналов. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Хантингтона. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспалительное состояние, такое как панкреатит, гепатит, легочный фиброз, муковисцидоз,

хроническая обструктивная болезнь легких, астма, дерматит, гастрит, эзофагит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, истощение мышц или остеоартроз. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой синдром хронической боли, такой как фибромиалгия или невропатическая боль. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой тяжелую воспалительную реакцию на патоген, такое как энцефалит, менингит, реакции на *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* или *Leishmania spp*. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой ожирение или состояние, связанное с ожирением. В некоторых вариантах состояние, связанное с ожирением, представляет собой резистентность к инсулину или ожирение печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна или другое расстройство сетчатки.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с воспалением. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой ожирение, диабет 2 типа или осложнение диабета типа 1 или типа 2. В некоторых вариантах осуществления осложнение диабета типа 1 или типа 2 представляет собой невропатию, снижение функции почек или хроническое заболевание почек, ретинопатию, диабетические язвы или сердечно-сосудистые заболевания. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой хроническое заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления хроническое заболевание почек является наследственным. В других вариантах осуществления хроническое заболевание почек происходит из-за ненаследственной причины.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соединения один раз. В других вариантах осуществления способы включают введение соединения два или более раз.

Другие объекты, особенности и преимущества настоящего раскрытия станут очевидными из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области

техники из этого подробного описания. Обратите внимание что даже если конкретное соединение приписывается одной конкретной универсальной формуле, это не означает, что оно не может также принадлежать другой универсальной формуле.

Описание иллюстративных вариантов осуществления

Здесь раскрыты новые соединения и композиции, которые могут быть использованы для ингибирования активности ядерного рецептора RORγ и/или IL-17 и, таким образом, полезны при лечении широкого спектра различных показаний, таких как аутоиммунное заболевание, метаболические заболевания, онкологические заболевания и инфекции. В некоторых вариантах осуществления эти соединения могут быть использованы для модуляции экспрессии одного или нескольких нижестоящих соединений, таких как интерлейкин-17 (IL-17), предотвращения или ингибирования избыточной выработки IL-17, снижения уровней IL-17 в кровотоке и/или предотвращения или лечения широкого спектра заболеваний или нарушений, в том числе с воспалительными и аутоиммунными компонентами.

Соединения и способы синтеза

Соединения по настоящему изобретению (также называемые «соединениями по настоящему изобретению») показаны, например, выше, в разделе «Сущность изобретения», и в формуле изобретения ниже. Они могут быть изготовлены с использованием способов синтеза, описанных в разделе «Примеры». Эти способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с использованием принципов и технологий органической химии, применяемых специалистом в данной области. Такие принципы и методы представлены, например, в Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), включенной в настоящее описание посредством ссылки. Кроме того, способы синтеза могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, пилотного или крупномасштабного производства, как производства отдельных партий, так и непрерывного, с использованием принципов и технологий химии процесса, применяемых специалистом в данной области. Такие принципы и методы представлены, например, в Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012), включенной в данный документ посредством ссылки.

Все соединения по настоящему изобретению могут быть

пригодны для профилактики и лечения одного или нескольких заболеваний или расстройств, обсуждаемых здесь или иным образом. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, охарактеризованных или приведенных в качестве примеров в данном документе в качестве промежуточного соединения, метаболита и/или пролекарства, могут, тем не менее, также быть полезными для профилактики и лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений. Как таковые, если прямо не указано иное, все соединения по настоящему изобретению считаются «активными соединениями» и «терапевтическими соединениями», которые предполагаются для использования в качестве активных фармацевтических ингредиентов (API). Фактическая пригодность для употребления человеком или в ветеринарной сфере обычно определяется с использованием комбинации протоколов клинических испытаний и регулирующих процедур, например, регламентированных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA). В Соединенных Штатах FDA отвечает за защиту общественного здоровья, обеспечивая безопасность, эффективность, качество и безопасность лекарств, вакцин и других биологических продуктов, используемых в медицине или ветеринарии, а также медицинских устройств.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют то преимущество, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, более активными, более сильнодействующими, вызывающими меньше побочных эффектов, могут легче всасываться и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (*например*, более высокую пероральную биодоступность и/или более низкий клиренс) или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными на данном уровне техники, для использования по указанным в данном документе показаниям или иным образом.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут встречаться в виде рацематов и

рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления получают один диастереомер. Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут иметь *S*- или *R*-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления настоящие соединения могут содержать два или более атомов, которые имеют определенную стереохимическую ориентацию.

В одном аспекте соединения по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один стереогенный центр у атомов углерода 4, 5 и 10. В некоторых вариантах осуществления атом углерода 10 находится в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению содержат стереогенный центр у атома углерода 5 при условии, что атом углерода 5 не является частью двойной связи. В некоторых вариантах осуществления атом углерода 5 находится в *R*-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению содержат стереогенный центр у атома углерода 4 при условии, что атом углерода 4 не является частью двойной связи. В некоторых из этих вариантов осуществления атом углерода 4 находится в *R*-конфигурации.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, в некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, проявляющие определенную стереохимическую ориентацию у атомов углерода 4, 5 и/или 10, демонстрируют сохраняющееся ингибирование hIL17 и при этом демонстрируют пониженную активацию NRF2 в сравнении с соединениями с другой стереохимической ориентацией при атомах углерода 4, 5 и/или 10. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям, проявляющим более низкую IC_{50} ингибирования hIL17 в соответствии с измерениями путем определения необходимой для ингибирования концентрации с использованием флуоресцентно меченных антител к IL17, например, как описано в примере 2, по сравнению с двукратной активацией NRF2. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям, проявляющим увеличение ингибирования hIL17 по сравнению с двукратным значением активации NRF2 при измерении двукратной активации NRF2 путем определения требования к концентрации для двукратного увеличения активности GST ARE-люциферазного репортера в клетках AREc32 относительно таковой у клеток, обработанных ДМСО, например, как описано в Примере 2.

Химические формулы, используемые для представления соединений по настоящему изобретению, обычно показывают только один из возможных нескольких разных таутомеров. Например, известно, что многие типы кетоновых групп существуют в равновесии с соответствующими енольными группами. Аналогично, многие типы иминных групп существуют в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от того, какое из них является наиболее распространенным, подразумеваются все таутомеры данной химической формулы.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по настоящему изобретению, включают все изотопные формы таких атомов. Используемые здесь изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые значения. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в форме пролекарства. Поскольку известно, что пролекарства усиливают множество желательных качеств фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, производство и т. Д.), Соединения, вовлеченные в некоторые способы по изобретению при желании могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, изобретение рассматривает пролекарства соединений по настоящему изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, вовлеченных в изобретение, могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо в рутинной манипуляции, либо *in vivo* до исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в данном документе, в которых гидрокси, амино или карбоксигруппа связаны с любой группой, которая при введении субъекту пролекарства расщепляется с образованием гидрокси, амино или карбоновой кислоты соответственно,

Следует признать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой солевой формы соединения, представленного в настоящем документе, не является критическим, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их

приготовления и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Такие комплексы известны как «сольваты». Когда растворителем является вода, комплекс известен как «гидрат». Также следует понимать, что многие органические соединения могут существовать в более чем одной твердой форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы соединений, представленных в настоящем документе, включая любые их сольваты, входят в объем настоящего изобретения.

Заболевания, связанные с воспалительным цитокином IL-17

Различные сообщения указывают на то, что воспалительный цитокин IL-17 участвует в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит, воспалительное заболевания кишечника (включая, помимо прочего, болезнь Крона), рассеянный склероз, аутоиммунный нефрит, аутоиммунный увеит, диабет типа 1 и анкилозирующий спондилит. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или профилактики одного или нескольких из этих заболеваний или расстройств. Тип Т-лимфоцитов, известный как клетки Th17, является основным источником IL-17. Семейство IL-17 состоит из нескольких членов. Первый идентифицированный член, IL-17A, обычно называют IL-17. IL-17 состоит из двух мономеров, связанных дисульфидными связями с образованием гомодимера (Miossec and Kolls, 2012). Помимо IL-17A, другим основным членом семьи является IL-17F. Некоторые данные свидетельствуют о том, что IL-17F и IL-17A, хотя они имеют много общих эффектов, могут иметь разные эффекты в определенных условиях, таких как воспаление легких. Цитокины IL-17 связываются с рецепторами IL-17 (IL-17R), расположенными в мембране клеток определенных типов. Хотя существует несколько подтипов рецептора IL-17, комплекс IL-17RA/IL-17RC необходим для активности IL-17A и IL-17F. IL-17RA обладает необычным свойством передачи сигналов через путь, который включает в себя адаптерный белок (ACT1), а не путь Янус-киназы/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (JAK/STAT), используемый большинством

рецепторов интерлейкина. Связывание IL-17A с IL-17RA активирует путь провоспалительного ядерного фактора-каппа B (NF-κB) и провоспалительные элементы пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), такие как JUN N-терминальная киназа (JNK), p38 и внеклеточная сигнальная киназа (ERK). Активность IL-17 стимулирует секрецию IL-6 и IL-8 из мезенхимальных клеток и приводит к лихорадке наряду с накоплением нейтрофилов в крови и тканях. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут использоваться для ингибирования секреции IL-6 и IL-8 из мезенхимальных клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения или ингибирования лихорадки у пациента. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения накопления нейтрофилов в крови или ткани пациента.

Помимо своего вклада в острое воспаление, IL-17 также способствует хроническому воспалению (Miossec and Kolls, 2012). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения или лечения хронического воспаления. IL-17 стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (MMP), которые, помимо прочего, могут разрушать хрящ в суставах. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения или лечения деградации хряща пациента. IL-17 также увеличивает экспрессию лиганда рецептора-активатора NF-κB (RANKL) в остеобластах, что приводит к дифференцировке и активации остеокластов и деградации кости. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения или лечения деградации кости пациента. В зависимости от клетки-мишени, которая подвергается воздействию, IL-17 может стимулировать выработку IL-6, IL-8, IL-1, фактора некроза опухоли (TNF), MMP, оксида азота или нескольких других вовлеченных белков. в воспалительных состояниях (*например*, тканевого фактора, CCL20, G-CSF и GM-CSF). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для ингибирования выработки IL-6, IL-8, IL-1, фактора некроза опухоли (TNF), MMP, оксида азота или нескольких других белков, которые вовлечены в воспалительные

состояния (*например*, тканевого фактора, CCL20, G-CSF и GM-CSF).

Хотя IL-17 играет роль в иммунном ответе на вторжение патогенов, чрезмерная активность IL-17 была вовлечена в патологии, связанные с чрезмерным иммунным ответом на инфекцию. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения или лечения чрезмерного иммунного ответа на инфекцию. Например, IL-17 был вовлечен в тяжелое нейровоспаление, связанное с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и был связан с повышенной тяжестью поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или предотвращения нейровоспаления, например нейровоспаления, связанного с инфекцией *Toxoplasma gondii*. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или профилактики поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, стимулировании чрезмерного воспалительного ответа и ингибировании клиренса инфекционного агента (Waite and Skokos, 2012). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для предотвращения чрезмерного воспалительного ответа и/или ускорения клиренса инфекционного агента.

Препараты, нацеленные на IL-17, прошли клинические испытания для широкого спектра воспалительных состояний, включая псориаз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, увеит, болезнь Бехчета, псориатический артрит, болезнь Крона, ревматическая полимиалгия, синдром сухого глаза, рассеянный склероз, реакцию «трансплантат против хозяина» и астму. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или профилактики одного или нескольких из этих заболеваний или расстройств. Доклинические данные также указывают на то, что IL-17 вовлечен в патологию диабета 1 типа, и количество клеток Th17 повышено у пациентов с дебютом во взрослом возрасте расстройства Стилла, другого аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения диабета типа 1. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем

документе, могут вводиться пациенту для лечения или предотвращения дебюта во взрослом возрасте расстройства Стилла. Активность клеток Th17 участвует в развитии реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации аллогенных стволовых клеток (*например*, костного мозга) (Fujiwara, *et al.*, 2014). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или профилактики реакции «трансплантат против хозяина», например, после трансплантации аллогенных стволовых клеток (*например*, костного мозга). Учитывая большое количество фактических данных на сегодняшний день, вполне вероятно, что методы лечения, снижающие экспрессию IL-17 или иным образом снижающие его уровни в кровотоке или тканях-мишенях (*например*, моноклональные антитела к IL17), могут найти широкое применение при лечении аутоиммунных заболеваний и других воспалительных состояний. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для снижения экспрессии IL-17 или его уровней в кровотоке или тканях-мишенях (*например*, моноклональные антитела к IL17). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения аутоиммунных заболеваний или других воспалительных состояний.

Об избыточной выработке IL-17 или повышенном количестве клеток Th17 сообщалось в исследованиях на пациентах или на животных моделях большого числа состояний, включая аутоиммунные заболевания, неврологические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, психические и психоневрологические расстройства, острые и хронические воспалительные состояния, хронические болевые синдромы, отторжение органа или реакцию «трансплантат против хозяина», или астму и другие аллергические состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для лечения или профилактики одного или нескольких из этих заболеваний или расстройств.

Дифференцировка клеток Th17 и выработка ими IL-17 в значительной степени регулируются RAR-связанным орфанным рецептором RORγt, членом семейства ядерных гормональных рецепторов. Экспрессия RORγt является общей для всех типов клеток Th17. RORγ также регулирует выработку IL-17 в клетках других типов, включая γδ-Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки

и клетки-индукторы лимфоидной ткани (Bronner *et al.*, 2016). Ингибирование активности RORγt приводит к снижению экспрессии IL-17. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для ингибирования активности RORγt.

Предлагаемые в данном документе соединения и композиции могут быть использованы для подавления выработки IL-17 в культурах человеческих Т-клеток, которые подвергаются воздействию смеси цитокинов, о которых известно, что они вызывают дифференцировку в клетки Th17. В некоторых вариантах осуществления также показана способность действовать в качестве обратных агонистов RORγt. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что, например, RORγt-независимые механизмы, по-видимому, способствуют подавлению выработки IL-17. Таким образом, предлагаемые в данном документе соединения и композиции могут быть использованы для ингибирования дифференцировки Т-клеток в клетки Th17, а также для ингибирования выработки IL-17 зрелыми клетками Th17. В некоторых из этих вариантов осуществления конечным результатом является снижение уровней IL-17. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут вводиться пациенту для подавления выработки IL-17 в одной или нескольких тканях или органах пациента.

Фармацевтические составы и пути введения

В целях введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтические препараты (также называемые фармацевтическими препаратами, фармацевтическими композициями, фармацевтическими продуктами, лекарственными продуктами, лекарствами, лекарственными средствами или лекарственными препаратами) содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в составе с одним или несколькими вспомогательными веществами и/или носителями лекарственных средств, подходящими для указанного пути введения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению составляют способом, подходящим для лечения людей и/или ветеринарных пациентов. В некоторых вариантах осуществления состав включает смешивание или объединение одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с одним или несколькими из следующих вспомогательных веществ: лактозы, сахарозы, порошка крахмала, сложных эфиров целлюлозы алкановых кислот, сложных

алкиловых эфиров целлюлозы, талька, стеариновой кислоты, стеарата магния, оксида магния, натриевых и кальциевых солей фосфорной и серной кислот, желатина, гуммиарабика, альгината натрия, поливинилпирролидона и/или поливинилового спирта. В некоторых вариантах осуществления, *например*, для перорального введения, фармацевтическая композиция может быть таблетирована или инкапсулирована. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть растворены или суспендированы в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. Фармацевтические составы могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать носители лекарственных средств и/или вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, такие как липиды, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин, или нуклеиновые кислоты, и буферы и *т. д.*

Фармацевтические препараты могут вводиться различными способами, *например*, перорально или путем инъекции (*например*, подкожно, внутривенно, внутрибрюшинно и *т. д.*). В зависимости от пути введения соединение по настоящему изобретению может быть покрыто материалом для защиты соединения от воздействия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для введения активного компонента посредством способов введения, отличных от парентерального, может быть необходимо покрытие соединения или совместное введение соединения с материалом, предотвращающим его инактивацию. Например, активное соединение можно вводить пациенту в подходящем носителе, например, липосомах или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевой раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF вода-в-масле-в-воде, а также обычные липосомы.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить парентерально, внутрибрюшинно, внутриспинально или внутрицеребрально. Дисперсии могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в

виде инъекций, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. д.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов можно выполнять посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композицию предпочтительно включать изотонические вещества, например, сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит и сорбит. Длительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию вещества, которое замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым пищевым носителем. Соединения и другие ингредиенты также могут быть заключены в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, спрессованы в таблетки или включены непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения соединение по настоящему изобретению можно соединять с одним или более вспомогательными веществами и применять в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель, аэрозольных аэрозолей и тому подобного. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких фармацевтических составах таково, что будет получена подходящая дозировка.

Терапевтическое соединение может также вводиться местно на кожу, в глаз, ухо или на слизистые оболочки. Местное введение терапевтического соединения может включать составы соединений в виде раствора для местного применения, лосьона, крема, мази, геля, пены, трансдермального пластыря или настойки. В случае состава терапевтическое соединения для местного применения,

соединение может быть объединено с одним или несколькими агентами, которые увеличивают проницаемость соединения через ткань, на которую оно наносится. В других вариантах осуществления предполагается, что местное введение вводят в глаз. Такое введение может быть нанесено на поверхность роговицы, конъюнктивы или склеры. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что введение на поверхность глаза позволяет терапевтическому соединению достигать задней части глаза. Местное офтальмологическое введение может быть составлено в виде раствора, суспензии, мази, геля или эмульсии. Наконец, местное введение может также включать нанесение на слизистые оболочки, такие как внутренняя часть рта. Такое введение может осуществляться непосредственно в конкретное место внутри слизистой оболочки, такое как зуб, рана или язва. Альтернативно, если желательна местная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции в виде сухого порошка или аэрозоля.

В некоторых вариантах осуществления может быть выгодным изготовление парентеральных композиций в единичной дозированной форме для удобства введения и единообразия дозировки. В контексте данного документа единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для подлежащих лечению субъектов; каждая единица содержит предопределенное количество терапевтического соединения, рассчитанное так, чтобы оказывать необходимое терапевтическое действие, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах осуществления спецификации для единичных дозированных форм согласно изобретению обусловлены и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного достигаемого терапевтического действия, и (b) ограничений, свойственных области техники составления соединений, например, терапевтического соединения для лечения выбранного состояния у пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения состояния, связанного с состоянием у пациента. Например, эффективность соединения может быть оценена на системе животных моделей, которая может предсказать эффективность лечения заболевания у человека или другого животного.

В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных доз для терапевтического соединения может быть экстраполирован на основе эффективных доз, определенных в исследованиях на животных для множества различных животных. Как правило, эквивалентная доза для человека (HED) в мг/кг может быть рассчитана в соответствии со следующей формулой (см., *например,* Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22 (3): 659-661, 2008, включенный в данный документ в качестве ссылки):

HED (мг/кг) = доза для животных (мг/кг) × (K_m животного/K_m человека)

Использование коэффициентов K_m в конверсии приводит к более точным значениям HED, которые основаны на площади поверхности тела (BSA), а не только на массе тела. Значения K_m для людей и различных животных хорошо известны. Например, K_m для человека массой в среднем 60 кг (с BSA 1,6 $м^2$) составляет 37, тогда как у ребенка с массой тела 20 кг (BSA 0,8 $м^2$) K_m будет составлять 25. K_m для некоторых соответствующих животных моделей также хорошо известны, включая: K_m мышей равный 3 (с учетом веса 0,02 кг и BSA 0,007); K_m хомяк равный 5 (с учетом веса 0,08 кг и BSA 0,02); K_m крыса равный 6 (с учетом веса 0,15 кг и BSA 0,025) и K_m обезьяны равный 12 (с учетом веса 3 кг и BSA 0,24).

Точные количества терапевтической композиции зависят от суждения практикующего врача и являются индивидуальными для каждого человека. Тем не менее, рассчитанная доза HED может быть использована как общая рекомендация. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, путь введения, предполагаемую цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Фактическое дозированное количество соединения по настоящему раскрытию или композиции, включающей соединение по настоящему раскрытию, вводимое субъекту, может определяться физическими и физиологическими факторами, такими как тип подвергаемого лечению животного, возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, которое лечат, предыдущие или параллельные терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта и способ введения. Эти факторы могут быть определены квалифицированным специалистом. Практикующий врач, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активных ингредиентов в композиции и соответствующие дозы для каждого отдельного субъекта. Дозировка может корректироваться лечащим

врачом в случае наличия каких-либо осложнений.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество обычно будет варьироваться от около 0,001 до около 1000 мг/кг, от около 0,01 до около 750 мг/кг, от около 100 до около 500 мг/кг. от около 1 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 150 мг/кг в одной или нескольких дозах, вводимых ежедневно в течение одного или нескольких дней (в зависимости от курса введения и факторов, которые обсуждались выше). Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 до 10 000 мг в день, от 100 до 10 000 мг в день, от 500 до 10 000 мг в день и от 500 до 1000 мг в день. В некоторых конкретных вариантах осуществления количество составляет менее 10 000 мг в день в диапазоне от 750 мг до 9000 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения в фармацевтической композиции составляет от около 2 до около 75 мас.%. В некоторых из этих вариантов осуществления количество составляет от около 25 до около 60 мас.%.

Рассматриваются однократные или множественные дозы агентов. Желаемые интервалы времени для доставки нескольких доз могут быть определены специалистом в данной области с использованием стандартных экспериментов. Например, субъектам могут вводиться две дозы ежедневно с интервалом приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах реализации вещество вводят один раз в сутки.

Агент(ы) можно вводить по обычному графику. При использовании в данном документе термин «стандартный график» относится к заранее определенному назначенному периоду времени. Стандартный график может охватывать периоды времени, которые идентичны или различаются по длине, при условии, что график определен заранее. Например, стандартный график может включать прием дважды в день, каждый день, каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые шесть дней, еженедельно, ежемесячно или в любое установленное количество дней или недель между ними. В качестве альтернативы, заранее установленный стандартный график может включать в себя введение два раза в день в течение первой недели, а затем ежедневно в течение нескольких месяцев и *т. д.* В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено, что агенты можно принимать перорально и что время приема может зависеть или не зависеть от приема пищи. Так, например, средство можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда

субъект ел или будет есть.

Комбинированная терапия

Помимо использования в качестве монотерапии, соединения по настоящему изобретению могут также найти применение в комбинированной терапии. Эффективная комбинированная терапия может быть достигнута с помощью одной композиции или фармакологического состава, который включает оба вещества, или с двумя различными композициями или составами, вводимыми одновременно, где одна композиция включает соединение по данному изобретению, а другая включает вторые вещества. Альтернативно, терапия может предшествовать или следовать за лечением другим агентом с интервалами, варьирующимися от минут до месяцев.

Неограничивающие примеры такой комбинированной терапии включают комбинацию одного или нескольких соединений по изобретению с другим противовоспалительным средством, химиотерапевтическим средством, лучевой терапией, антидепрессантом, антипсихотическим средством, противосудорожным средством, стабилизатором настроения, антиинфекционным средством, антигипертензивным средством, средством для снижения уровня холестерина или другим модулятор липидов крови, средством для содействия снижению веса, антитромботическим средством, средством для лечения или профилактики сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт или инсульт миокарда, противодиабетическим средством, средством для уменьшения отторжения трансплантата или реакции «трансплантат против хозяина», средством против артрита, обезболивающим средством, средством против астмы или другим средством для лечения респираторных заболеваний или средством для лечения или профилактики кожных заболеваний. Соединения по изобретению можно комбинировать со средствами, предназначенными для улучшения иммунного ответа пациента на онкологическое заболевание, включая (но не ограничиваясь ими) противораковые вакцины. См. Lu *et al.* (2011), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Определения

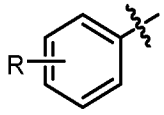
При использовании в контексте химической группы: «Водород» означает -H; «гидрокси» означает -OH; «оксо» означает =O; «карбонил» означает -C(=O)-; «карбокси» означает -C(=O)OH (также обозначаемый как -COOH или $-CO_2H$); «галоген» означает независимо -F, -Cl, -Br или -I; «амино» означает $-NH_2$; «гидроксиамино» означает -NHOH; «нитро» означает $-NO_2$; имино означает=NH; «циано»

означает –CN; «изоцианат» означает –N=C=O; «азидо» означает $-N_3$; в одновалентном контексте «фосфат» означает $-OP(O)(OH)_2$ или его депротонированную форму; в двухвалентном контексте «фосфат» означает –OP(O)(OH)O– или его депротонированную форму; «меркапто» означает –SH; и «тио» означает=S; «сульфонил» означает $-S(O)_2-$ и «сульфинил» означает –S(O)–.

В контексте химических формул символ «–» означает одинарную связь, «=» означает двойную связь, а «≡» означает тройную связь. Символ «----» представляет собой необязательную связь, которая, если присутствует, является одинарной или двойной. Символ «====» представляет собой одинарную связь или двойную связь. Таким образом, формула охватывает, например, , , , и , И понятно, что ни один такой кольцевой атом не образует части более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи «–» при соединении одного или двух стереогенных атомов не указывает какой-либо предпочтительной стереохимии. Вместо этого он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ « » в случае, когда он нарисован перпендикулярно связи, пересекая ее (*например*, для метила), указывает точку присоединения группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно идентифицируется таким образом только для больших групп, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать точку присоединения. Символ « » означает одинарную связь, в которой группа, прикрепленная к толстому концу клина, находится «вне страницы». Символ «» означает одинарную связь, в которой группа, прикрепленная к толстому концу клина, находится «на странице». Символ «» означает одинарную связь, в которой геометрия вокруг двойной связи (*например*, *E* или *Z*) не определена. Таким образом подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, показанная в данной заявке, неявно представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что

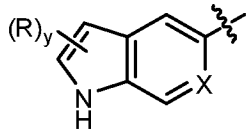
водород, присоединенный к этому углероду, ориентирован вне плоскости бумаги.

В случаях, когда переменная изображается кв виде «плавающей группы» в кольцевой системе, например, группа «R» в формуле:



,

переменная может заменить любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов кольца, включая изображенный, подразумеваемый или явно определенный водород, при условии, что образуется стабильная структура. В случаях, когда переменная изображается в виде «плавающей группы» в конденсированной кольцевой системе, например, группа «R» в формуле:



,

тогда переменная может заменить любой водород, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (*например*, водород, присоединенный к азоту в приведенной выше формуле), подразумеваемые атомы водорода (*например*, водород приведенной выше формулы, который не показан, но понимается как присутствующий), четко определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, чьи присутствие зависит от идентичности кольцевого атома (*например*, водорода, присоединенного к группе X, когда X равен –CH–), при условии образования стабильной структуры. В представленном примере R может находиться либо в 5-членном, либо в 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В приведенной выше формуле подстрочная буква «y», следующая сразу за буквой R, заключенная в скобки, представляет собой числовую переменную. Если не указано иное, эта переменная может быть 0, 1, 2 или любым целым числом больше 2, ограниченным только максимальным числом замещаемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

Для химических групп и классов соединений число атомов углерода в группе или классе указано ниже: «Cn» определяет точное число (n) атомов углерода в группе/классе. «C≤n» определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое

может быть в группе/классе, с минимальным числом, настолько малым, насколько это возможно для рассматриваемой группы/класса. Например, подразумевается, что минимальное количество атомов углерода в группах «алкил$_{(C\leq 8)}$», «алкандиил$_{(C\leq 8)}$», «гетероарил $_{(C\leq 8)}$»,«ацил $_{(C\leq 8)}$» и «гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ – один, минимальное количество атомов углерода в группах «алкенил $_{(C\leq 8)}$», «алкендиил $_{(C\leq 8)}$» и «алкинил $_{(C\leq 8)}$» – два, минимальное количество атомов углерода в группах «циклоалкил $_{(C\leq 8)}$» и «циклоалкандиил $_{(C\leq 8)}$» – три, а минимальное количество атомов углерода в группах«арил» $_{(C\leq 8)}$» и «аренедиил $_{(C\leq 8)}$» – шесть. «Cn-n'» определяет как минимальное (n), так и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Таким образом, «алкил$_{(C210)}$», обозначает только алкильные группы, которые содержат от 2 до 10 атомов углерода. Данные индикаторы числа атомов углерода могут предшествовать химическими группами или классами, которые они модифицируют, или могут следовать за ними, и могут заключаться или не заключаться в круглые скобки без каких-либо изменений в значении. Таким образом, термины «C5 олефин», «C5-олефин», «олефин$_{(C5)}$» и «олефин$_{C5}$» являются синонимами. Когда любая из химических групп или классов соединений, определенных в данном документе, модифицируется термином «замещенный», любой атом углерода во фрагменте, замещающем атом водорода, не учитывается в подсчете. Таким образом, метоксигексил, который имеет в общей сложности семь атомов углерода, является примером замещенного алкила $_{(C1-6)}$. Если не указано иное, любая химическая группа или класс соединений, перечисленные в наборе формулы изобретения без ограничения числа атомов углерода, имеют предел числа атомов углерода, меньший или равный двенадцати.

Термин «насыщенный» при использовании для модификации соединения или химической группы, означает, что соединение или химическая группа не имеет двойных углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. При использовании термина для модификации атома, он означает, что атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных версий насыщенных групп может присутствовать одна или несколько двойных связей углерод-кислород или двойная связь углерод-азот. И когда такая связь присутствует, то не исключаются двойные связи углерод-углерод, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомери. При использовании термина «насыщенный»

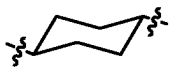
для модификации раствора вещества, он означает, что это вещество больше не может раствориться в этом растворе.

Термин «алифатический» означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, представляет собой ациклическое или циклическое, но неароматическое соединение или группу. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть объединены в прямые цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, то есть, соединенными одинарными углерод-углеродными связями (алканы/алкил), или ненасыщенными, с одной или несколькими углерод-углеродными двойными связями (алкены/алкенил) или с одной или несколькими углерод-углеродными тройными связями (алкины/алкинил).

Термин «ароматический» означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, имеет плоское ненасыщенное кольцо атомов с $4n$ +2 электронами в полностью сопряженной циклической π-системе.

Термин «алкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой и не содержащей атомов, кроме углерода и водорода. Группы $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*Pr или пропил), $-CH(CH_3)_2$ (*i*Pr, ^{i}Pr или изопропил), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (втор-бутил), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (изобутил), $-C(CH_3)_3$ (*трет*-бутил, *t*бутил, *t*Bu или ^{t}Bu) и $-CH_2C(CH_3)_3$ (неопентил) являются неограничивающими примерами алкильных групп. Термин «алкандиил» при использовании без «замещенного» модификатора относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе, с одним или двумя насыщенными атомами углерода в качестве точки (точек) присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, без двойных или тройных связей углерод-углерод и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группы $-CH_2-$ (метилен), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, и $-CH_2CH_2CH_2-$являются неограничивающими примерами алкандиильных групп. Термин «алкилиден» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной группе =CRR', в которой R и R' независимо представляют собой водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ и $=C(CH_3)_2$. «Алкан» относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкил

в соответствии с определением данного термина выше. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_2CH_2Cl$. Термин «галогеналкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замещение атома водорода ограничено галогеном (*т.е.* –F, –Cl, –Br или –I), так что отсутствуют любые другие атомы кроме углерода, водорода и галогена. Группа $-CH_2Cl$ является неограничивающим примером галогеналкила. Термин «фторалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена фтором, так что отсутствуют любые другие атомы кроме углерода, водорода и фтора. Группы $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$ являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин «циклоалкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или нескольких неароматических кольцевых структур, без углерод-углеродных двойных или тройных связи, и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-CH(CH_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Cy). Используемый в данном документе термин не исключает присутствия одной или нескольких алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с атомом углерода неароматической кольцевой структуры. Термин «циклоалкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, без углерод-углеродных двойных или тройных связей и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группа  является неограничивающим примером

циклоалкандиильной группы. «Циклолкан» относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой циклоалкил в соответствии с определением данного термина выше. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

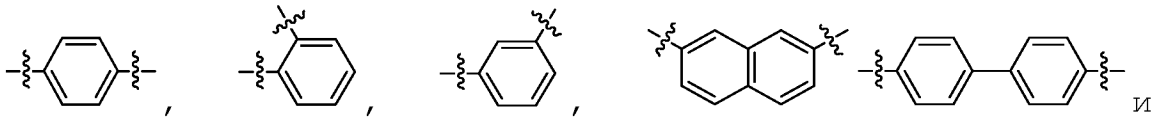
Термин «алкенил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной, ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод–углеродной двойной связью, без углерода –углеродных тройных связей, и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-CH=CH_2$ (винил), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (аллил), $-CH_2CH=CHCH_3$ и $-CH=CHCH=CH_2$. Термин «алкендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, линейной или разветвленной, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод–углеродной двойной связью, без углерод–углеродных тройных связей,и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группы –CH=CH–, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$ и $-CH_2CH=CHCH_2-$ являются неограничивающими примерами алкендиильных групп. Отмечено, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, однажды соединенная на обоих концах, эта группа не исключается из формирования части ароматической структуры. Термины «алкен» и «олефин» являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой алкенил в соответствии с определением данного термина выше. Аналогично, термины «концевой алкен» и «α–олефин» являются синонимами и относятся к алкену, имеющему только одну углерод–углеродную двойную связь, причем эта связь является частью винильной группы на конце молекулы. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br,

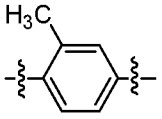
–I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Группы –CH=CHF, –CH=CHCl и –CH=CHBr являются неограничивающими примерами замещенных алкенильных групп.

Термин «алкинил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Используемый в данном документе термин алкинил не исключает наличия одной или нескольких неароматических углерод-углеродных двойных связей. Группы –C≡CH, $-C\equiv CCH_3$ и $-CH_2C\equiv CCH_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. «Алкин» относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой алкинил. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «арил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с атомом ароматического углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или нескольких ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть атомов кольца, каждый из которых являются углеродом, и группа не содержит атомов кроме углерода и водорода. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированые кольца связаны ковалентной связью. Используемый в данном документе термин арил не исключает присутствия одной или нескольких алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-C_6H_4CH_2CH_3$(этилфенил), нафтил и одновалентную группу, производную от бифенила (*например*, 4-фенилфенил). Термин «арендиил» при использовании без

модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя атомами ароматического углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или нескольких шестичленных структур ароматического кольца, каждая из которых имеет шесть атомов кольца, каждый из которых является углеродом, и где двухвалентная группа не содержит атомов кроме углерода и водорода. Используемый в данном документе термин арендиил не исключает присутствия одной или нескольких алкильных, арильных и/или аралкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированые кольца связаны ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:


и



.

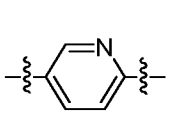
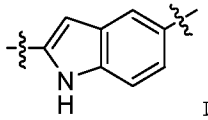
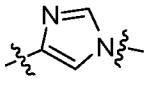
«Арен» относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой арил в соответствии с определением данного термина выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «аралкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной группе –алкандиил–арил, в которой термины алкандиил и арил используются каждый в соответствии с определениями, приведенными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил. Когда термин «аралкил» используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода из алкандиильной и/или арильной группы независимо были заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN,

$-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3хлорфенил)метил и 2хлор-2-фенил-этил-1-ил.

Термин «гетероарил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ароматической группе с атомом ароматического углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или нескольких ароматических кольцевых структур, каждая кольцевая структура имеет от трех до восьми кольцевых атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу, и где гетероарильная группа не содержит атомов кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсируются; однако термин гетероарил не исключает присутствия одной или нескольких алкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных, арильных и/или аралкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с одним или несколькими атомами кольца. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают в себя фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин «гетероарендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя атомами ароматического углерода, двумя атомами ароматического азота или одним атомом ароматического углерода и одним атомом ароматического азота в качестве двух точек присоединения, указанные атомы образуют часть одной или нескольких ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит от трех до восьми кольцевых атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу и где двухвалентная группа не содержит атомов кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсируются; однако термин гетероарендиил не исключает

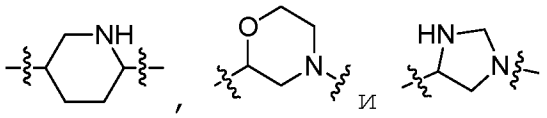
присутствия одной или нескольких алкильных или арильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), присоединенных к одному или нескольким атомам кольца. Неограничивающие примеры гетероарендиильных групп включают:

 ,  и  .

Термин «Nгетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. «Гетероарен» относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероаренов. Когда эти термины используются с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода либо в гетероарильном кольце, либо в любых присоединенных к ним алкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных, арильных и/или аралкильных группах независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «гетероциклоалкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или нескольких неароматических кольцевых структур, каждая кольцевая структура имеет от трех до восьми кольцевых атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов неароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу и где гетероциклоалкильная группа не содержит атомов кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсированы. Используемый в данном документе термин не исключает присутствия одной или нескольких алкильных или циклоалкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с одним или несколькими атомами кольца. Также этот термин не исключает наличия одной или нескольких двойных связей в кольце или кольцевой системе при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,

тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин «гетероциклоалкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной циклической группе с двумя атомами углерода, двумя атомами азота или одним атомом углерода и одним атомом азота в качестве двух точек присоединения, причем указанные атомы образуют часть одной или более кольцевых структур, где по меньшей мере один из кольцевых атомов неароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу, и где двухвалентная группа не содержит атомов, кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсированы. Используемый в данном документе термин гетероциклоалкандиил не исключает присутствия одной или нескольких алкильных групп (допускается ограничение числа атомов углерода), связанных с одним или несколькими атомами кольца. Также этот термин не исключает наличия одной или нескольких двойных связей в кольце или кольцевой системе при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкандиильных групп включают:



и .

Термин «*N*гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. *N* пирролидинил является примером такой группы. Когда эти термины используются с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода либо в гетероциклоалкильном кольце, либо в любых присоединенных к нему алкильных и/или циклоалкильных группах независимо были заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ и $-S(O)_2NH_2$.

Термин «ацил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе –C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или арил, в соответствии с определениями данных терминов выше. Группы –CHO, $-C(O)CH_3$ (ацетил, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$ и $-C(O)C_6H_4CH_3$ являются неограничивающими примерами ацильных

групп. «Тиоацил» определяется аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода группы –C(O)R был заменен атомом серы, –C(S)R. Термин «альдегид» соответствует алкильной группе в соответствии с определением выше, присоединенной к группе –CHO–. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода (включая атом водорода, непосредственно присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, если таковые имеются) были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ и $-S(O)_2NH_2$. Группы, $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$(карбоксил), $-CO_2CH_3$ (метилкарбоксил), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (карбамоил) и $-CON(CH_3)_2$ являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп.

Термин «алкокси» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе –OR, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают в себя: $-OCH_3$ (метокси), $-OCH_2CH_3$ (этокси), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (изопропокси) или $-OC(CH_3)_3$ (трет–бутокси). Термины «циклоалкокси», «алкенилокси», «алкинилокси», «арилокси», «аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» и «ацилокси» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группам, определенным как –OR, где R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил соответственно. Термины «алкилтио» и «ацилтио» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группе –SR, в которой R представляет собой алкил и ацил соответственно. Термин «спирт» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода заменен гидроксигруппой. Термин «эфир» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода замещен алкоксигруппой. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, –C(O)H, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «алкиламино» при использовании без модификатора

«замещенный» относится к группе –NHR, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают в себя: $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$. Термин «диалкиламино» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе –NRR', в которой R и R' могут быть одинаковыми или разными алкильными группами. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают: $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Термины «циклоалкиламино», «алкениламино», «алкиниламино», «ариламино», «аралкиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино» и «алкоксиамино» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группам, определенным как –NHR, где R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и алкокси соответственно. Неограничивающим примером ариламиногруппы является $-NHC_6H_5$. Термин «амидо» (ациламино) при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе –NHR, где R представляет собой ацил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающим примером амидогруппы является $-NHC(O)CH_3$. При использовании любого из данных терминов с модификатором «замещенный» один или несколько атомов водорода, прикрепленных к атому углерода, были независимо заменены на –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Группы $-NHC(O)OCH_3$ и $-NHC(O)NHCH_3$ являются неограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

Использование слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» в пунктах формулы изобретения и/или в спецификациях может означать «один», но оно также соответствует значению «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

Во всей данной заявке термин «примерно» используется для указания того, что значение включает внутреннюю вариацию ошибки для устройства, способа, используемого для определения значения, или вариацию, которая существует среди субъектов исследования.

«Активный ингредиент» (AI) (также называемый активным соединением, активным веществом, активным агентом, фармацевтическим агентом, веществом, агентом, биологически активной молекулой или терапевтическим соединением) является ингредиентом в фармацевтическом препарате или пестициде, который

является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (API) и объемный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов.

Термины «содержать», «иметь» и «включать» являются неограничивающими глаголами-связками. Любые формы или времена одного или нескольких из этих глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются неограничивающими. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» одну или несколько стадий, не ограничивается наличием только этих одной или нескольких стадий, а также охватывает другие не включенные в список этапы.

Термин «эффективный» при использовании данного термина в описании и/или формуле изобретения, означает адекватный для достижения желаемого, ожидаемого или предполагаемого результата. «Эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением означает такое количество соединения, которое при введении субъекту или пациенту для лечения или профилактики заболевания представляет собой количество, достаточное для осуществления такого лечения или профилактики заболевания.

«Вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, объединенное в состав вместе с активными ингредиентами лекарственного средства, фармацевтической композиции, состава или системы доставки лекарственного средства. Вспомогательные вещества могут быть использованы, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (такие вещества часто называют «наполнителями», «объемообразующими препаратами» или «разбавителями» при использовании в данных целях) или для улучшения терапевтического эффекта активного ингредиента в конечной дозированной форме, например, облегчение всасывания лекарственного средства, снижение вязкости или повышение растворимости. Вспомогательные вещества включают фармацевтически приемлемые версии антиадгезивов, связующих веществ, покрытий, красителей, дезинтегрантов, ароматизаторов, глидантов, смазок, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для доставки

активного ингредиента, обычно называют носителем. Вспомогательные вещества могут также использоваться в процессе производства, например, для облегчения обращения с активным веществом, например, путем улучшения текучести порошка или предотвращения прилипания, в дополнение к способствованию стабильности *in vitro,* такой как предотвращение денатурации или агрегации в течение ожидаемого срока годности. Пригодность вспомогательного вещества обычно будет варьироваться в зависимости от пути введения, дозированной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин «гидрат» при использовании в качестве модификатора соединения означает, что соединение имеет менее одной (*например*, полугидрат), одну (*например*, моногидрат) или более одной (*например*, дигидрат) молекулы воды, связанной с каждой молекулой соединения, например, в твердой форме соединения.

Используемый в данном документе термин «IC_{50}» относится к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Данная количественная мера показывает, сколько конкретного лекарства или другого вещества (ингибитора) необходимо для половинного ингибирования данного биологического , биохимического или химического процесса (или компонент процесса, то есть фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма).

«Изомер» первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит те же составляющие атомы, что и первое соединение, но при этом конфигурация таких атомов в трех измерениях отличается.

Используемый в данном документе термин «пациент» или «субъект» относится к живому организму млекопитающего, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В определенных вариантах осуществления пациентом или субъектом является примат. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и плоды.

В общем при использовании в данном документе «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями, органами и/или телесными жидкостями людей и животных

без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

«Фармацевтически приемлемые соли» означают соли соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми в соответствии с определением выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или с органическими кислотами, такими как 1,2 этандисульфоновая кислота, 2гидроксиэтансульфоновая кислота, 2нафталинсульфокислота, 3фенилпропионовая кислота, 4,4'метиленбис(3гидрокси2ен-1карбоновая кислота), 4метилбицикло [2.2.2]окт2ен-1карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанепропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогепт, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсульфурная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, *о*(4 гидроксибензоил) бензойная кислота, щавелевая кислота, *п*хлорбензолсульфокислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *п*толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут образовываться, когда присутствующие кислотные протоны способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, *N*метилглюкамин и тому подобное. Следует признать, что конкретный

анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является критичным, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их приготовления и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «носитель лекарственного средства» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, составленное вместе с лекарственным средством с активным ингредиентом, которое вовлечено в перенос, доставку и/или транспортировку химического агента. Носитель лекарственного средства можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарств, включая, например, технологию контролируемого высвобождения для модуляции биодоступности лекарств, снижения метаболизма лекарств и/или снижения токсичности лекарств. Некоторые носители лекарственных средств могут повысить эффективность доставки лекарств к конкретным целевым участкам. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (*например*, сделанные из сополимера молочной и гликолевой кислот), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок–ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

«Фармацевтическое лекарственное средство» (также называемое фармацевтическим средством, фармацевтическим препаратом, фармацевтической композицией, фармацевтическим составом, фармацевтическим продуктом, лекарственным средством, лекарством, лекарственным препаратом или просто препаратом) представляет собой соединение или композицию, используемую для диагностики, излечения, лечения или предотвращения болезни. Активный ингредиент (AI) (в соответствии с определением выше) представляет собой компонент в фармацевтическом препарате или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (API) и объемный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов. Некоторые лекарства и пестицидные продукты могут содержать более одного активного ингредиента. В отличие от активных ингредиентов, неактивные ингредиенты в фармацевтических контекстах обычно называют вспомогательными веществами (в

соответствии с определением выше).

«Предотвращение» или «профилактика» включает в себя: (1) ингибирование возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску заболевания и/или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не демонстрирует частично либо полностью патологию или симптоматику заболевания, и/или (2) замедление появления патологии или симптоматики заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску заболевания и/или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не демонстрирует частично либо полностью патологию или симптоматику заболевания.

«Пролекарство» означает соединение, которое превращается метаболически *in vivo* в ингибитор по настоящему изобретению. Само пролекарство может также обладать или не обладать активностью в отношении данного целевого белка. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, можно вводить в виде сложного эфира, который превращается гидролизом *in vivo* в гидроксисоединение. Подходящие сложные эфиры, которые могут превращаться *in vivo* в гидроксисоединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бисβгидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди*п*толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *п*толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты, сложные эфиры аминокислот и тому подобное. Аналогично, соединение, содержащее аминогруппу, можно вводить в виде амида, который превращается гидролизом *in vivo* в соединение амина.

«Стереоизомер» или «оптический изомер» представляет собой изомер данного соединения, в котором такие же атомы связаны с другими такими же атомами, но где конфигурация этих атомов в трех измерениях отличается. «Энантиомеры» представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальным отображением друг друга, как левая и правая руки. «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентром или стереогенным центром, который представляет собой любую точку, хотя и не обязательно атом, в несущей группы молекуле, расположенную таким образом, так что взаимозамена любых двух групп приводит к стереоизомеру. В органических

соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие органические и неорганические соединения также могут быть стереоцентрами. Молекула может иметь несколько стереоцентров и, соответственно, много стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (*например*, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n, где n равно числу тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньше максимально возможного количества стереоизомеров. Смесь энантиомеров с соотношением 50:50 называется рацемической смесью. Альтернативно, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена, так что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть отделены друг от друга или разделены с использованием методик, известных в данной области. Предполагается, что для любого стереоцентра или оси хиральности, стереохимия которых не была определена, такой стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в форме *R*, форме *S* или в виде смеси форм *R* и *S*, включая рацемический и нерацемические смеси. При использовании в данном описании фраза «по существу свободная от других стереоизомеров» означает, что композиция содержит ≤ 15%, более предпочтительно ≤ 10%, еще более предпочтительно ≤5%, или наиболее предпочтительно ≤ 1% других стереоизомеров.

«Лечение» или «процесс лечения» включает (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (*например*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) ослабление заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*например*, обращение патологии и/или симптоматики) и/или (3) способствование любому измеримому уменьшению заболевания или симптомов у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Термин «единичная доза» относится к составу соединения или композиции, особенности которого в том, что состав изготавливается способом, подходящим для изготовления одной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента пациенту

за одно введение. Такие составы с единичной дозой, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, одну таблетку, капсулу или другие составы для перорального введения или один флакон с жидкостью для шприца или другие составы для инъекций.

Список прочих сокращений, используемых в данном документе, прилагается ниже. NO, оксид азота; iNOS, индуцибельная синтаза оксида азота; COX-2, циклооксигеназа-2; FBS, фетальная бычья сыворотка; IFNγ или IFN-γ, интерферон-γ; TNFα или TNF-α, фактор некроза опухоли-α; IL-1β, интерлейкин-1β; IL17 или IL-17, интерлейкин 17; RORγ, связанный с рецептором ретиноевой кислоты орфанный рецептор γ; HO-1, иандуцибельная гемоксигеназа; Me, метил; Bn, бензил; Et, этил; Pr, пропил; *i*Pr, изопропил; Bu, бутил; *i*-Bu, изобутил; *t*Bu или Bu^t, *трет*-бутил; Ph, фенил; Ac, ацетил; Bz, бензоил; Ts, тозил; Boc, *трет*-бутилоксикарбонил; колич., количественный; водн., водный; мас./маса., массовое соотношение; °C, градус Цельсия, N, нормальный или нормальность; ч., часы; атм, атмосферы; к. т., комнатная температура; ТСХ, тонкослойная хроматография; ДМСО, диметилсульфоксид; EtOAc, этилацетат; ДМФ, *N,N*-диметилформамид; ДМА, диметилацетамид; MeCN, ацетонитрил; MTBE, метил-*трет*-бутиловый эфир; Et_2O, диэтиловый эфир; ТГФ, тетрагидрофуран; MeOH, метанол, EtOH, этанол; *i*PrOH, изопропанол; HMPA, гексаметилфосфорамид; DME, диметоксиэтан; Pd/C, палладий на угле; $Pd_2(dba)_3$, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); Ac_2O, уксусный ангидрид; Tf_2O, трифторметансульфоновый ангидрид; MsCl, метансульфонилхлорид; TFA, трифторуксусная кислота; TFAA, трифторуксусный ангидрид; TsOH или *п*-TsOH, *п*-толуолсульфоновая кислота; Py, пиридин; Et_3N, триэтиламин; LDA, диизопропиламид лития; DIPEA, диизопропилэтиламин; LHMDS, бис(триметилсилил)амид лития; DMAP, диметиламинопиридин; NMP, *N*-метил-2-пирролидон; мХЛБК или м-ХЛБК, м-хлорпероксибензойная кислота; MOMCl, метоксиметилхлорид; TBSCl, *трет*-бутилдиметилсилилхлорид; SEMCl, 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид; TBAF, тетра-*н*-бутиламмонийфторид; PDC, дихромат пиридиния; DMP, периодинан Десса-Мартина; IBX, 2-иодоксибензойная кислота; T_3P®, пропилфосфоновый ангидрид; DPPA, дифенилфосфорилазид; Ph_3P или PPh_3, трифенилфосфин; HATU, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат; NMO, *N*-

метилморфолин*N*-оксид; Xphos, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; Ксантфос, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; PPTS, пиридиний-*п*-толуолсульфонат; DDQ, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; DAST, трифторид диэтиламиносеры; $TMSCHN_2$, триметилсилилдиазометан; 9-BBN, 9-борабицикло[3.3.1]нонан; DBDMH, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречащее определение в любой ссылке, которая включена в настоящее описание посредством ссылки. Однако тот факт, что определенные термины определены, не следует рассматривать как свидетельство того, что любой неопределенный термин является неопределенным. Скорее, предполагается, что все используемые термины описывают изобретение в терминах, позволяющих специалисту в данной области оценить объем и практическое применение настоящего изобретения.

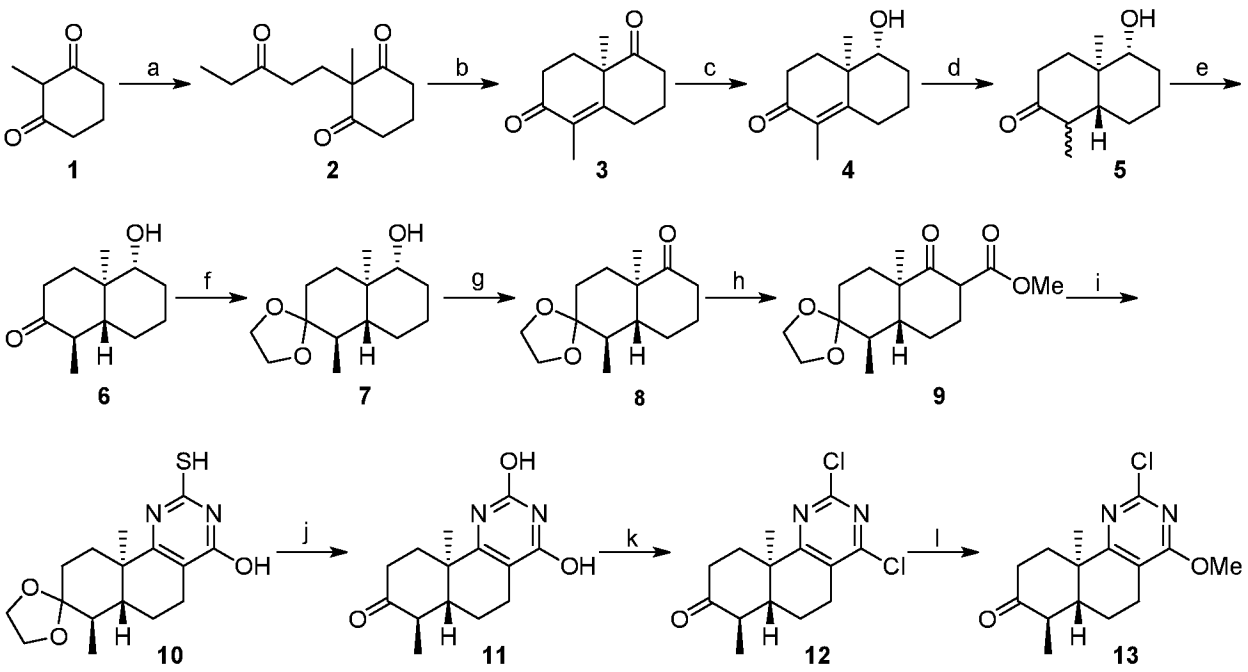
Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют собой методики, открытые изобретателем, которые хорошо функционируют при практическом осуществлении данного изобретения, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы для его практического применения. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия должно быть понятно, что в конкретных раскрытых вариантах осуществления может быть выполнено множество изменений, и все же может быть получен тот же или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Пример 1. Синтез и характеристика

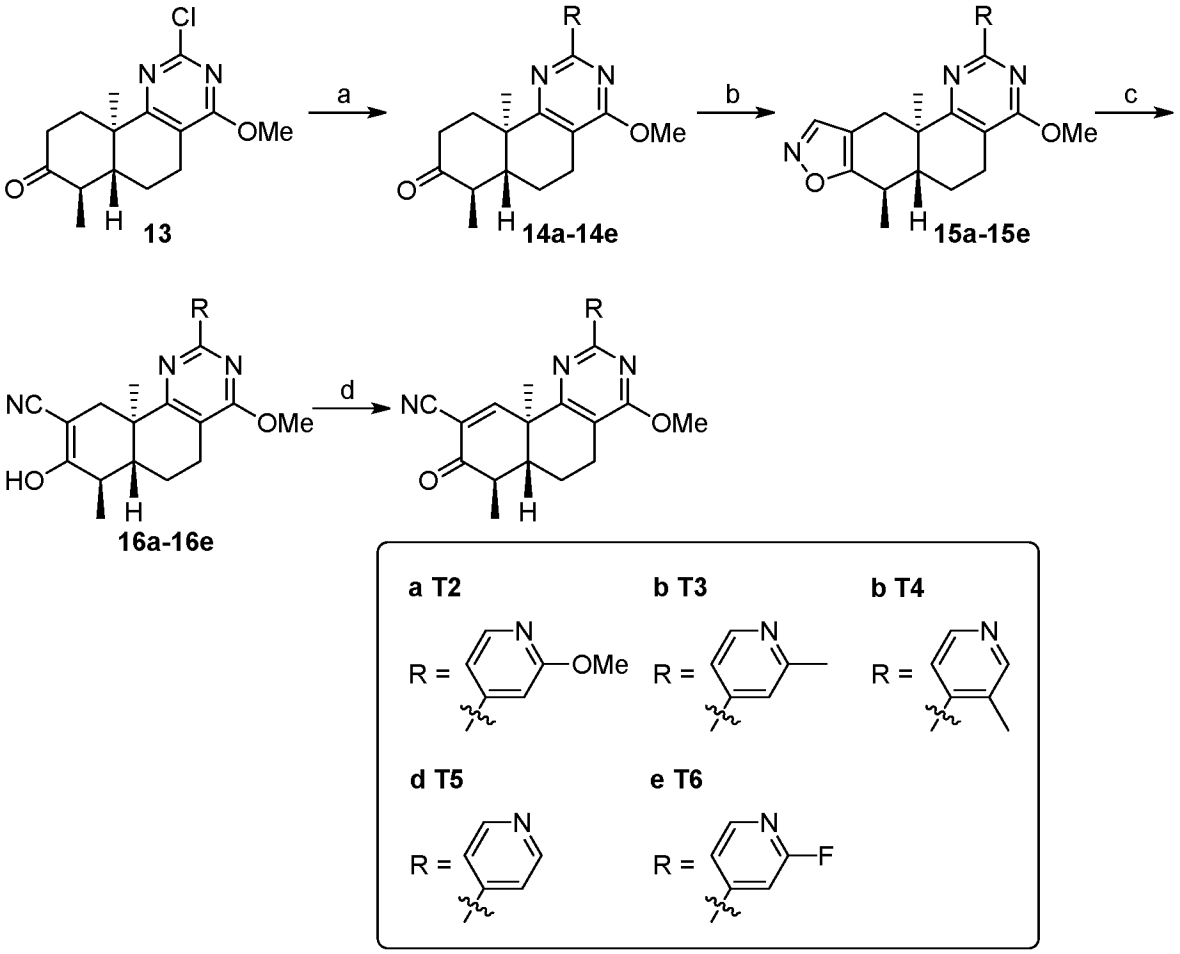
i. Синтез

Схема 1.



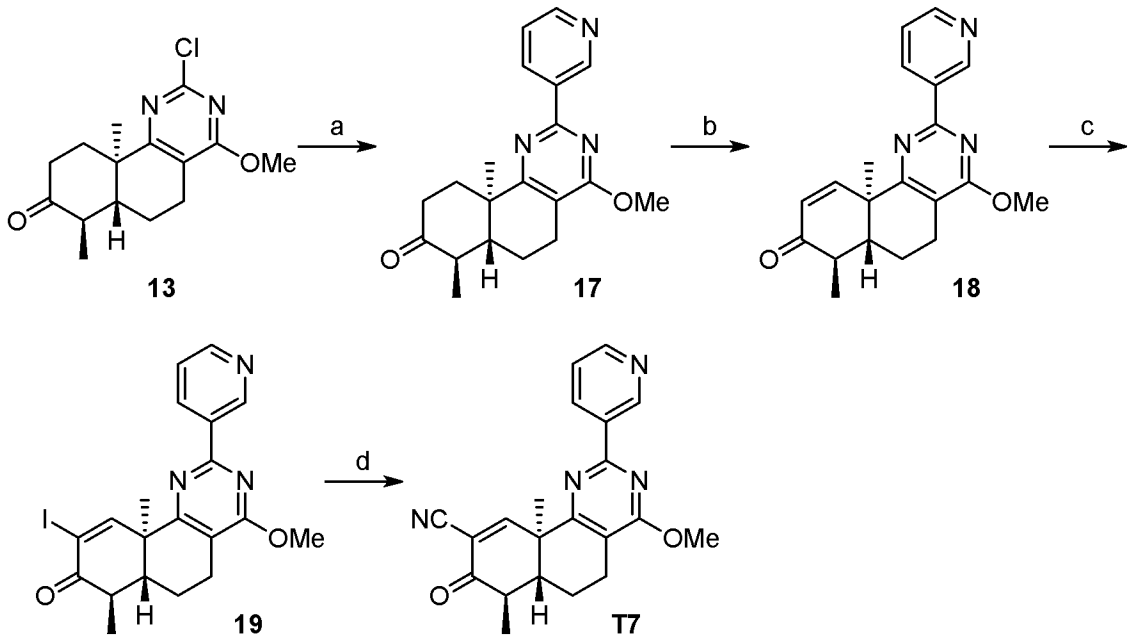
Реагенты и условия: a) этилвинилкетон, Et_3N, MeCN, к. т.; b) i) (*R*)-фенилаланин, (1*S*)-(+)-камфорсульфоновая кислота, MeCN, 50-60 °C; ii) кристаллизация; c) $NaBH_4$, EtOH, -5 °C; d) H_2, 5% $Pd/BaSO_4$, EtOAc, 20 °C; e) водн. 3 N HCl, EtOH, 20 °C; f) этиленгликоль, PPTS, толуол, обратный холодильник, $-H_2O$; g) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, водн. 30% H_2O_2, ДМА, 90 °C; h) $CO(OMe)_2$, NaH, ТГФ, к. т.-80 °C; i) тиомочевина, $KOBu^t$, EtOH, обратный холодильник; j) $ClCH_2CO_2H$, H_2O, конц. HCl, 75-100 °C; k) $POCl_3$, DIPEA, 90 °C; l) NaOMe, MeOH, 50 °C.

Схема 2.



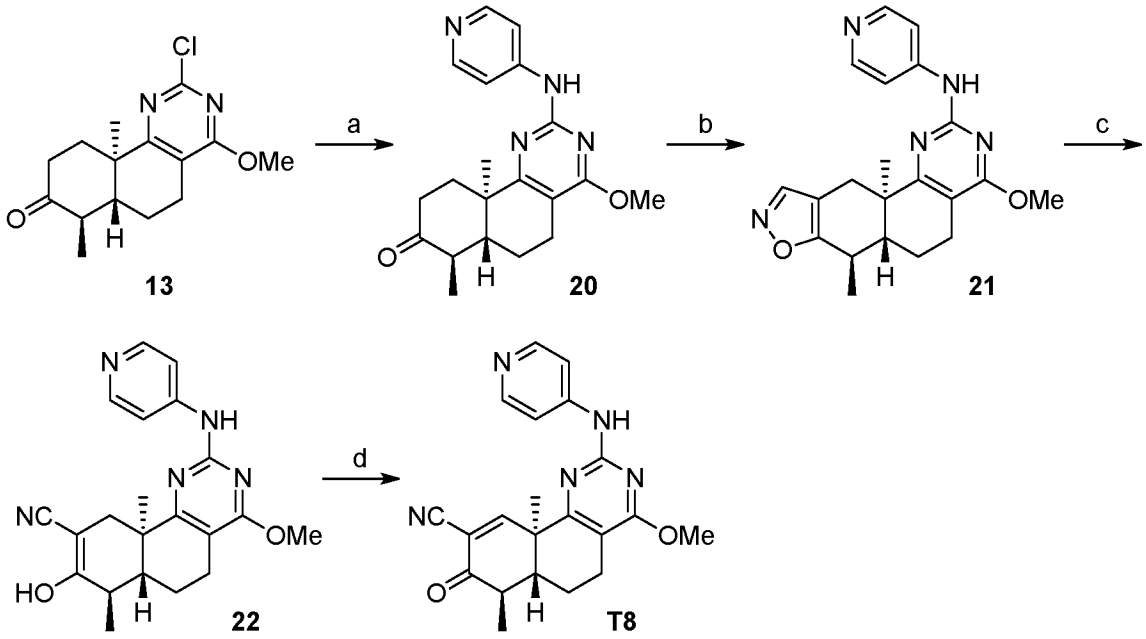
Реагенты и условия: a) бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; или K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, обратный холодильник.

Схема 3.



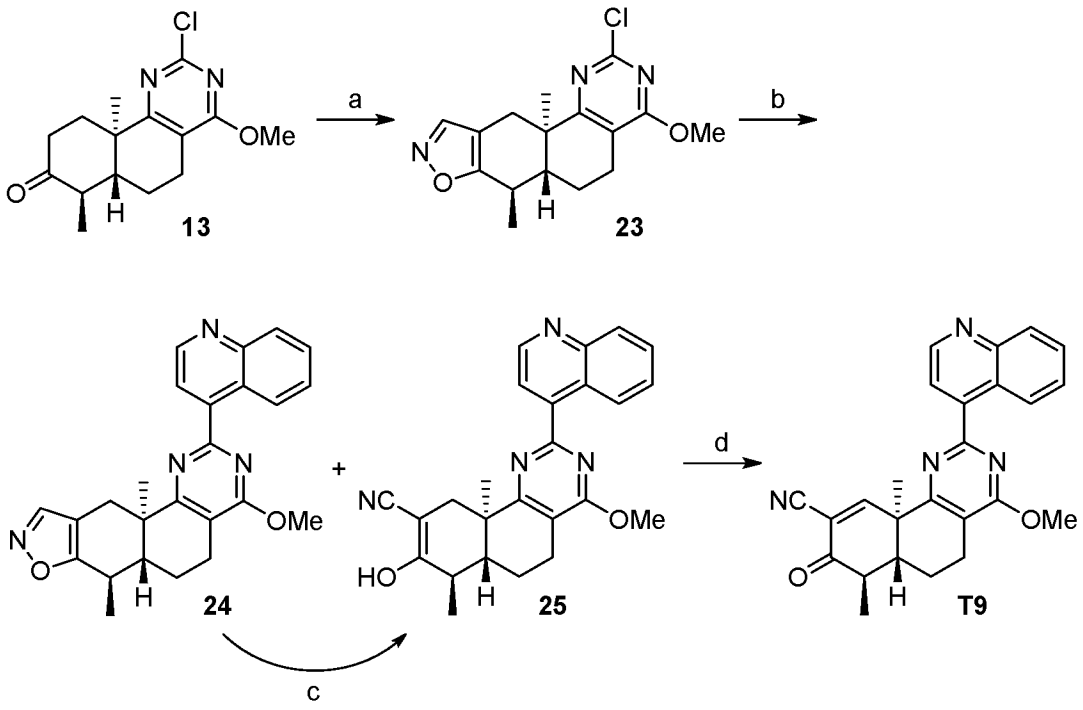
Реагенты и условия: a) пиридин-3-бороновая кислота, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ, микроволновый излучатель, 100 °C; b) i) LHMDS, PhSeCl, ТГФ, -78 °C; ii) 30% водн. H_2O_2, EtOAc, ТГФ, к. т.; c) I_2, пиридин, 80 °C; d) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, ДМФ, 80 °C.

Схема 4.



Реагенты и условия: a) 4-пиридинамин, Cs_2CO_3, ксантфос, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-диоксан, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, 85 °C.

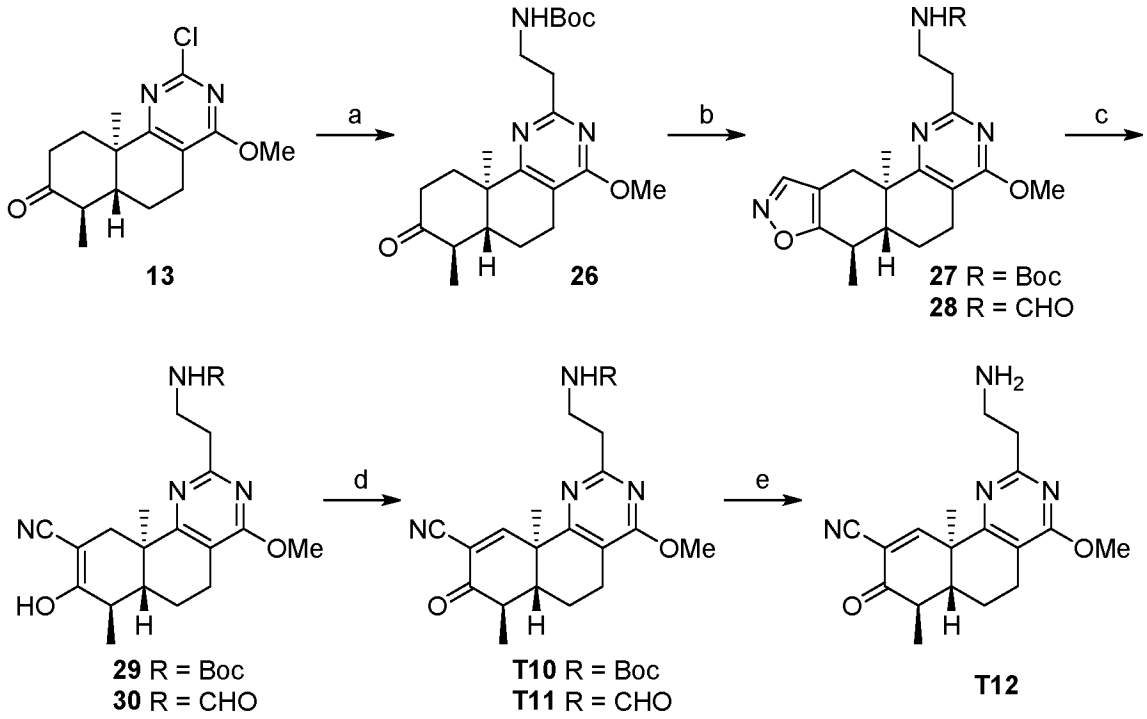
Схема 5.



Реагенты и условия: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к.

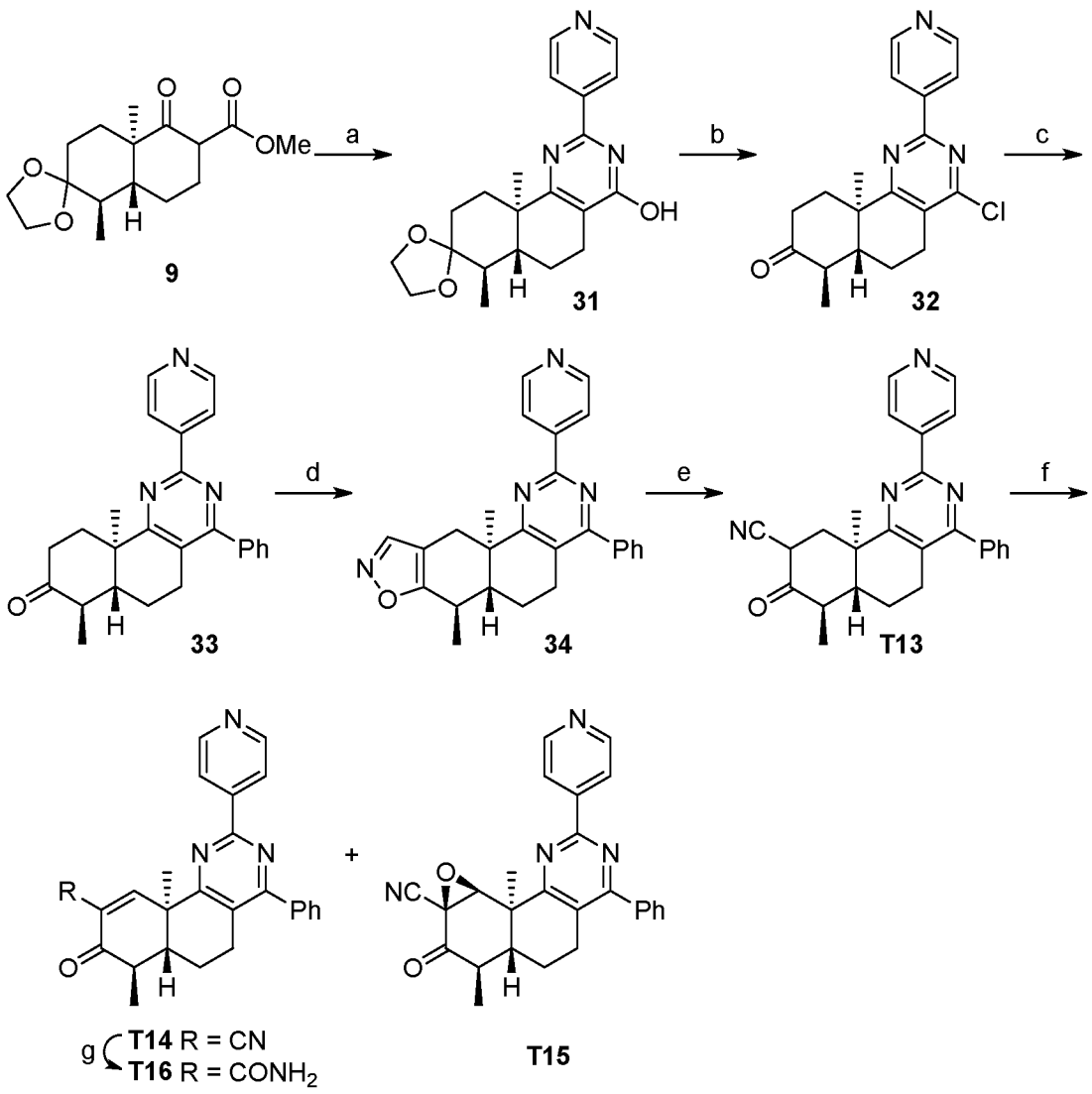
т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) хинолин-4-бороновая кислота, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ, микроволновый излучатель, 110 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 6.



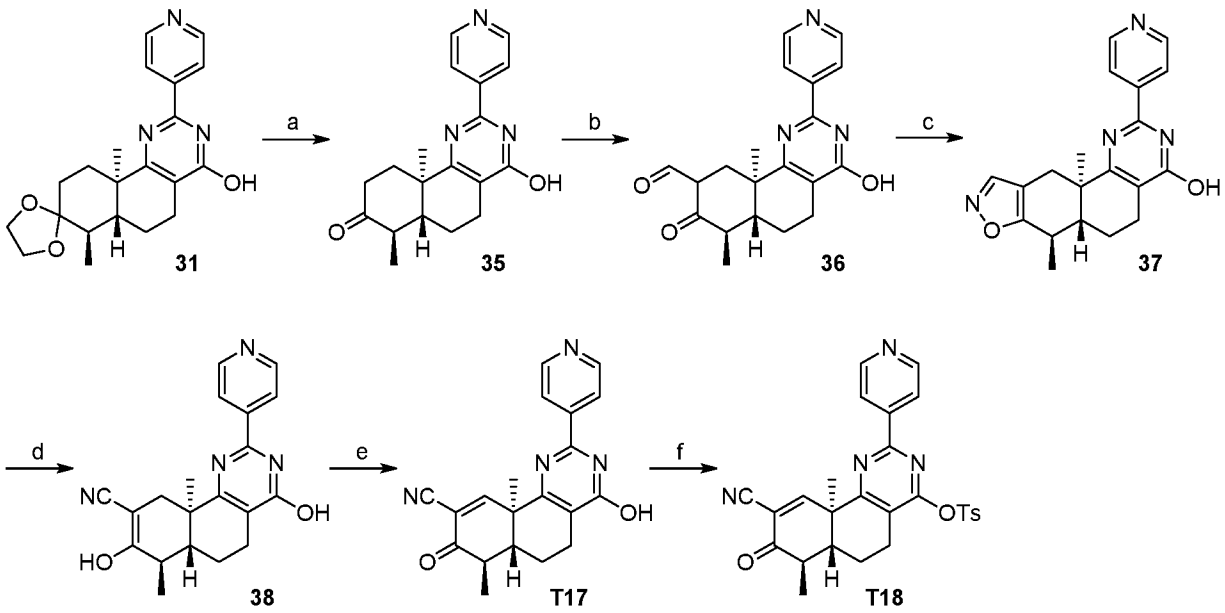
Реагенты и условия: a) $K^+BF_3^-(CH_2)_2NHBoc$, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, толуол, H_2O, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, толуол, 90 °C; e) TFA, ТГФ, к. т.

Схема 7.



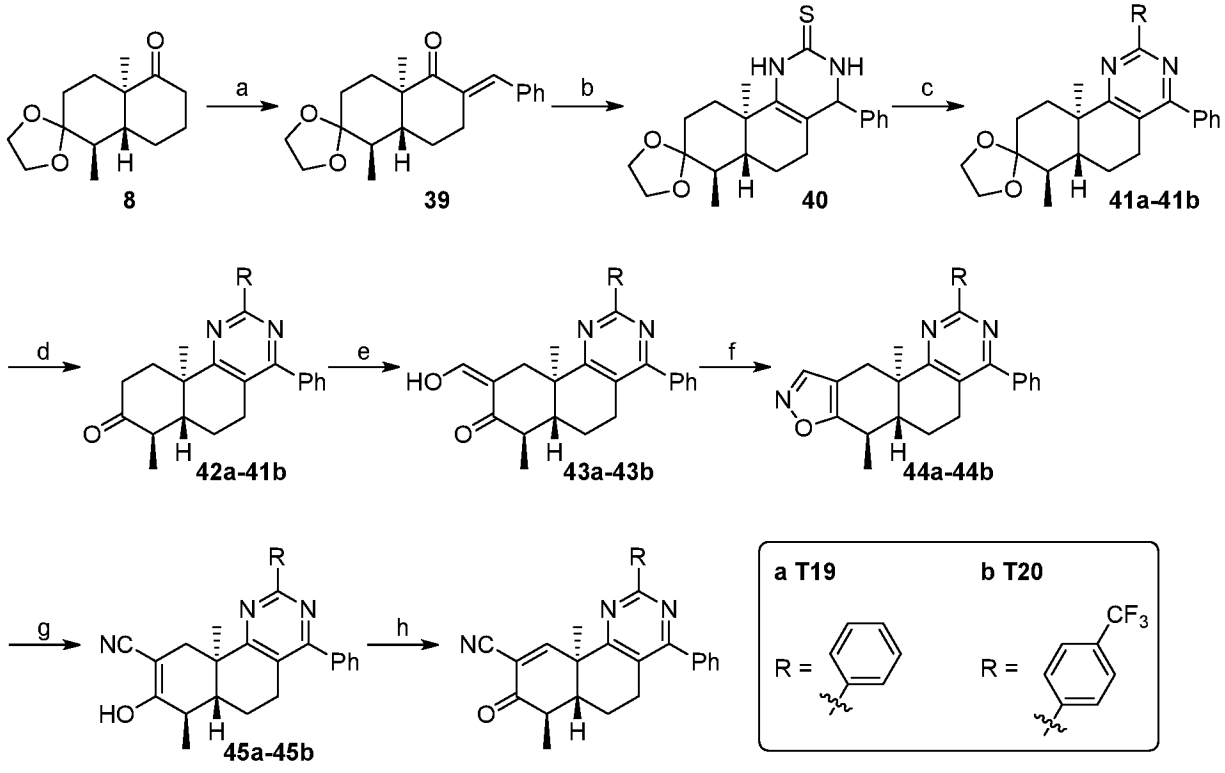
Реагенты и условия: a) 4-амидинопиридина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) $POCl_3$, толуол, 100 °C; c) $PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, H_2O, микроволновый излучатель, 100 °C; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C; g) гидрид(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород(диметилфосфинито-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, обратный холодильник.

Схема 8.



Реагенты и условия: a) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C–к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C; f) TsCl, пиридин, DMAP, CH_2Cl_2, к. т.

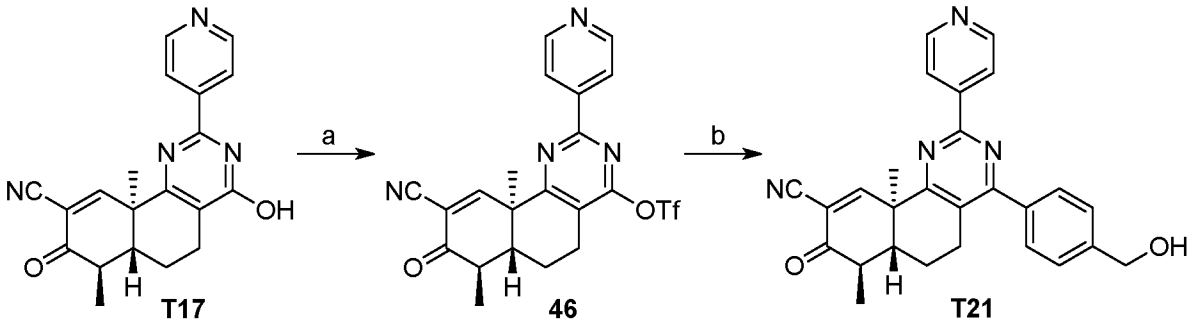
Схема 9.



Реагенты и условия: a) PhCHO, NaOMe, ТГФ, к. т.; b) тиомочевина, $KOBu^t$, EtOH, обратный холодильник; c) $RB(OH)_2$, тиофен-2-карбоксилат меди (I) , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 100 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; g) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; h) i) Br_2,

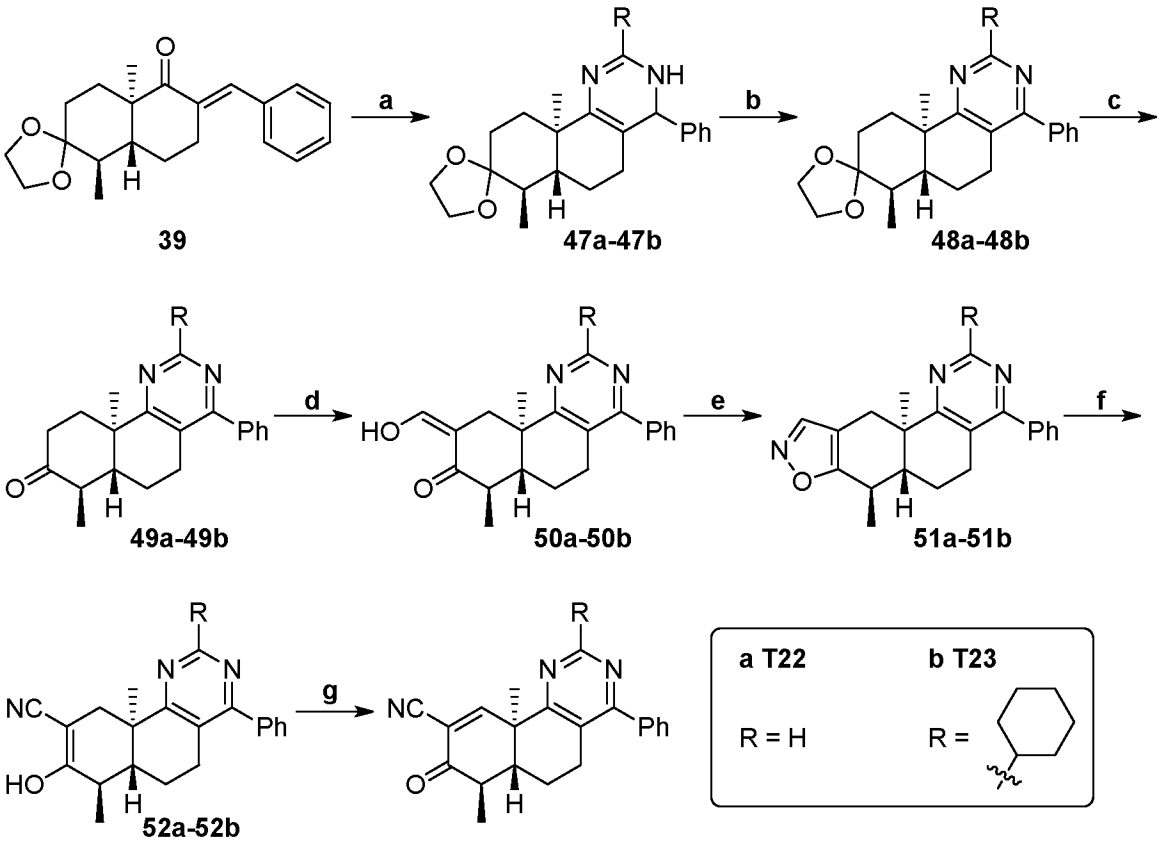
ДМФ/CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 10.



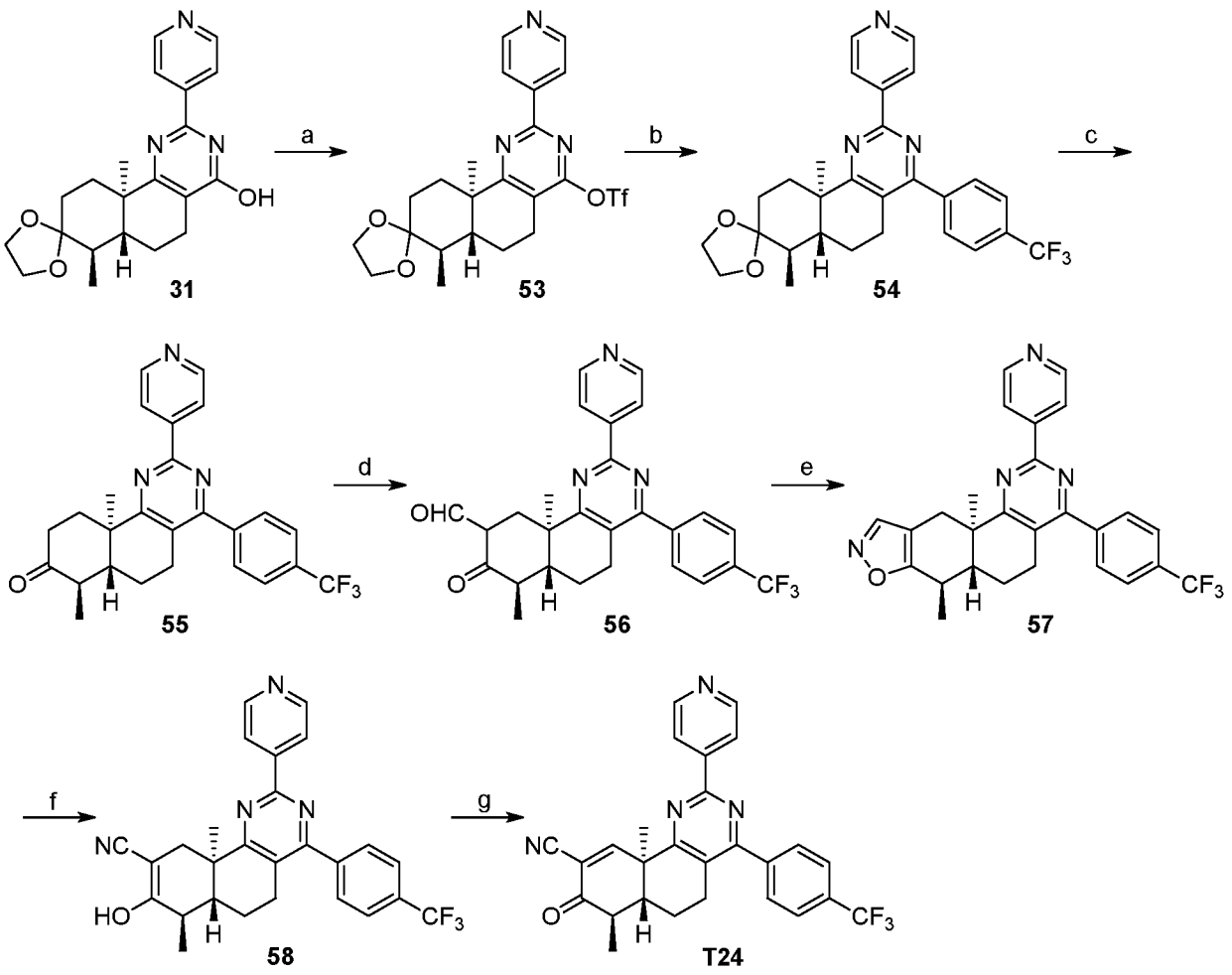
Реагенты и условия: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; b) 4-CH_2OH-$PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 90 °C.

Схема 11.



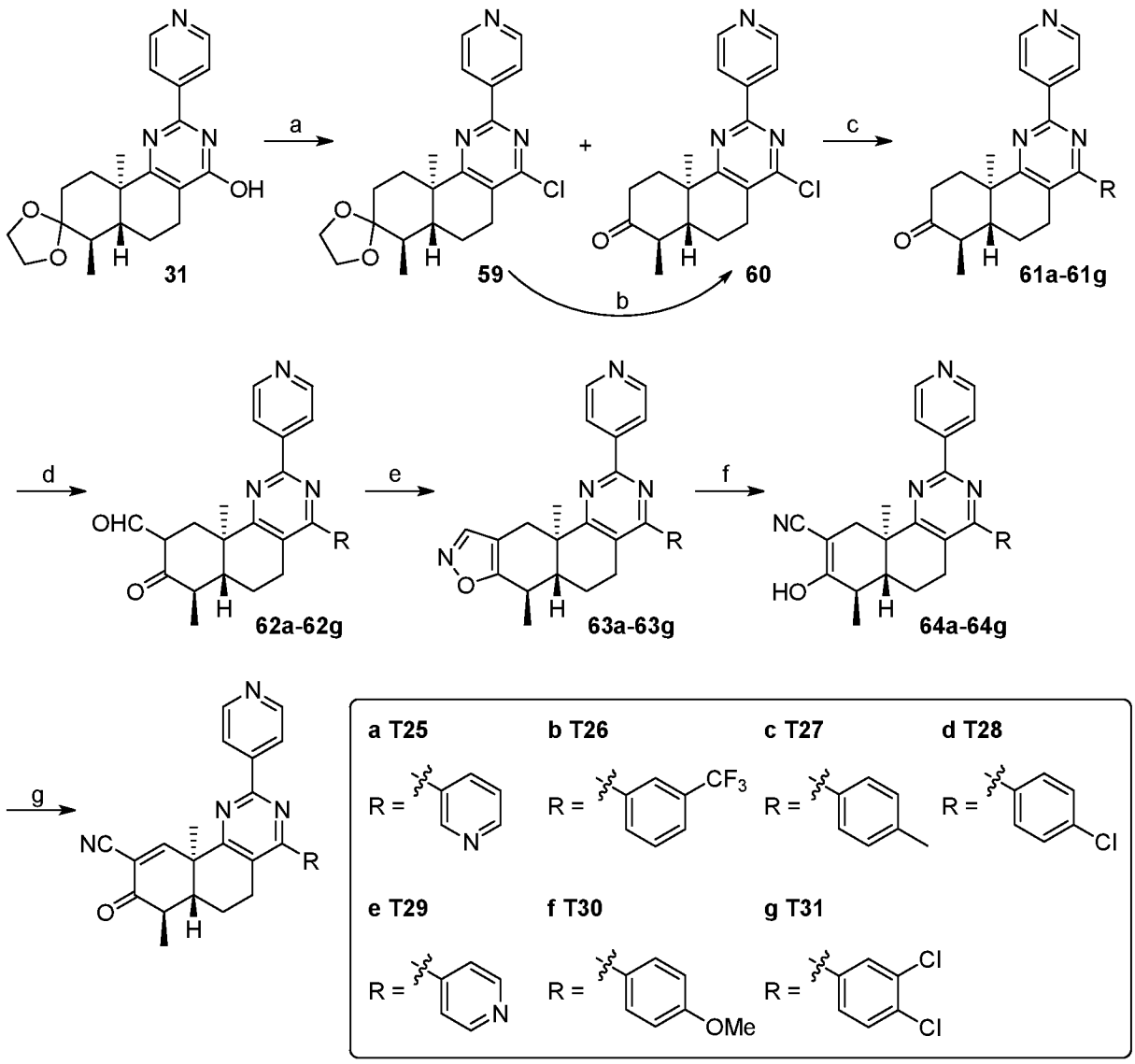
Реагенты и условия: a) $RC(NH)NH_2$, $KOBu^t$, EtOH, обратный холодильник; b) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 12.



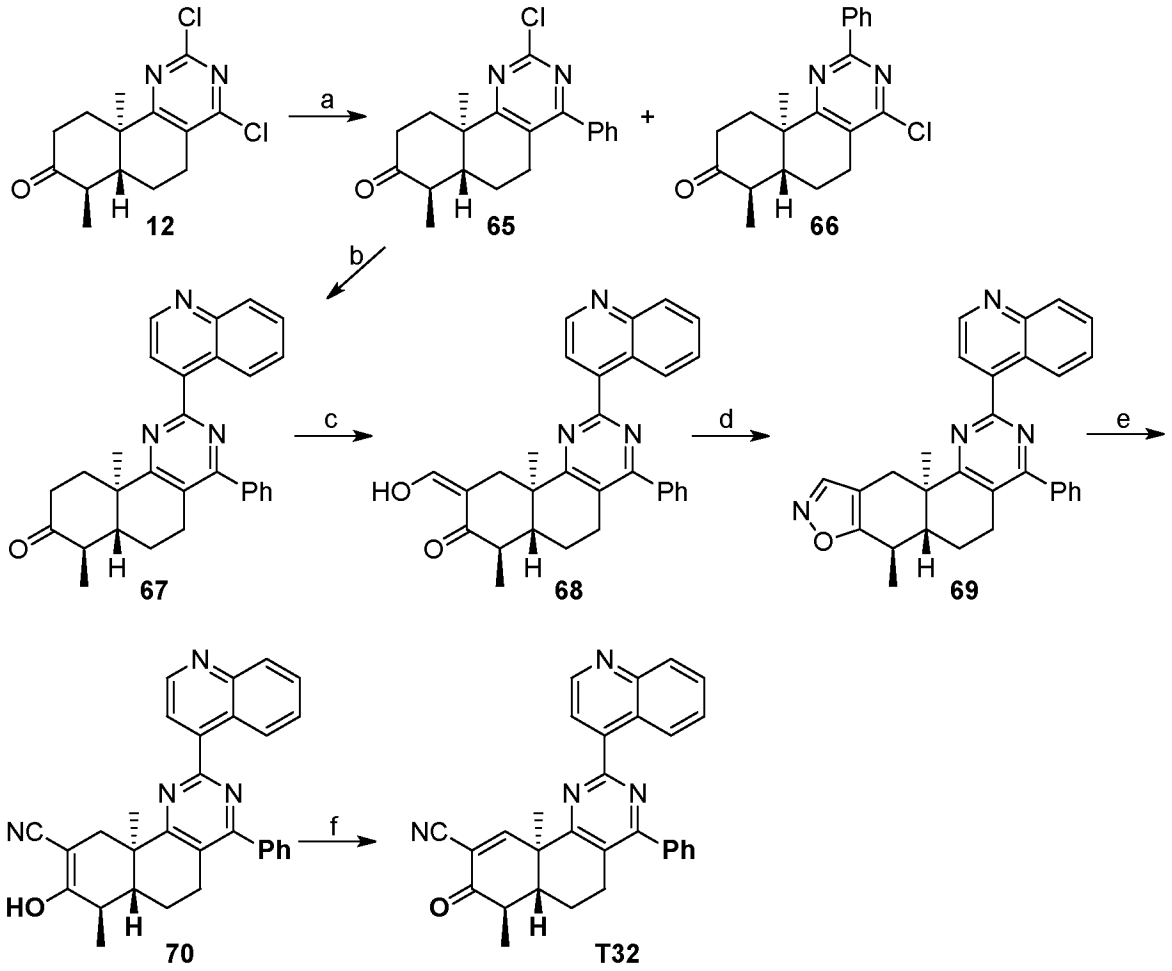
Реагенты и условия: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; b) 4-CF_3-$PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, DME, 90 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 13.



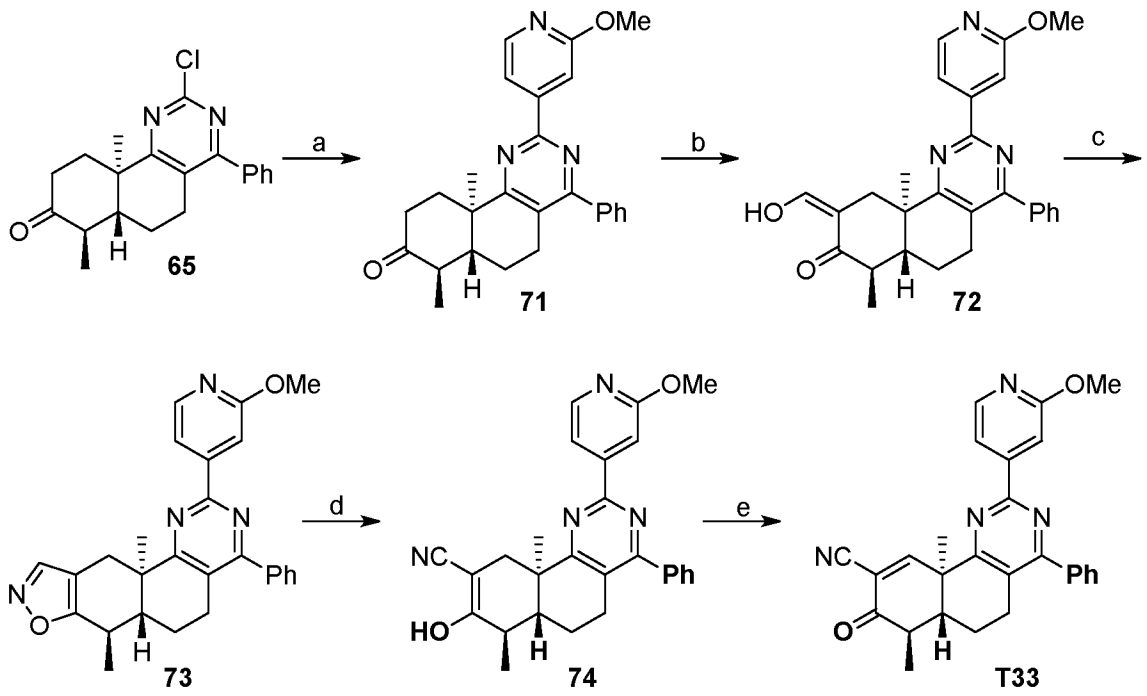
Реагенты и условия: a) $POCl_3$, толуол, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, растворитель, 90 °C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 14.



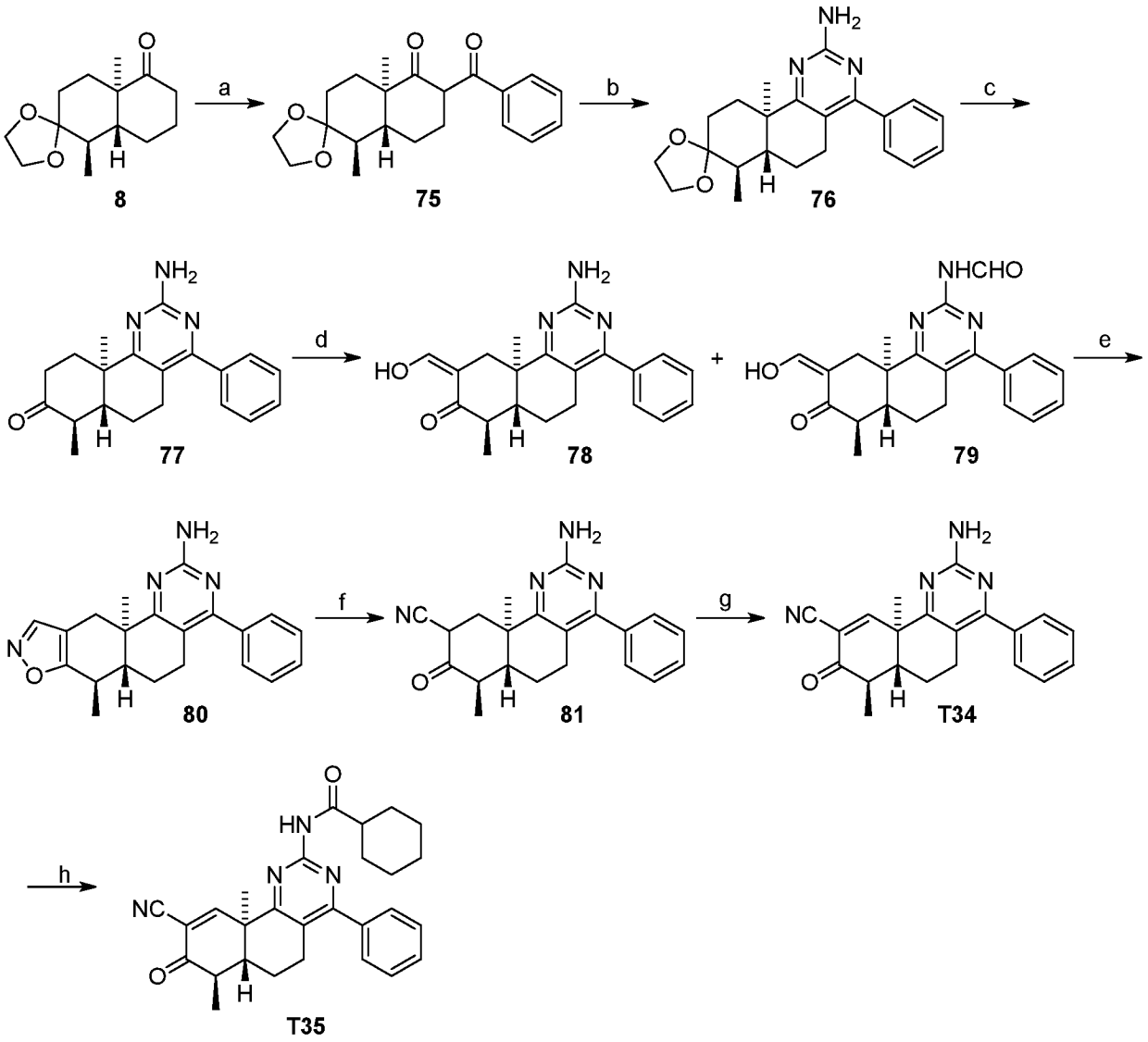
Реагенты и условия: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 90 °C; b) хинолин-4-илбороновая кислота, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; e) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; f) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 15.



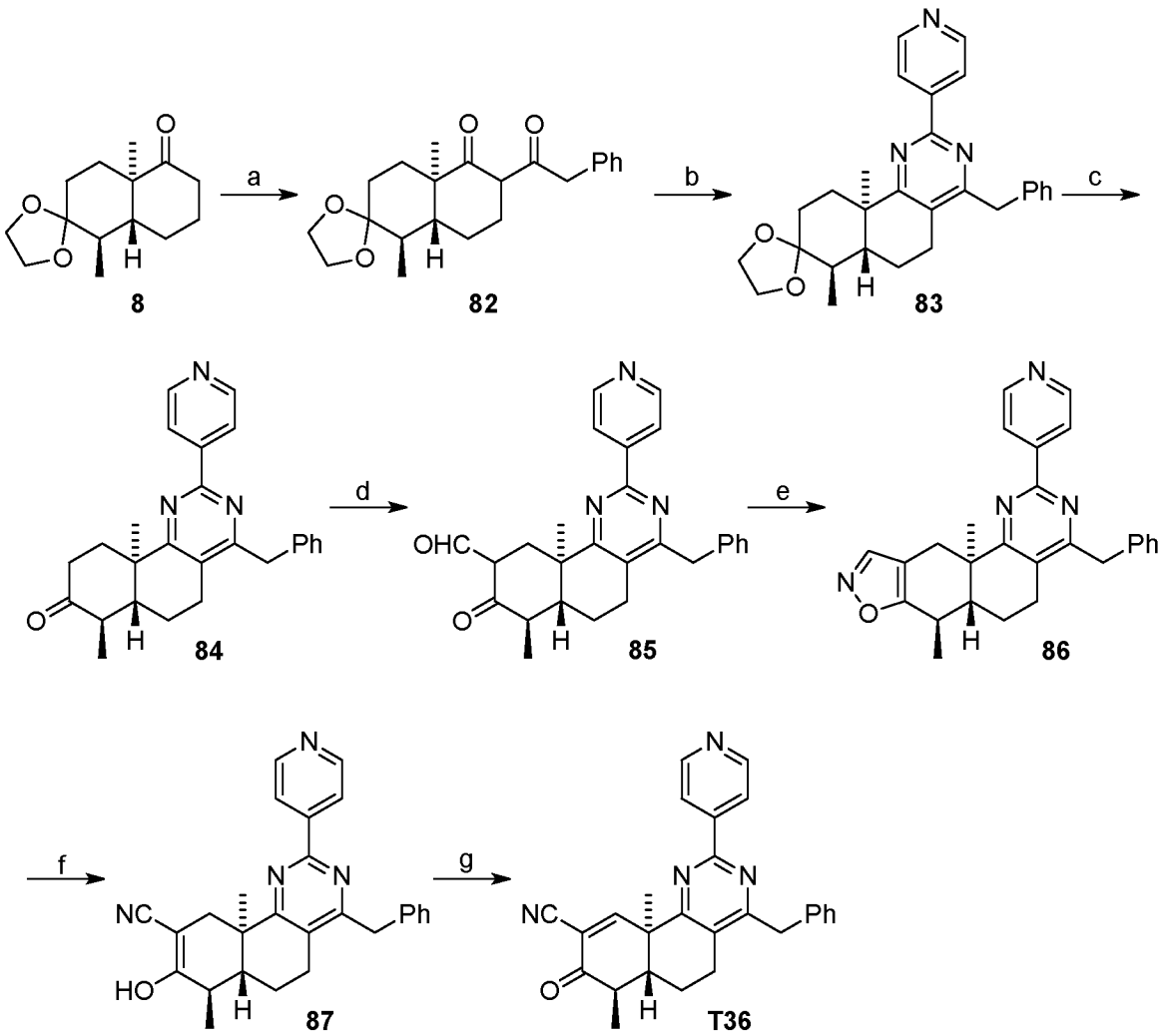
Реагенты и условия: a) 2-метоксипиридин-4-бороновая кислота, K_2CO_3, Pd(dppf))Cl_2, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; d) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; e) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 16.



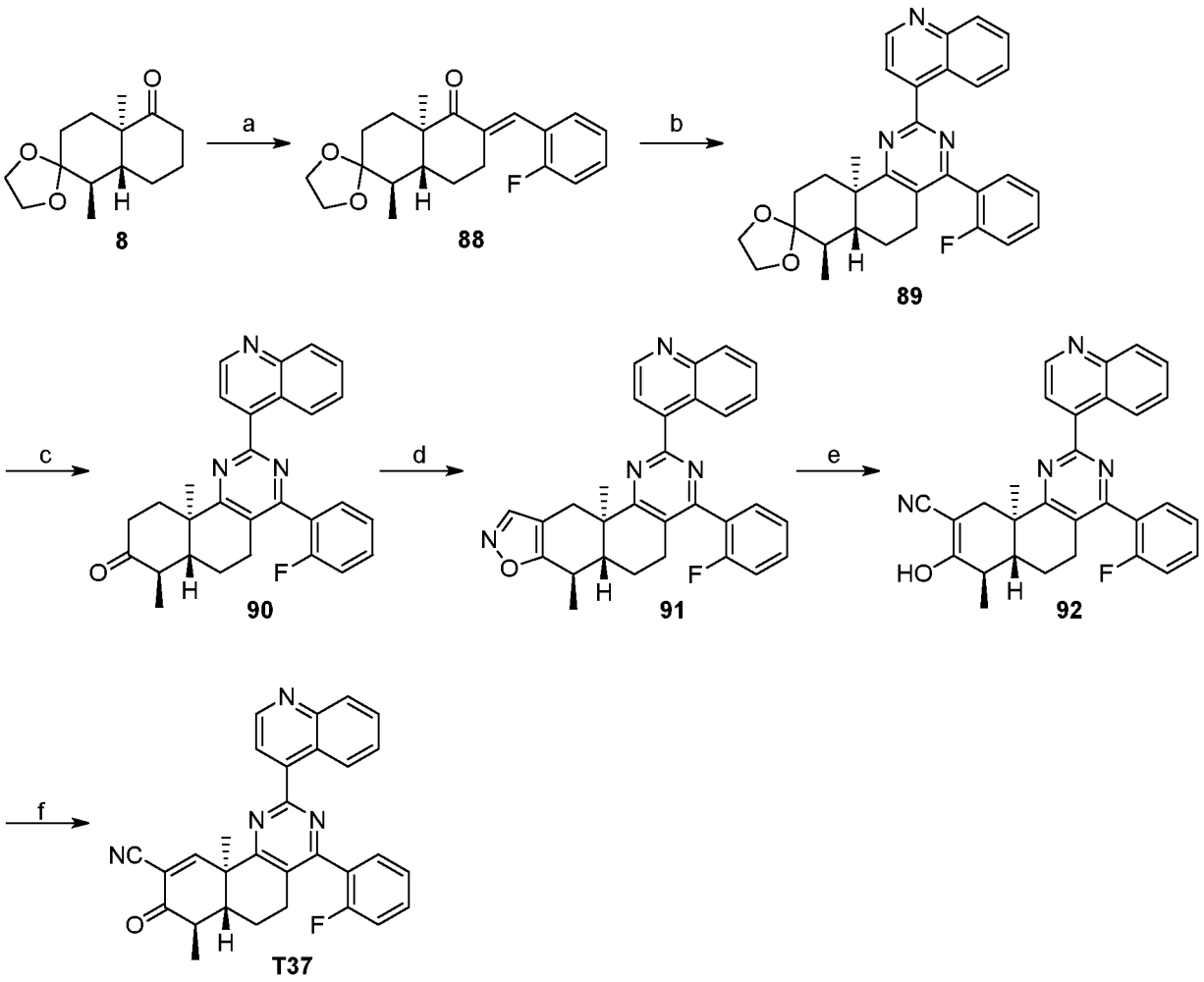
Реагенты и условия: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, к. т.; b) гуанидина карбонат, NaOMe, EtOH, обратный холодильник; c) водн. 1 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, к. т.; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 65 °C; h) циклогексанкарбонилхлорид, пиридин, CH_2Cl_2, к. т.

Схема 17.



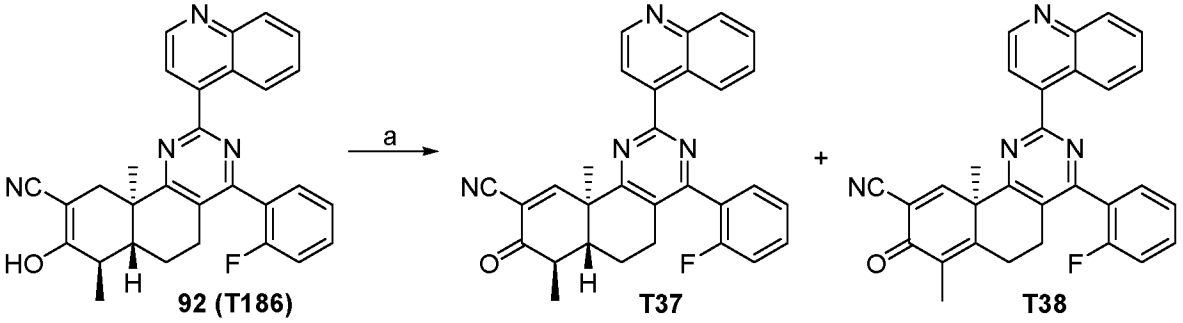
Реагенты и условия: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, $PhCH_2COCl$, CH_2Cl_2, к. т.; b) амидинопиридина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 18.



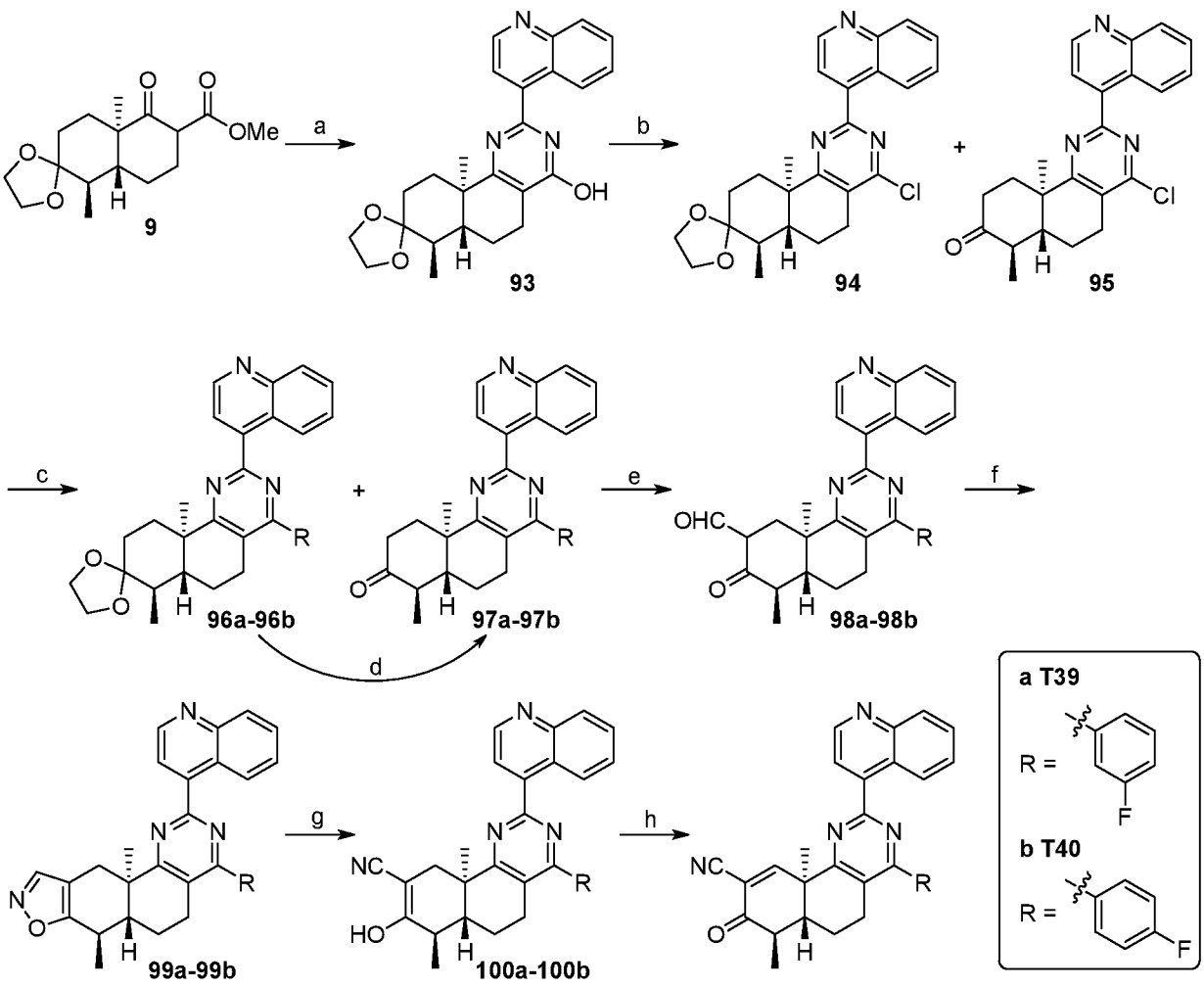
Реагенты и условия: a) 2-фторбензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; или ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 19.



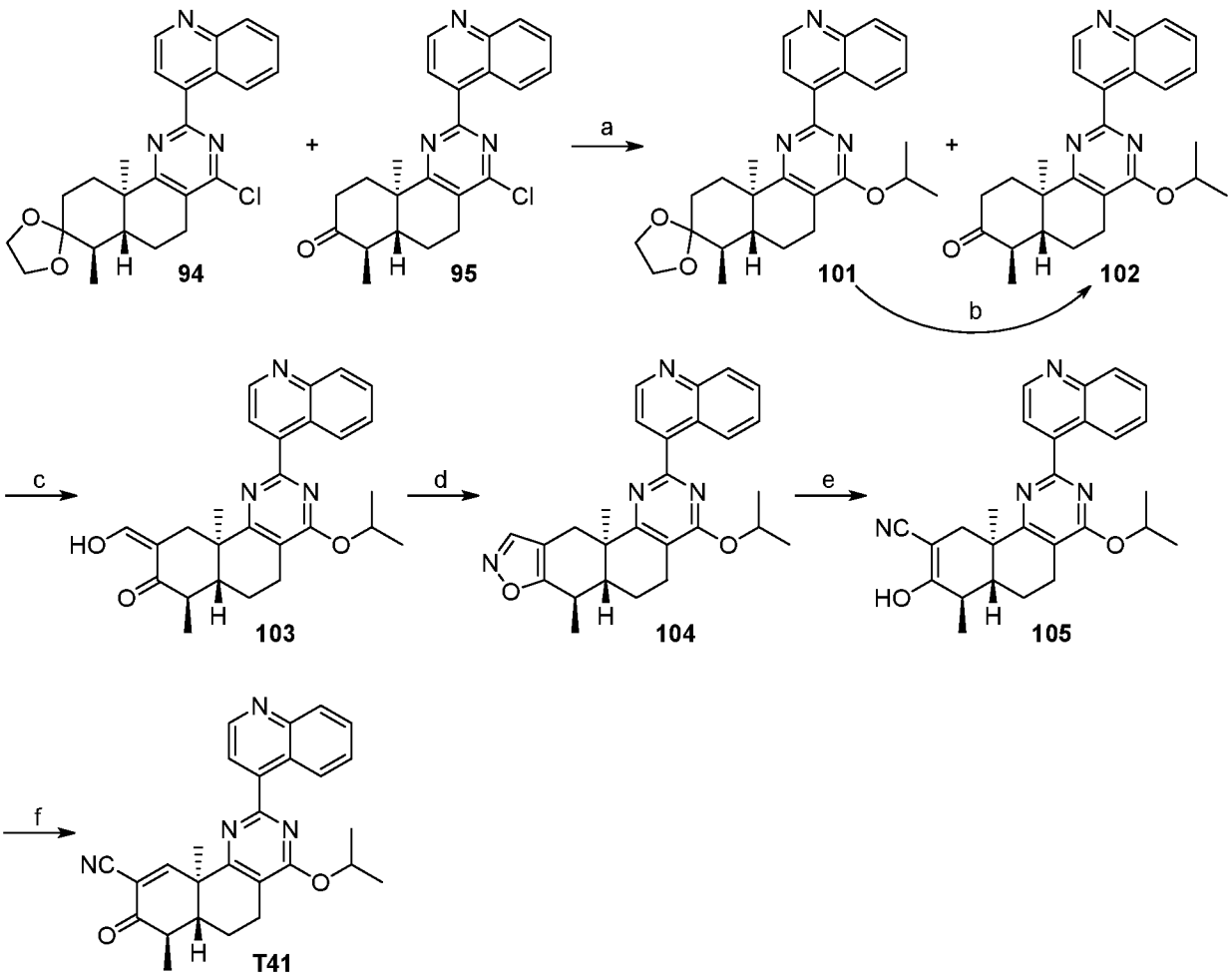
Реагенты и условия: a) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 20.



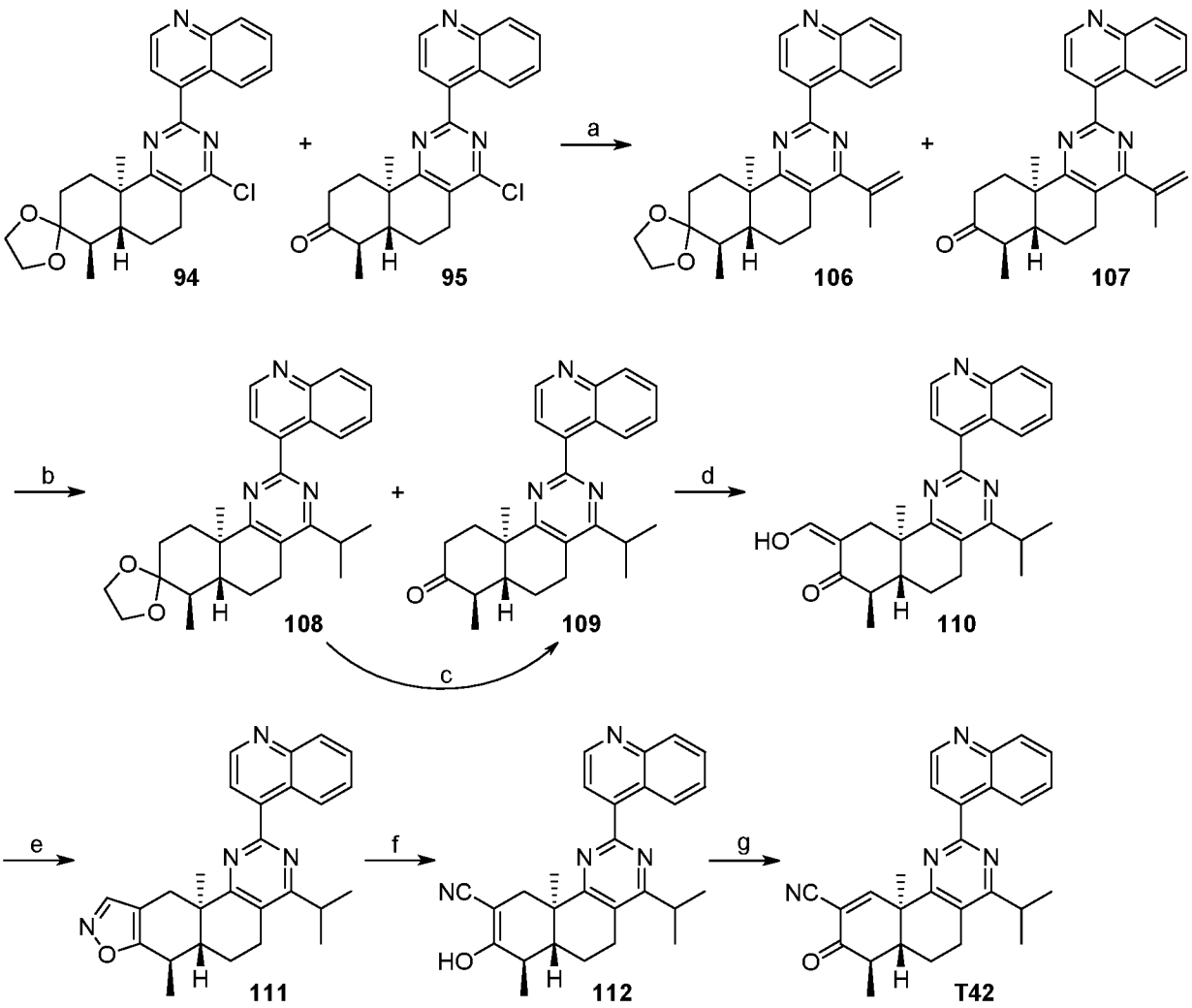
Реагенты и условия: a) хинолин-4-карбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; c) $RB(OH)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-диоксан, 90 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; g) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; h) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 21.



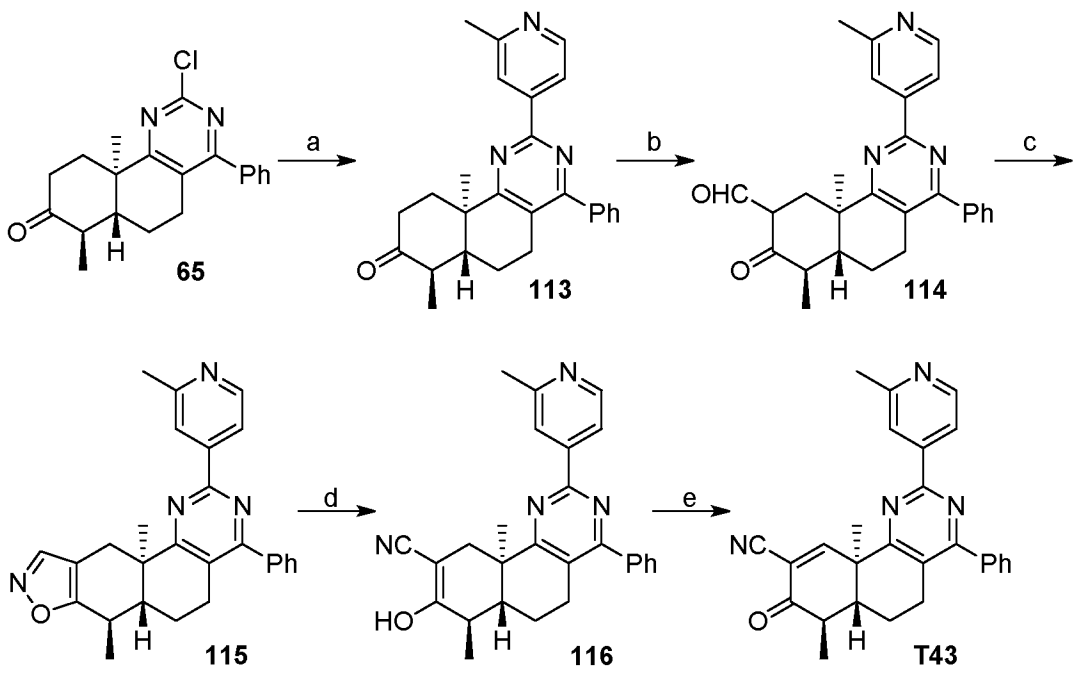
Реагенты и условия: a) 2-пропанол, NaH, ТГФ, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; e) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; f) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 22.



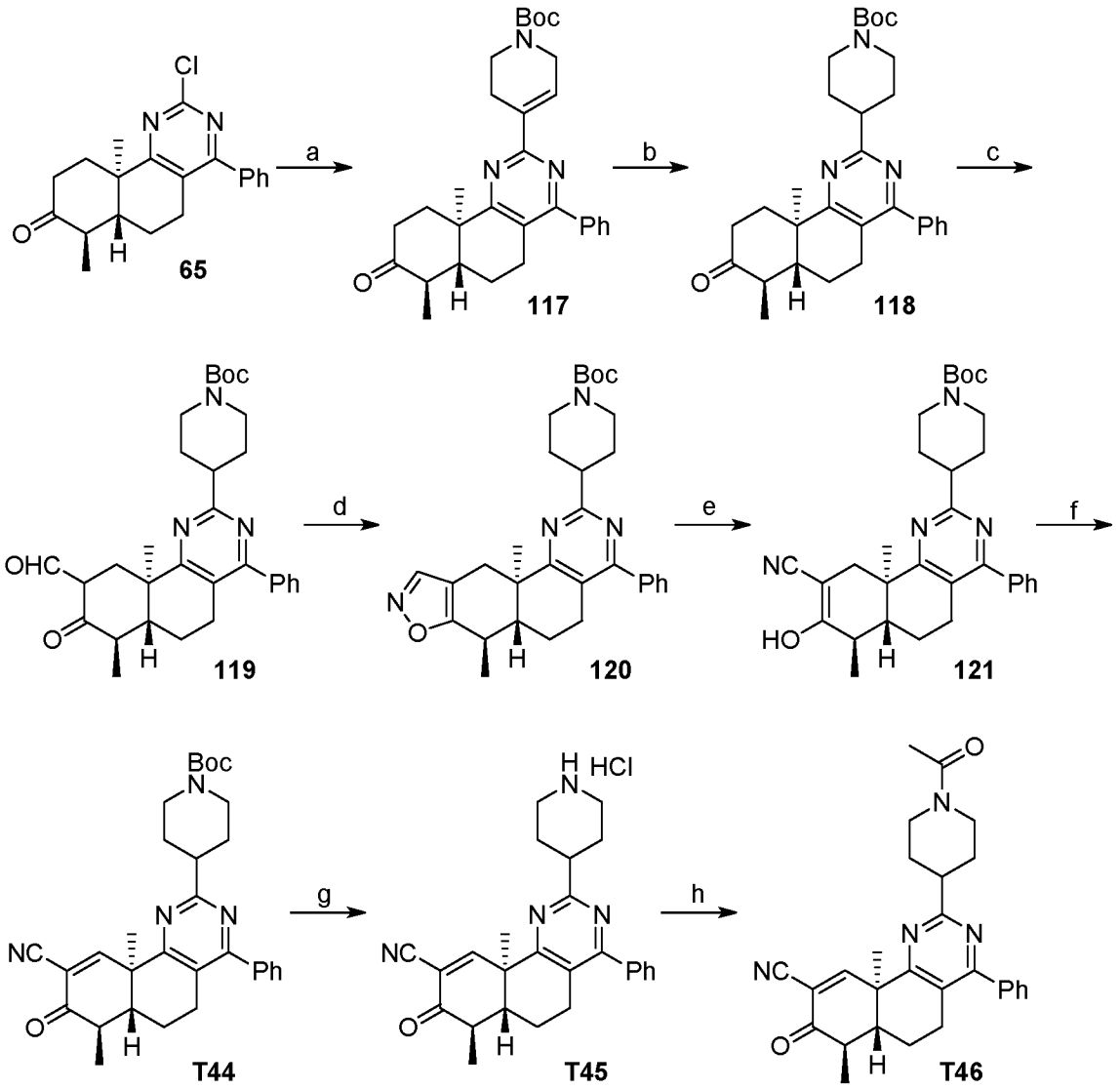
Реагенты и условия: a) 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-диоксан, 90 °C; b) H_2, 10% Pd/C, ТГФ, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) пиридин, 50 °C.

Схема 23.



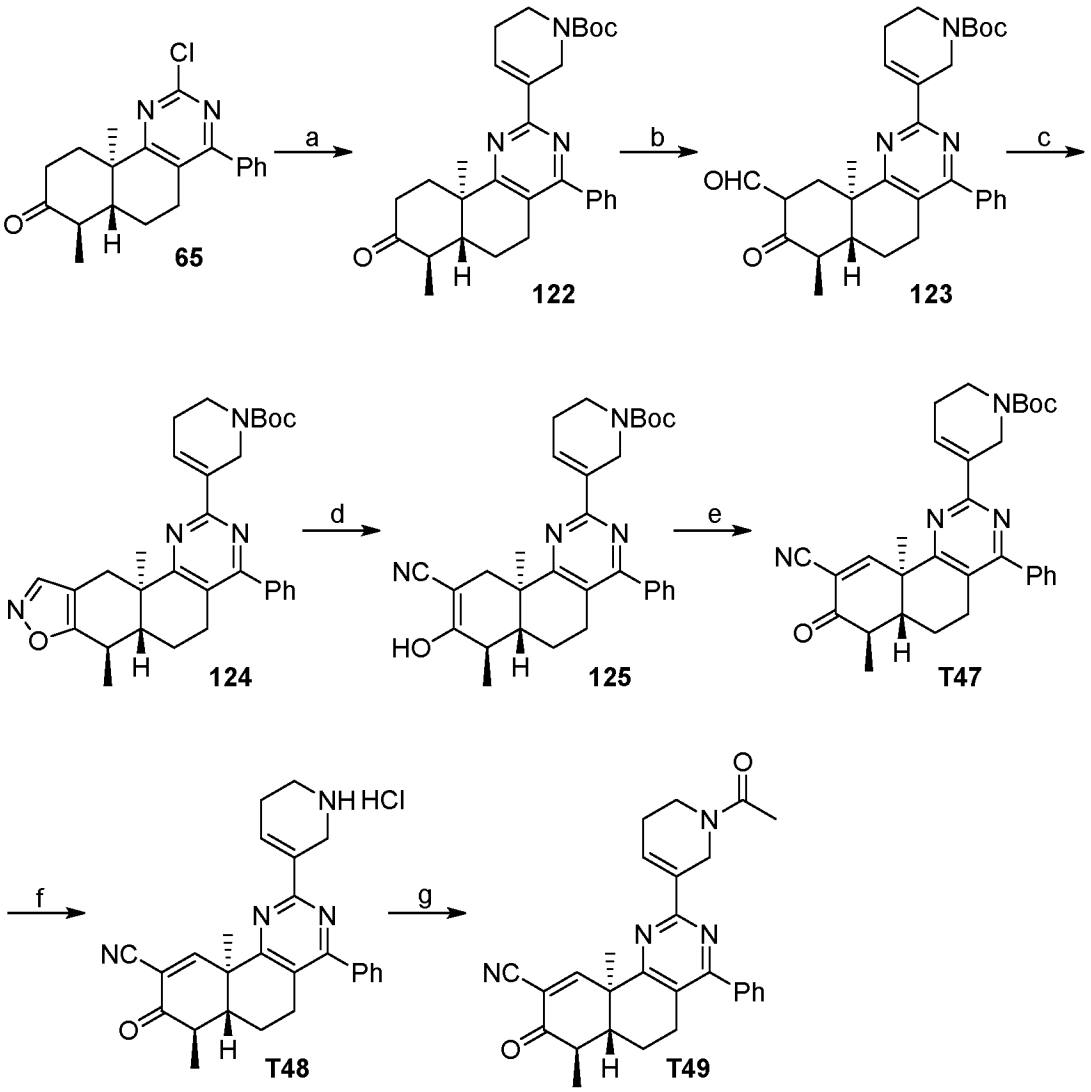
Реагенты и условия: a) 2-метилпиридин-4-бороновая кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 24.



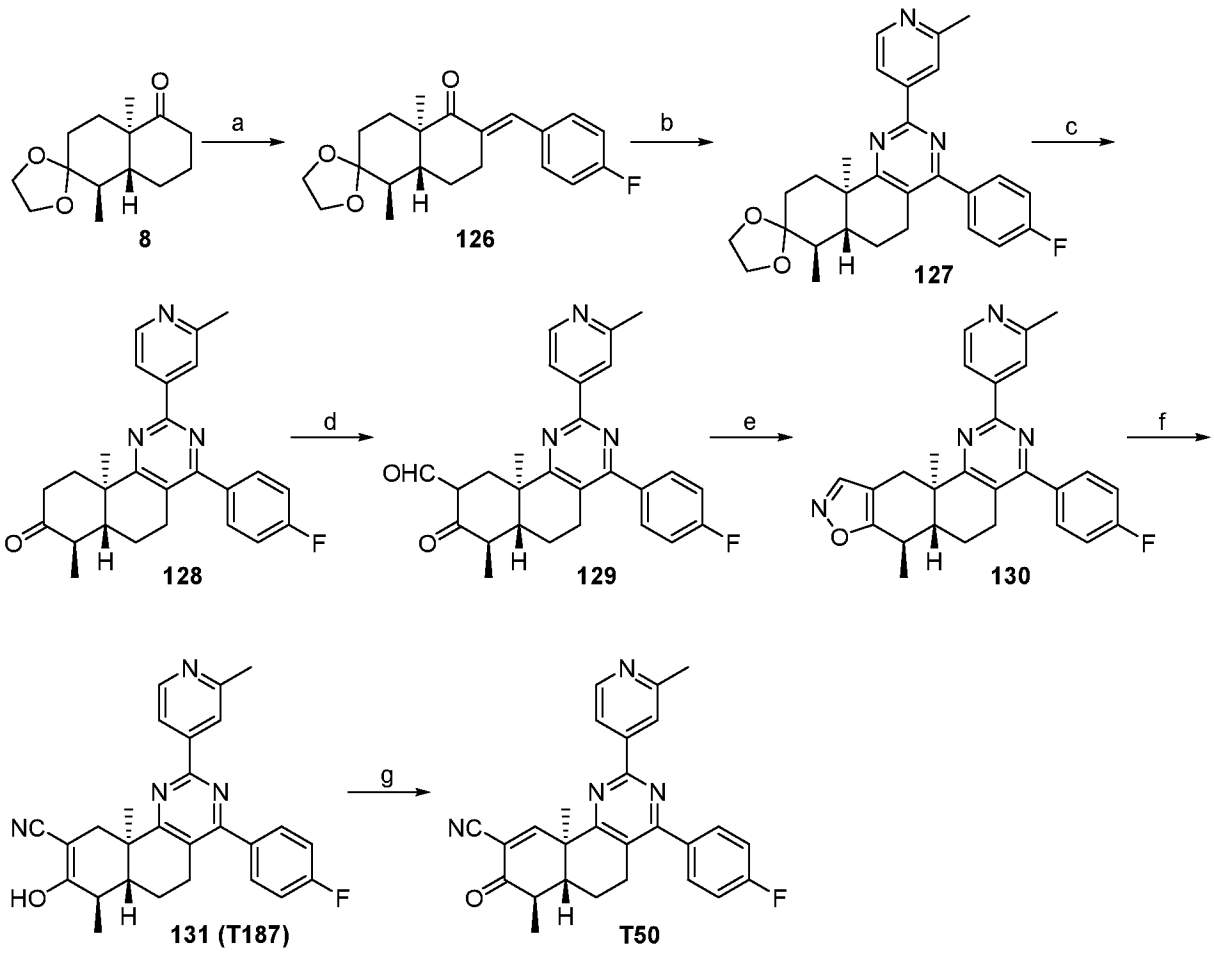
Реагенты и условия: a) сложный пинаколовый эфир *N*-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 90 °C; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; e) NaOMe, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C; g) HCl, 1,4-диоксан, CH_2Cl_2, к. т.; h) NaOAc, Ac_2O, к. т.

Схема 25.



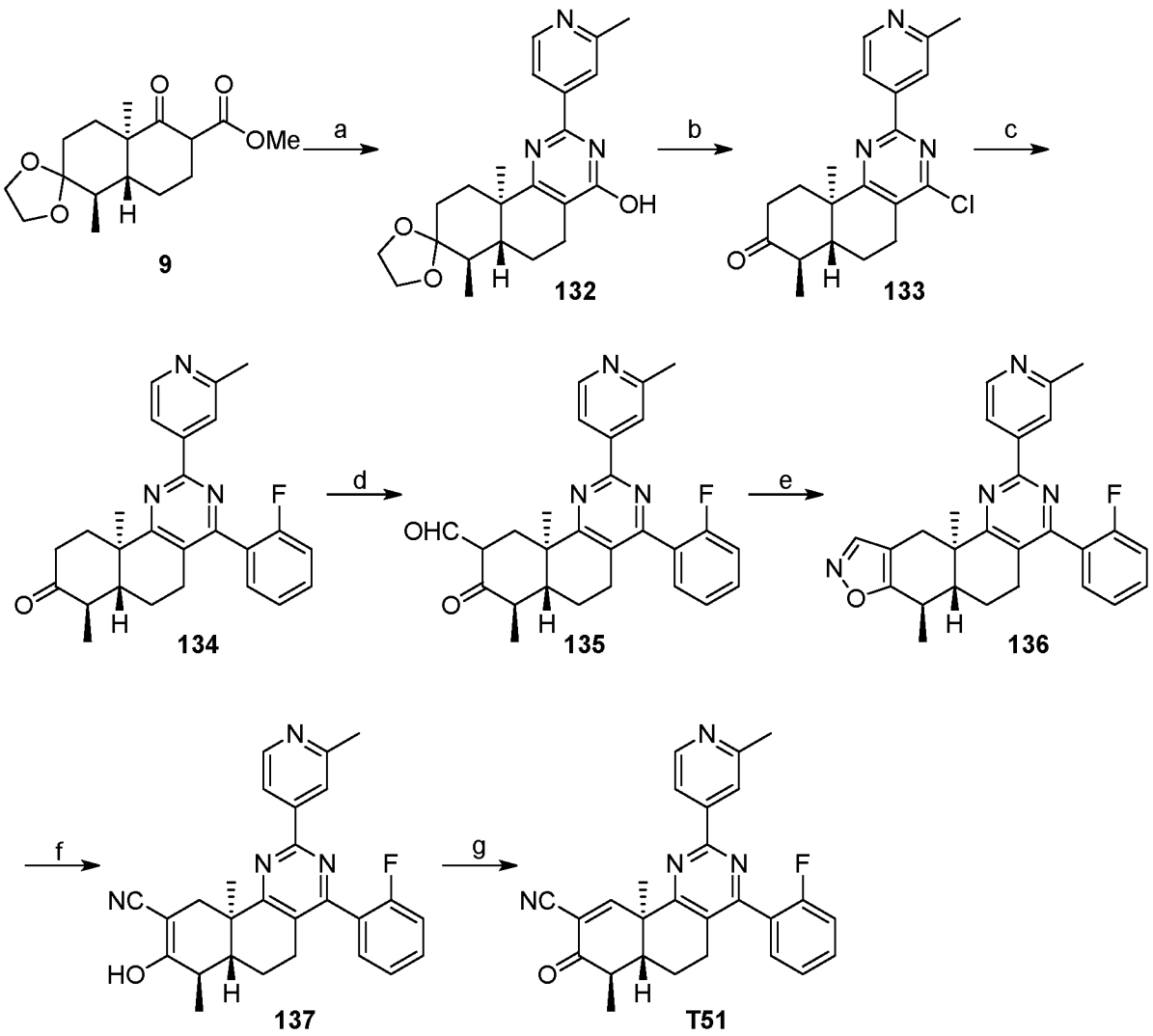
Реагенты и условия: a) *трет*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилат, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 90 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C; f) HCl, 1,4-диоксан, CH_2Cl_2, к. т.; g) NaOAc, Ac_2O, к. т.

Схема 26.



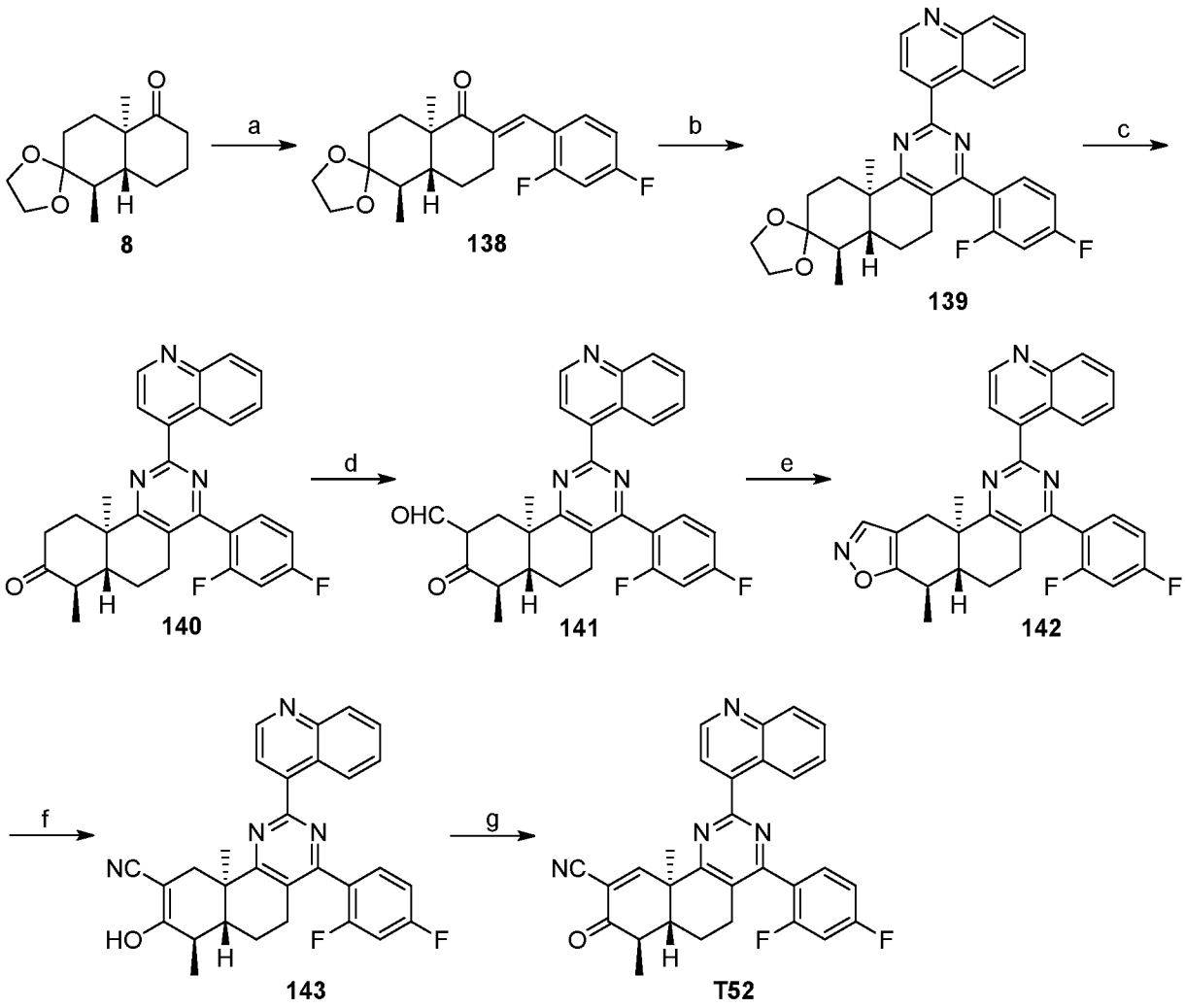
Реагенты и условия: a) 4-фторбензальдегид, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 °C–к. т.; b) i) 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C–к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 27.



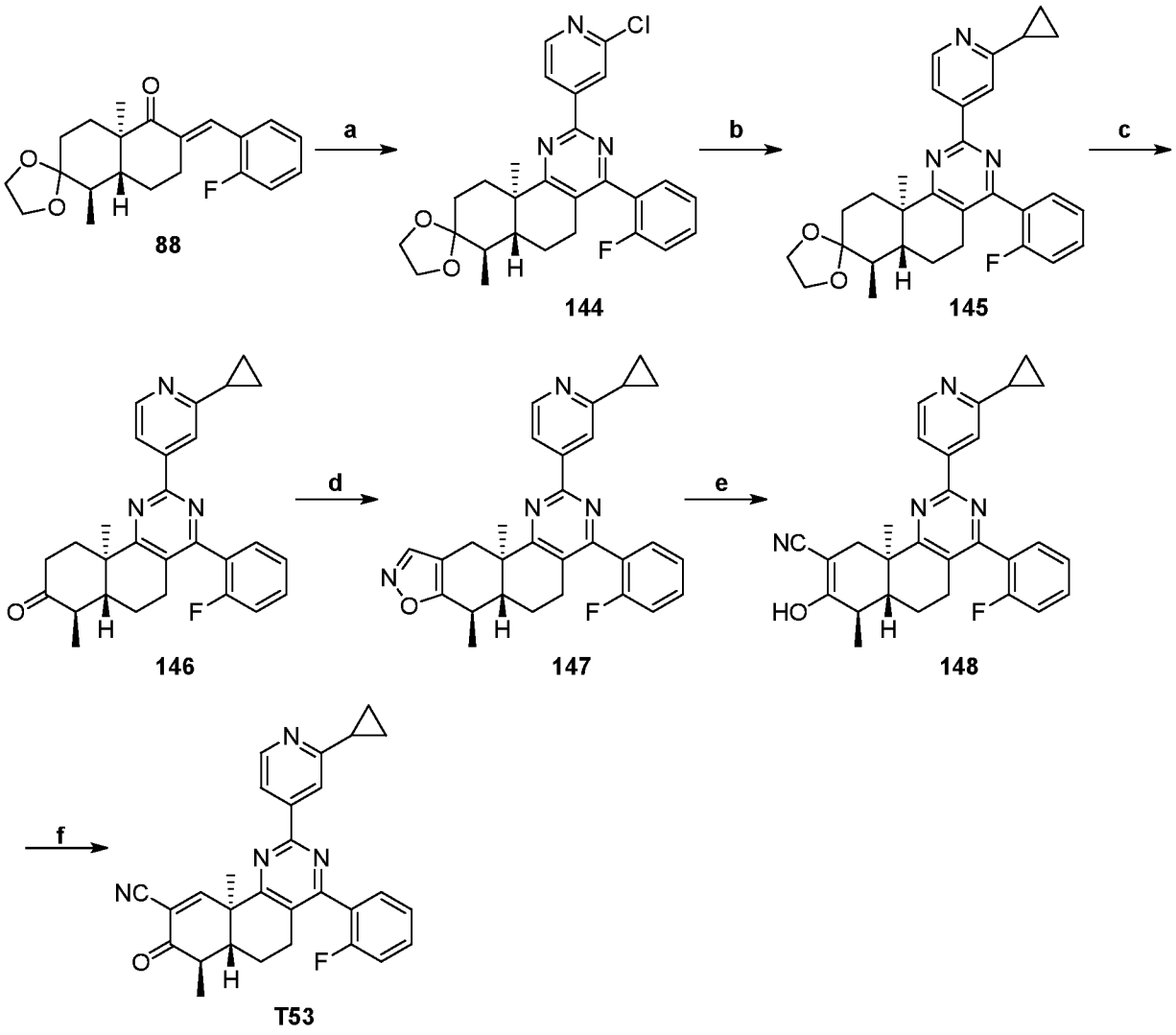
Реагенты и условия: a) 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) i) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; ii) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) 2-F-PhB(OH)$_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, микроволновый излучатель, 100 °C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 28.



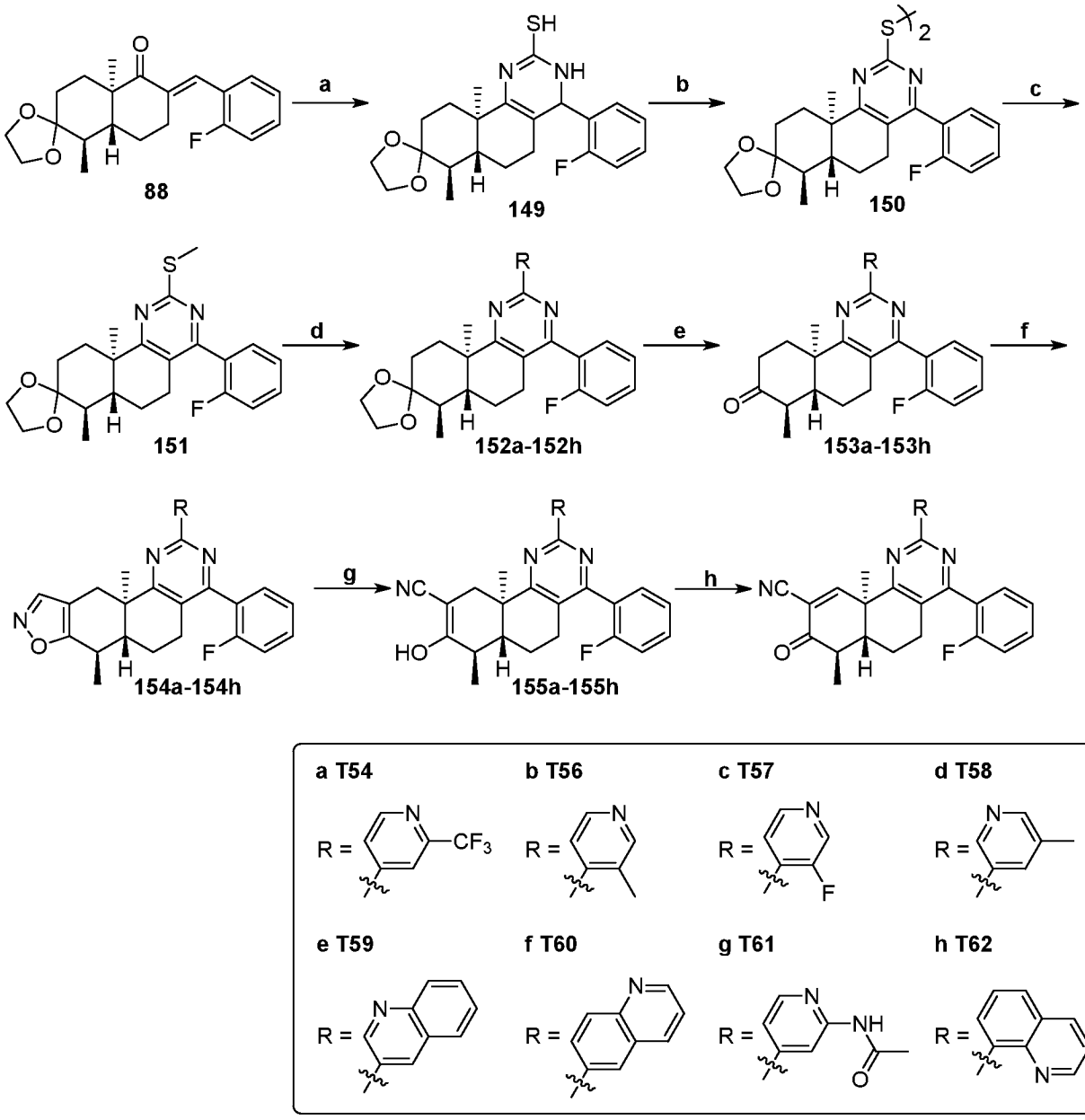
Реагенты и условия: a) 2,4-дифторбензальдегид, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 °C-к. т.; b) i) 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 29.



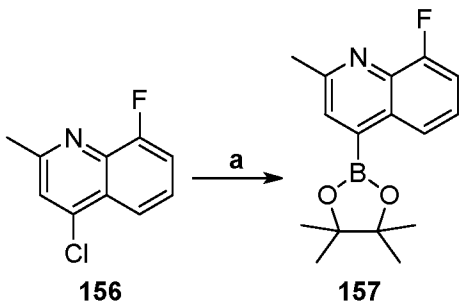
Реагенты и условия: a) i) 2-хлорпиридин-4-карбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, микроволновый излучатель, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) циклопропилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфин, толуол, H_2O, микроволновый излучатель, 130 °C; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 30.



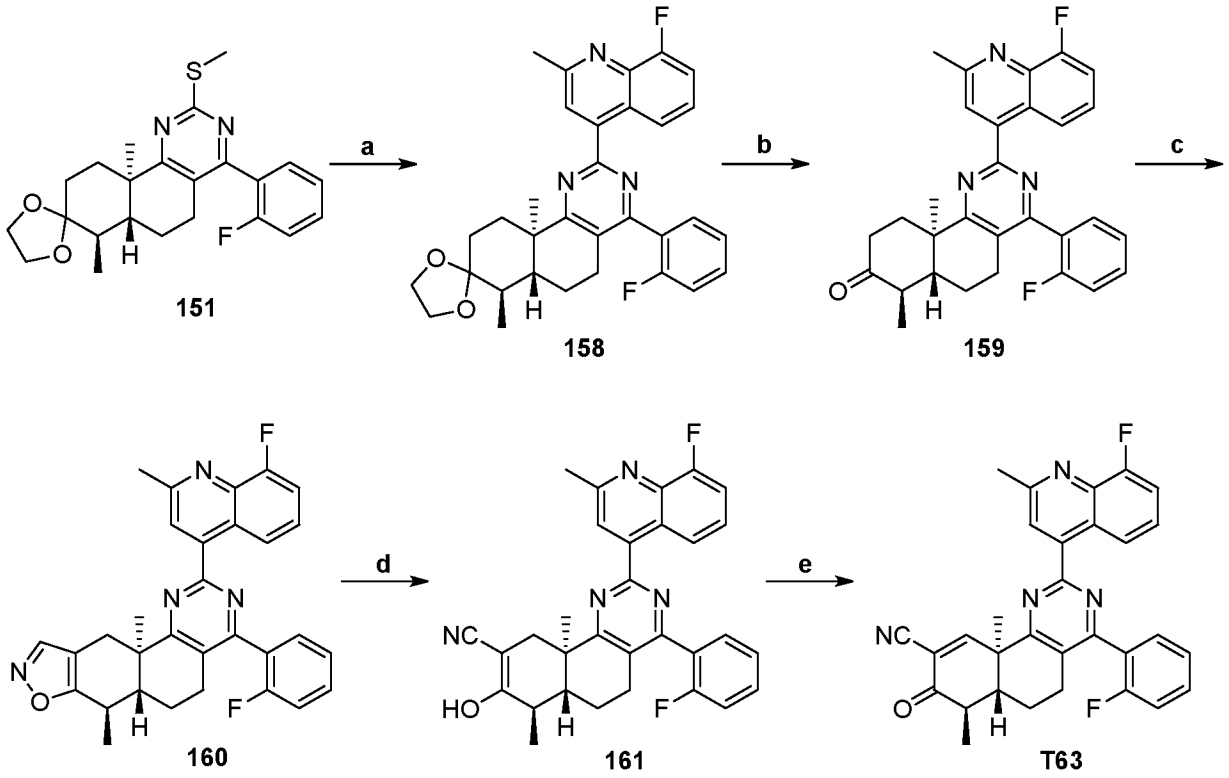
Реагенты и условия: a) тиомочевина, *t*-BuOK, EtOH, микроволновый излучатель, 120 °C; b) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; c) $NaBH_4$, MeI, EtOH, ТГФ, 0 °C–к. т.; d) бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, тиофен-2-карбоксилат меди (I), $Pd(PPh_3)_4$, ТГФ, 100 °C; e) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; g) NaOMe, MeOH, к. т. или 55 °C; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 31.



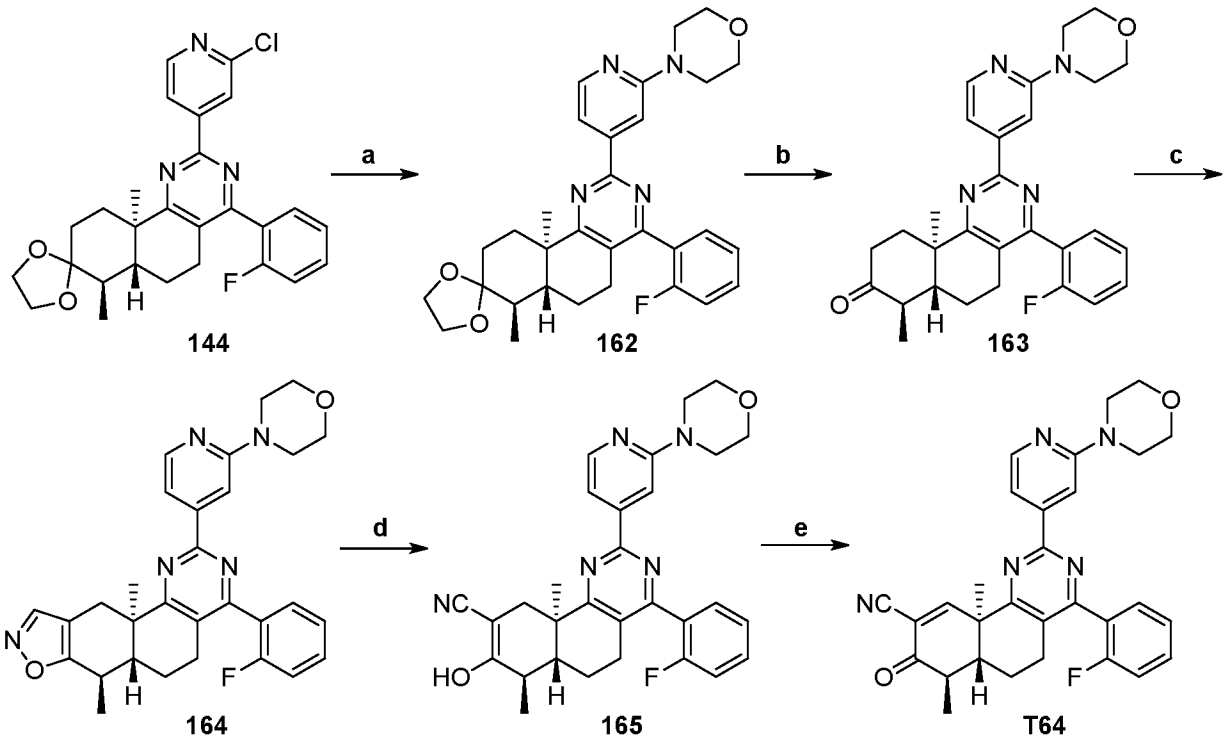
Реагенты и условия: a) бис(пинаколято)дибор, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 125 °C.

Схема 32.



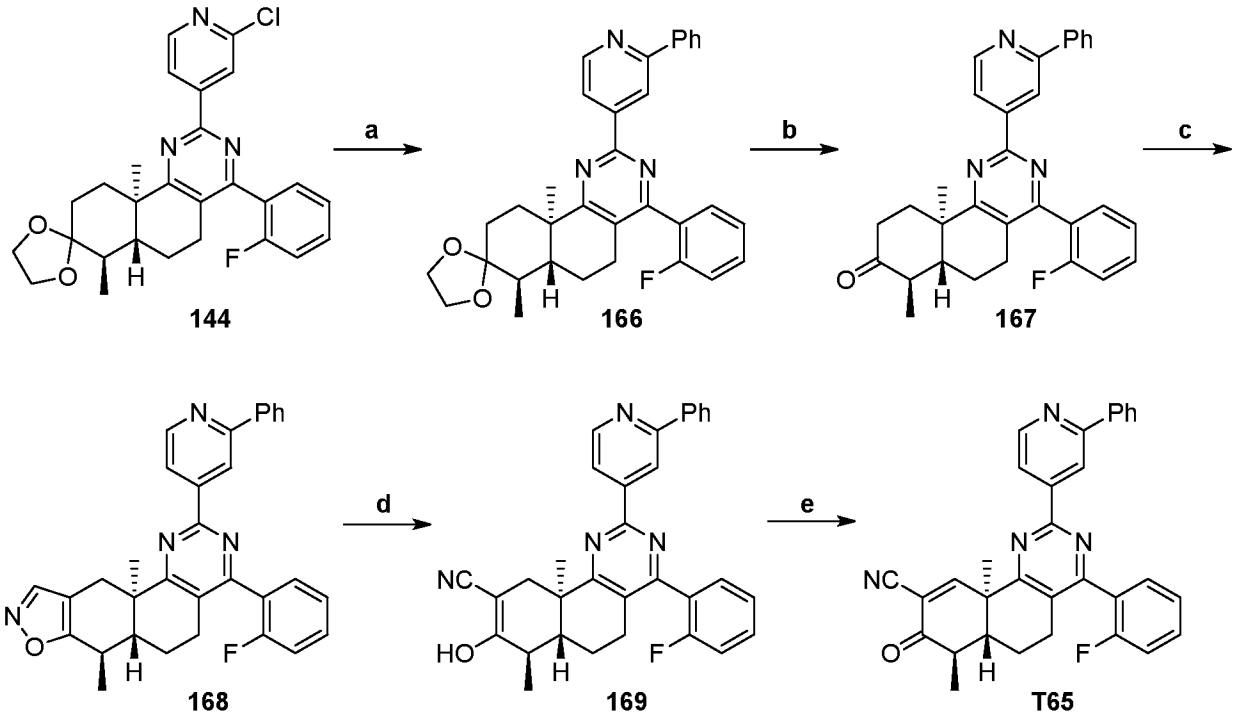
Реагенты и условия: a) **157**, меди(I) тиофен-2-карбоксилат, $Pd(PPh_3)_4$, ТГФ, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 33.



Реагенты и условия: a) морфолин, *t*-BuONa, Xphos, $Pd_2(dba)_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, обратный холодильник.

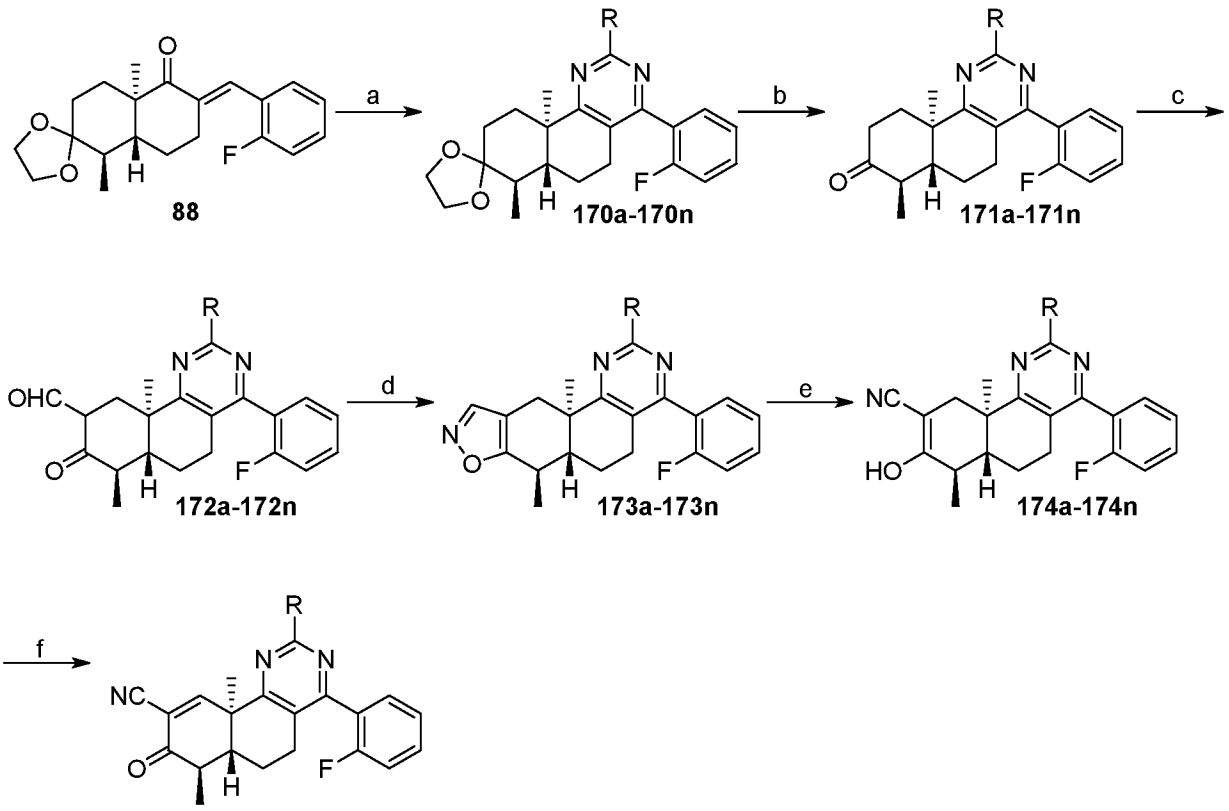
Схема 34.



Реагенты и условия: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, толуол, EtOH, H_2O, микроволновый излучатель, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6

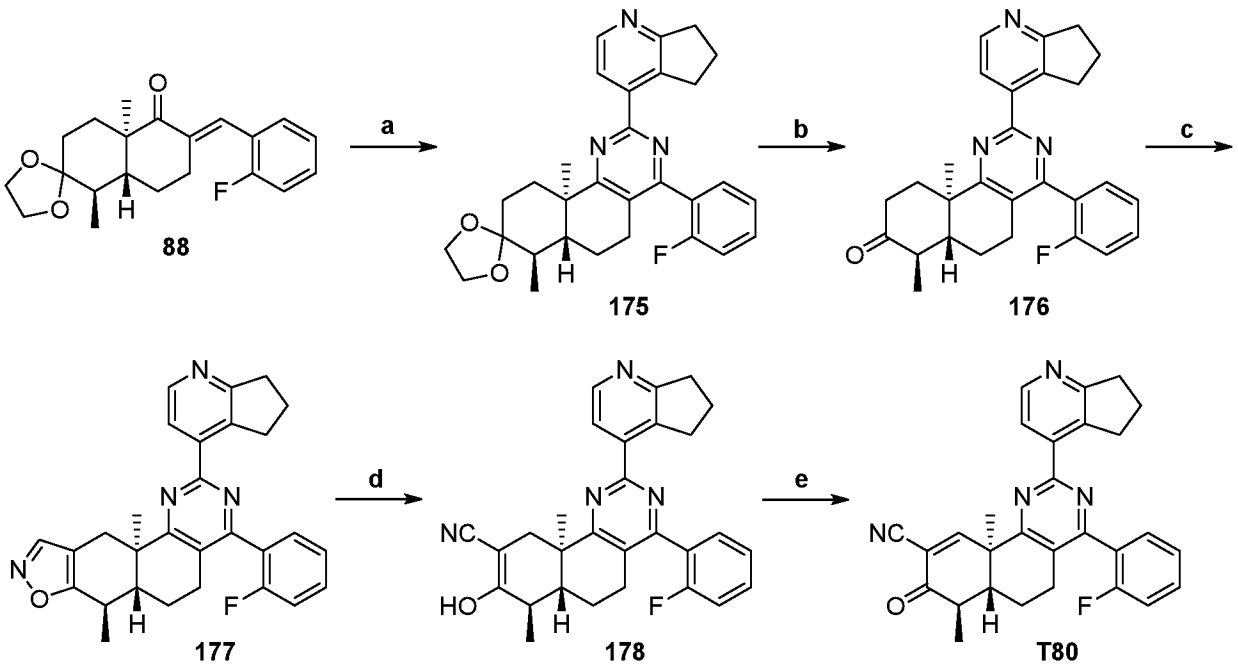
N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 35.



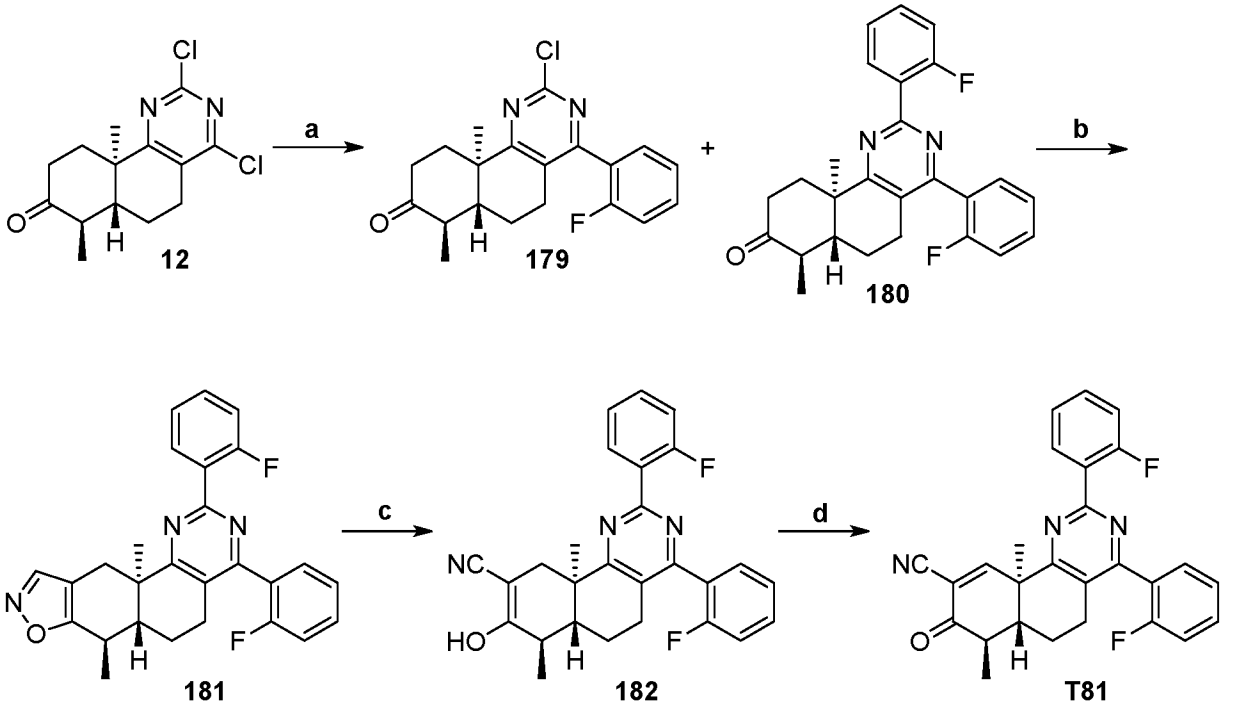
Реагенты и условия: a) i) амидина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, нагрев; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 36.



Реагенты и условия: a) i) 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-карбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, микроволновый излучатель, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

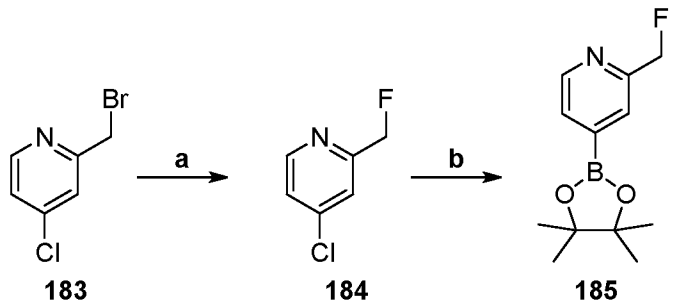
Схема 37.



Реагенты и условия: a) 2-F-PhB(OH)$_2$, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, H_2O, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к.

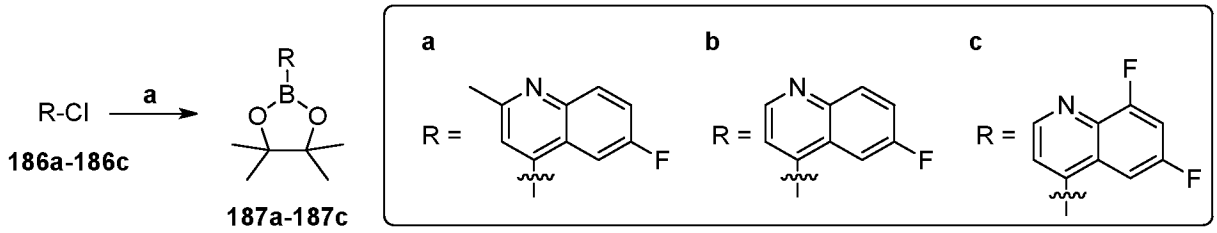
т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 38.



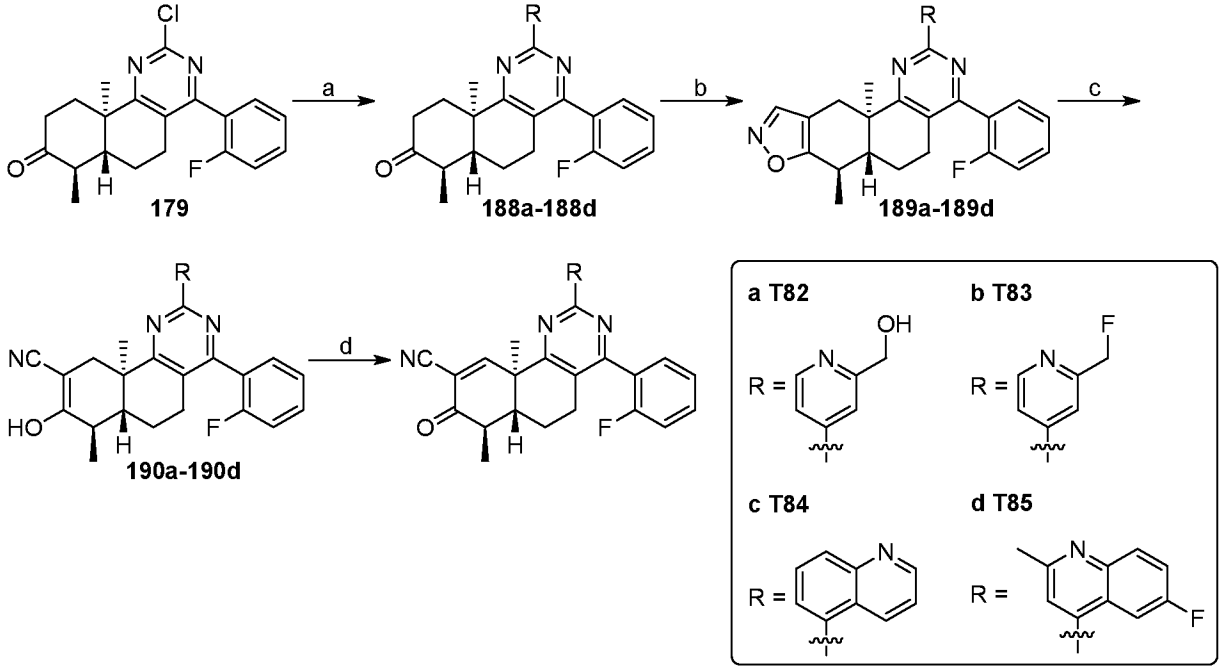
Реагенты и условия: a) TBAF·3H_2O, MeCN, к. т.; b) бис(пинаколято)дибор, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, 130 °C.

Схема 39.



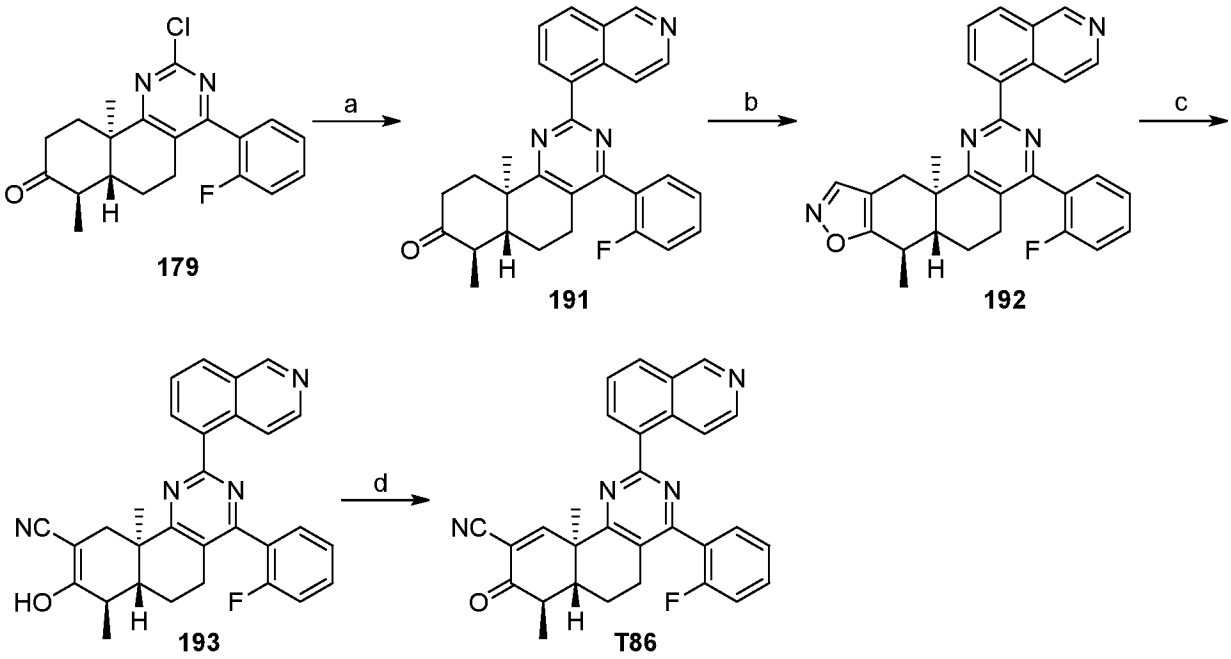
Реагенты и условия: a) бис(пинаколято)дибор, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, 125 °C.

Схема 40.



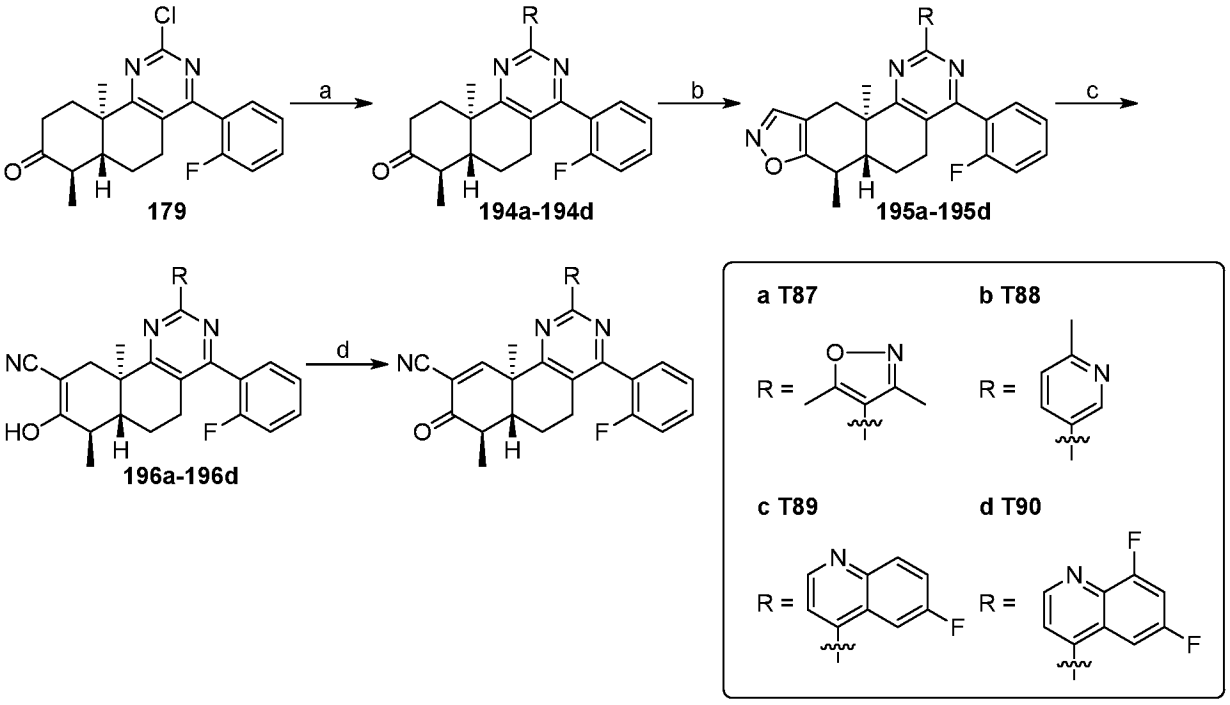
Реагенты и условия: a) бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, H_2O, микроволновый излучатель, нагрев; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, NH_2OH·HCl, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, обратный холодильник.

Схема 41.



Реагенты и условия: a) изохинолин-5-бороновая кислота, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, H_2O, микроволновый излучатель, 110 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, бензол, 85 °C.

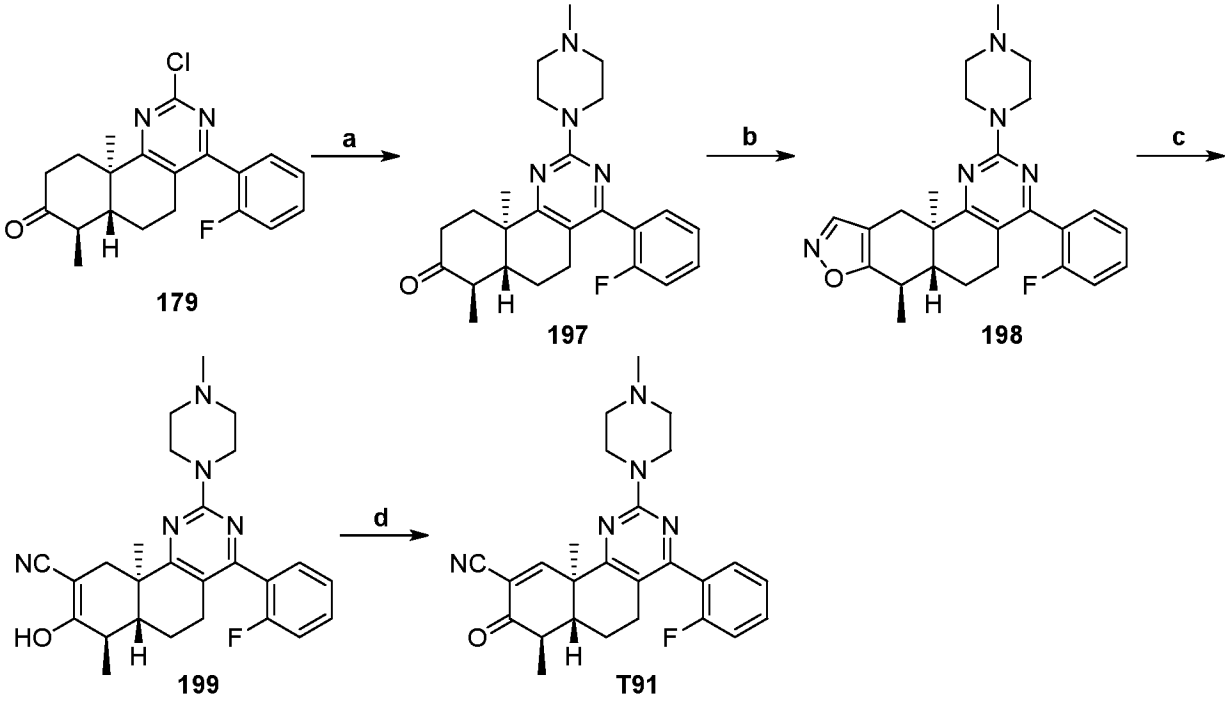
Схема 42.



Реагенты и условия: a) бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, H_2O, микроволновый излучатель, 110 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55

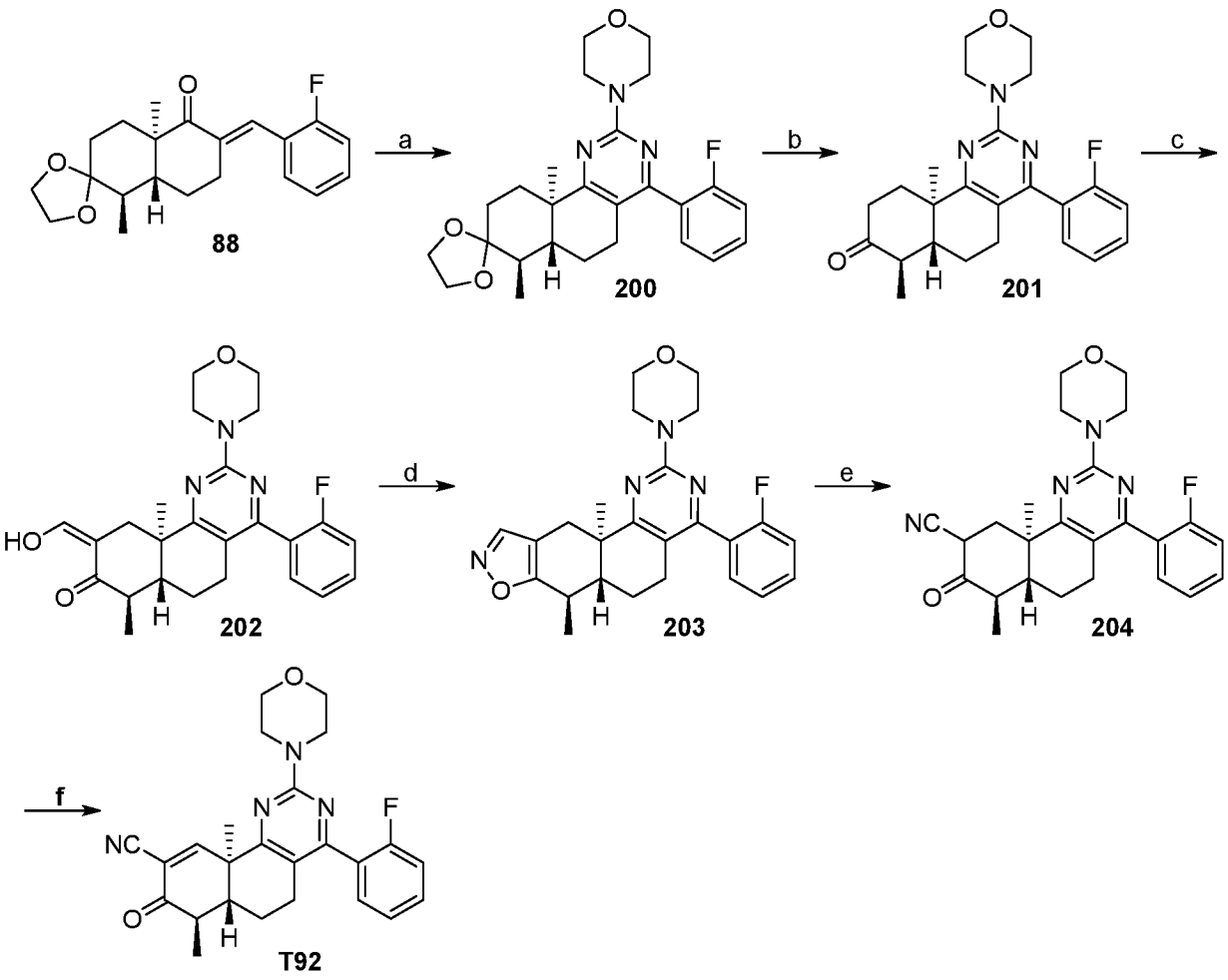
°C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 43.



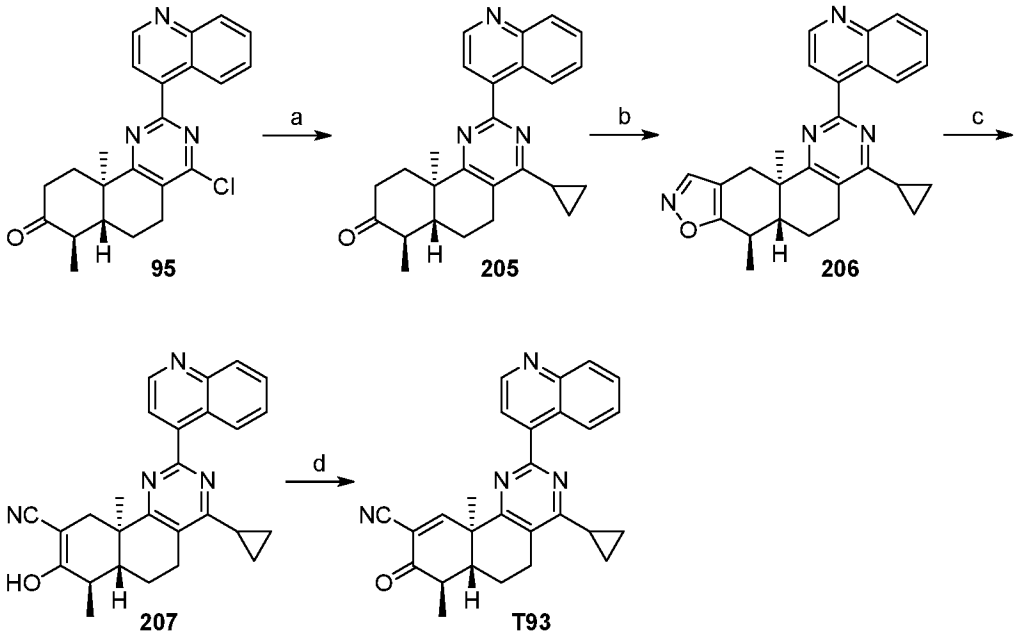
Реагенты и условия: a) 1-метилпиперазин, NMP, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 44.



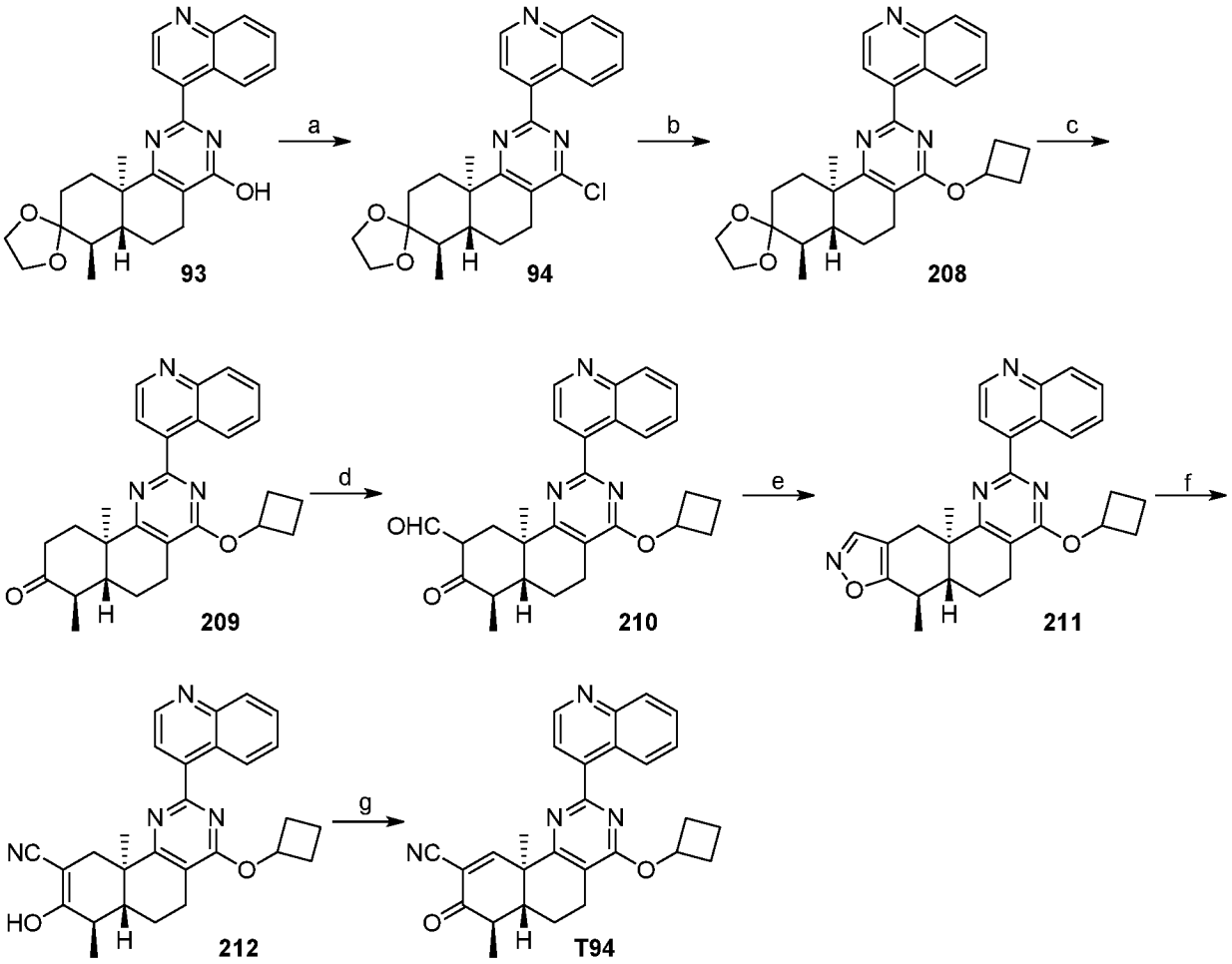
Реагенты и условия: a) i) *N*-амидиноморфолина гидробромид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C–к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 45.



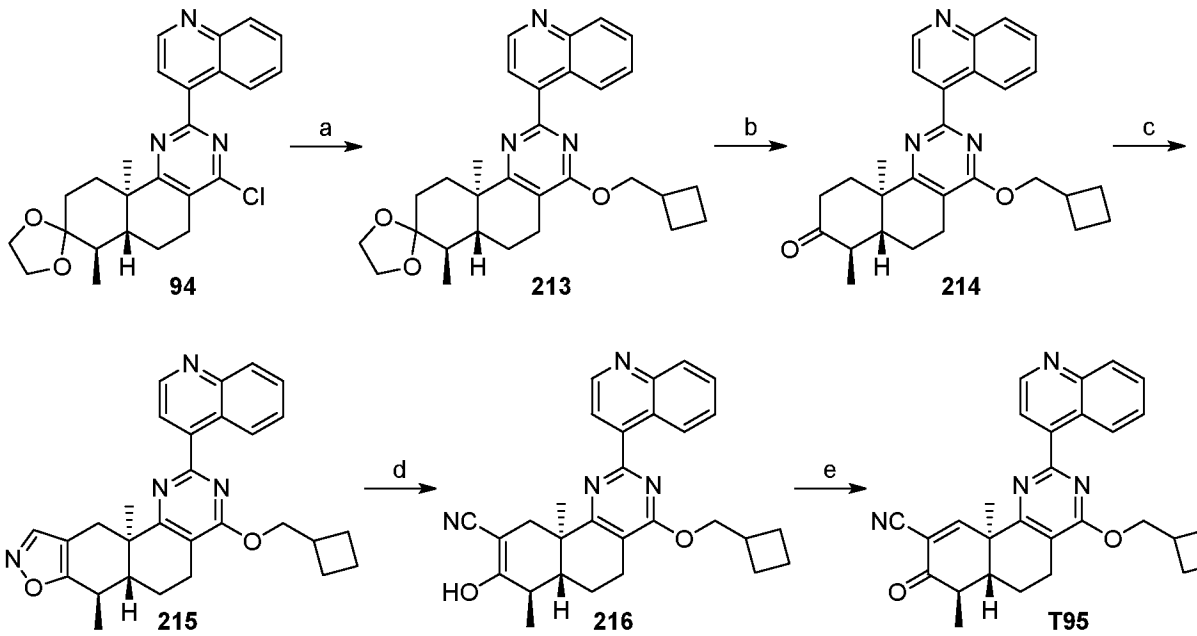
Реагенты и условия: a) циклопропилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфин, толуол, H_2O, микроволновый излучатель, 130 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 46.



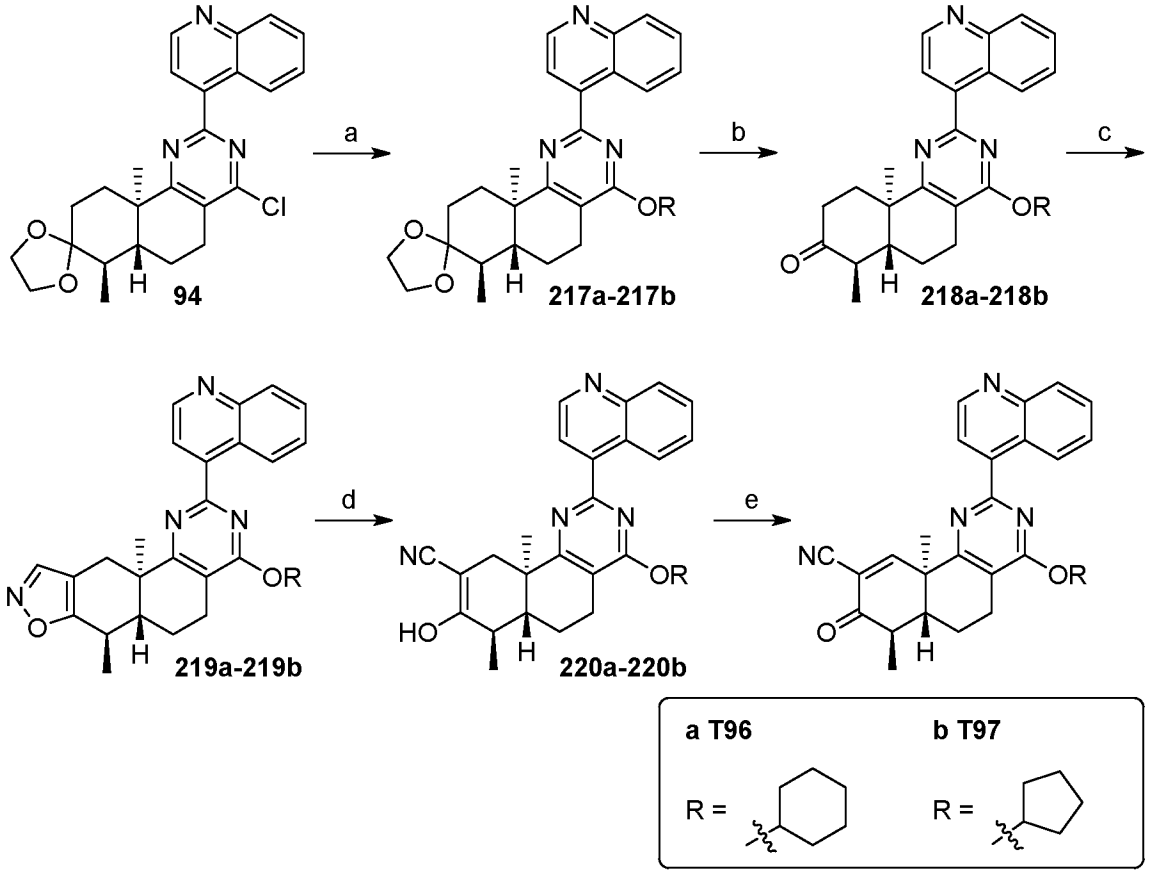
Реагенты и условия: a) i) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; ii) этиленгликоль, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, обратный холодильник, $-H_2O$; b) циклобутанол, NaH, ТГФ, 60 °C; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 47.



Реагенты и условия: a) циклобутанметанол, NaH, ТГФ, к. т. до 50 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

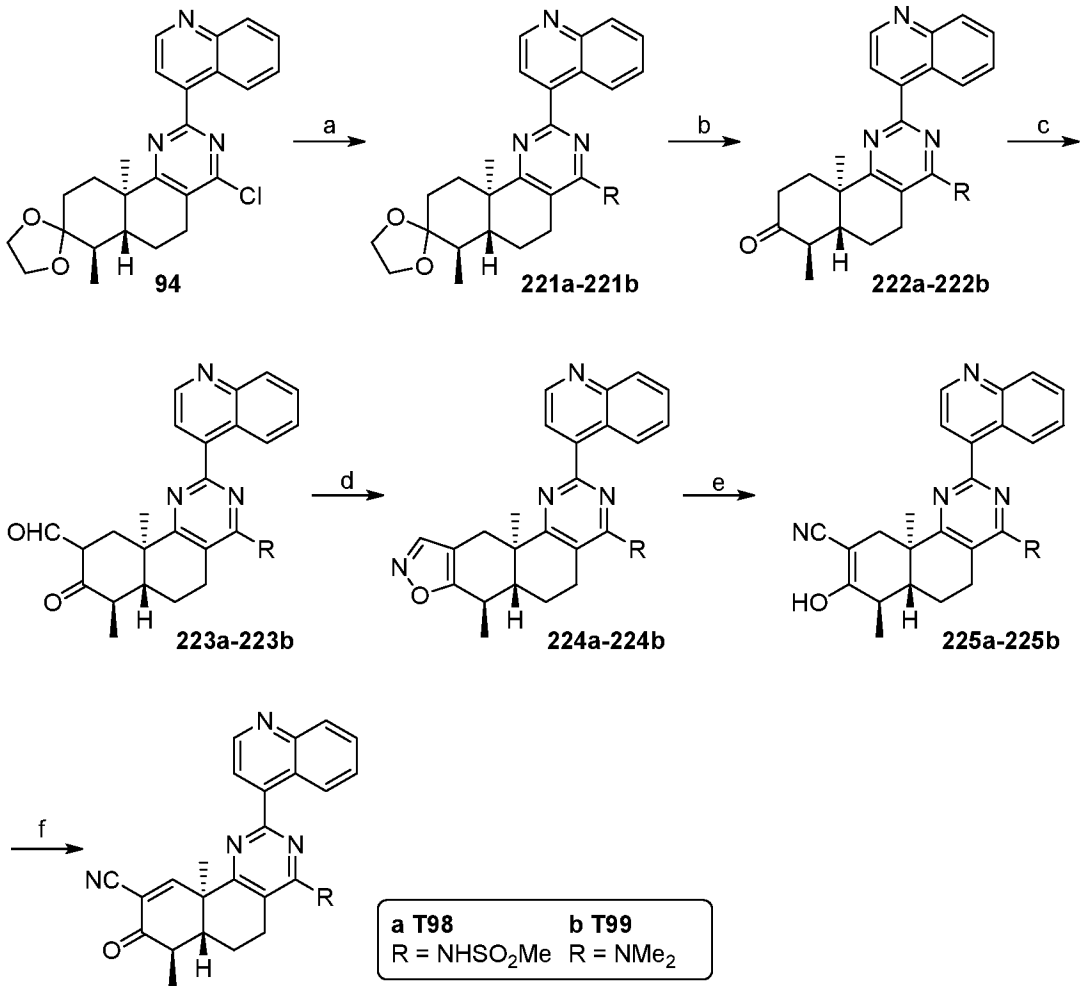
Схема 48.



Реагенты и условия: a) ROH, NaH, ТГФ, к. т. до 50 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ,

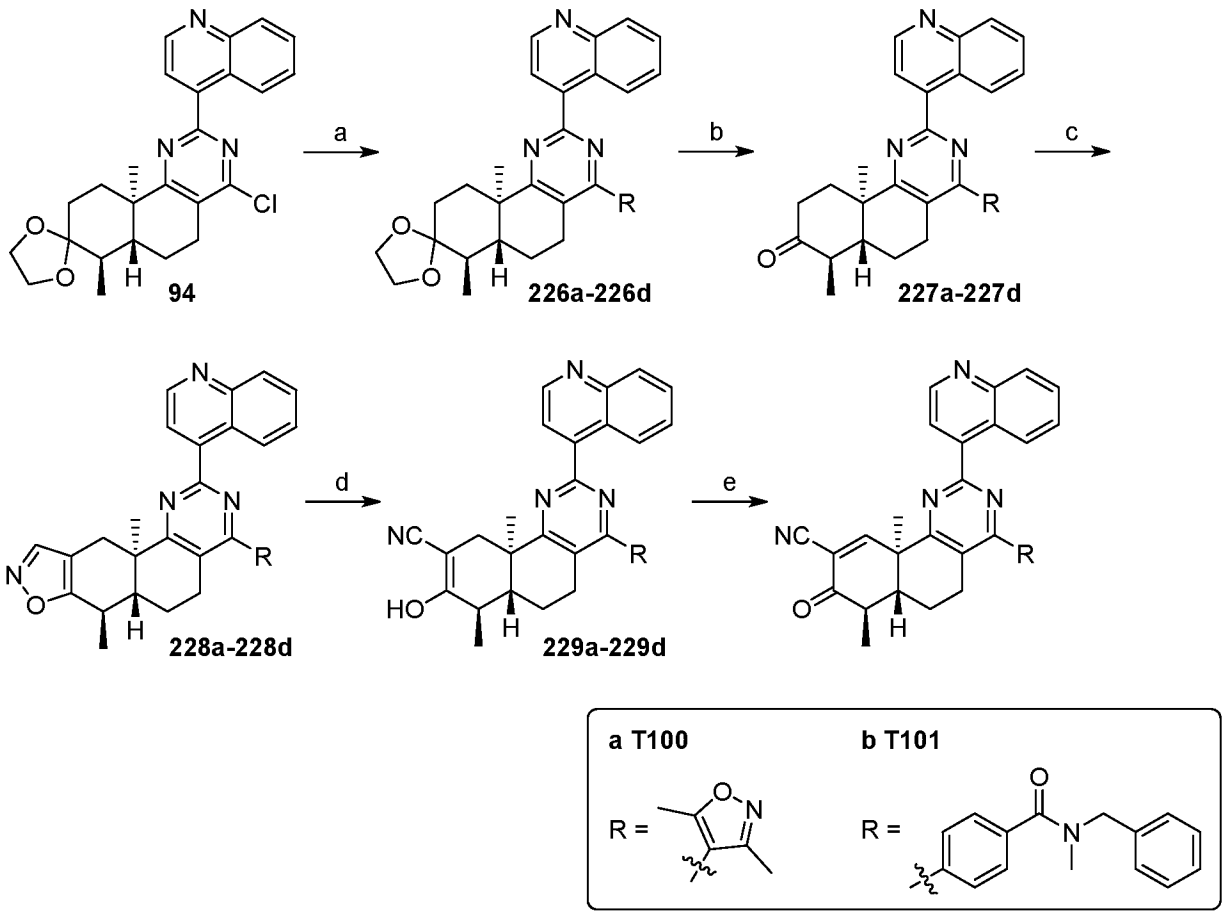
0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 49.



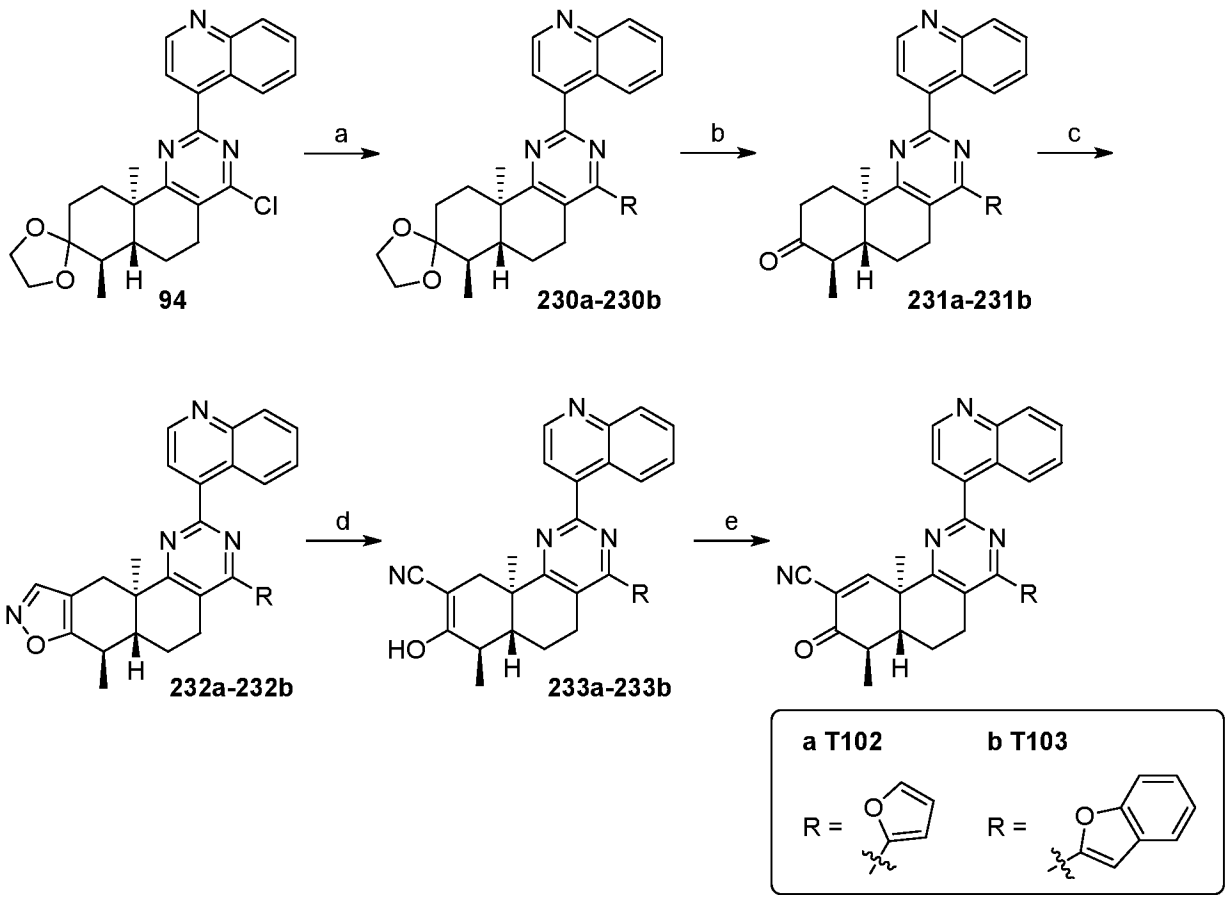
Реагенты и условия: a) $MeSO_2NH_2$, NaH, ДМФ, 80 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, AcOH, 50 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 50.



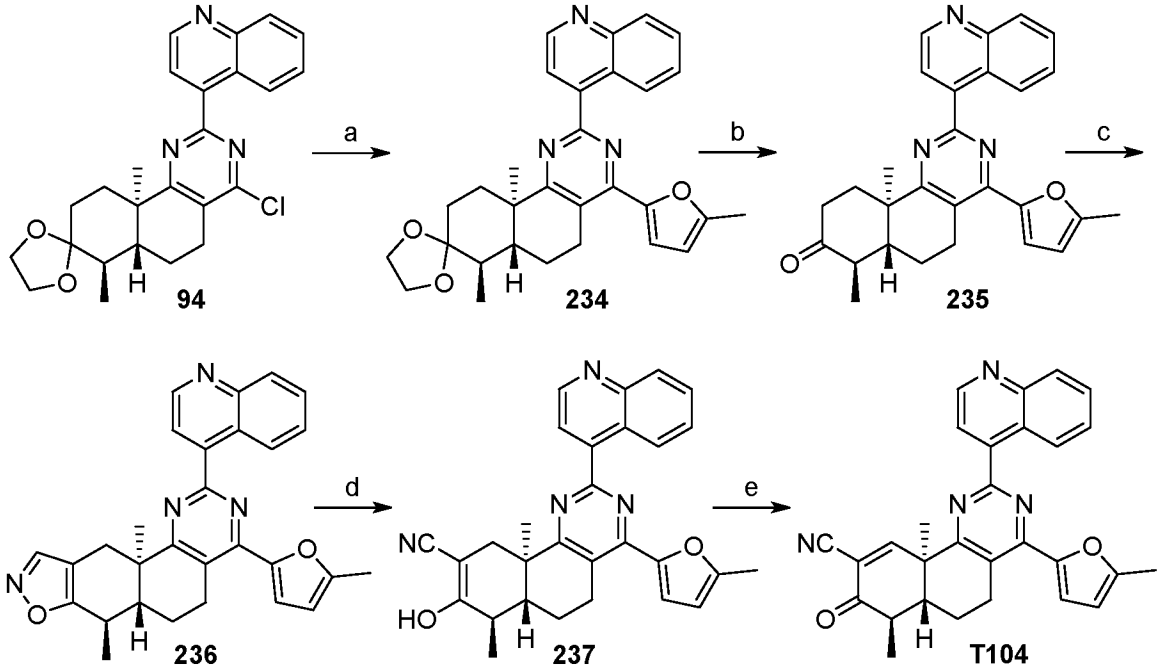
Реагенты и условия: a) бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-диоксан, H_2O, 110 °C, микроволновый излучатель; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 51.



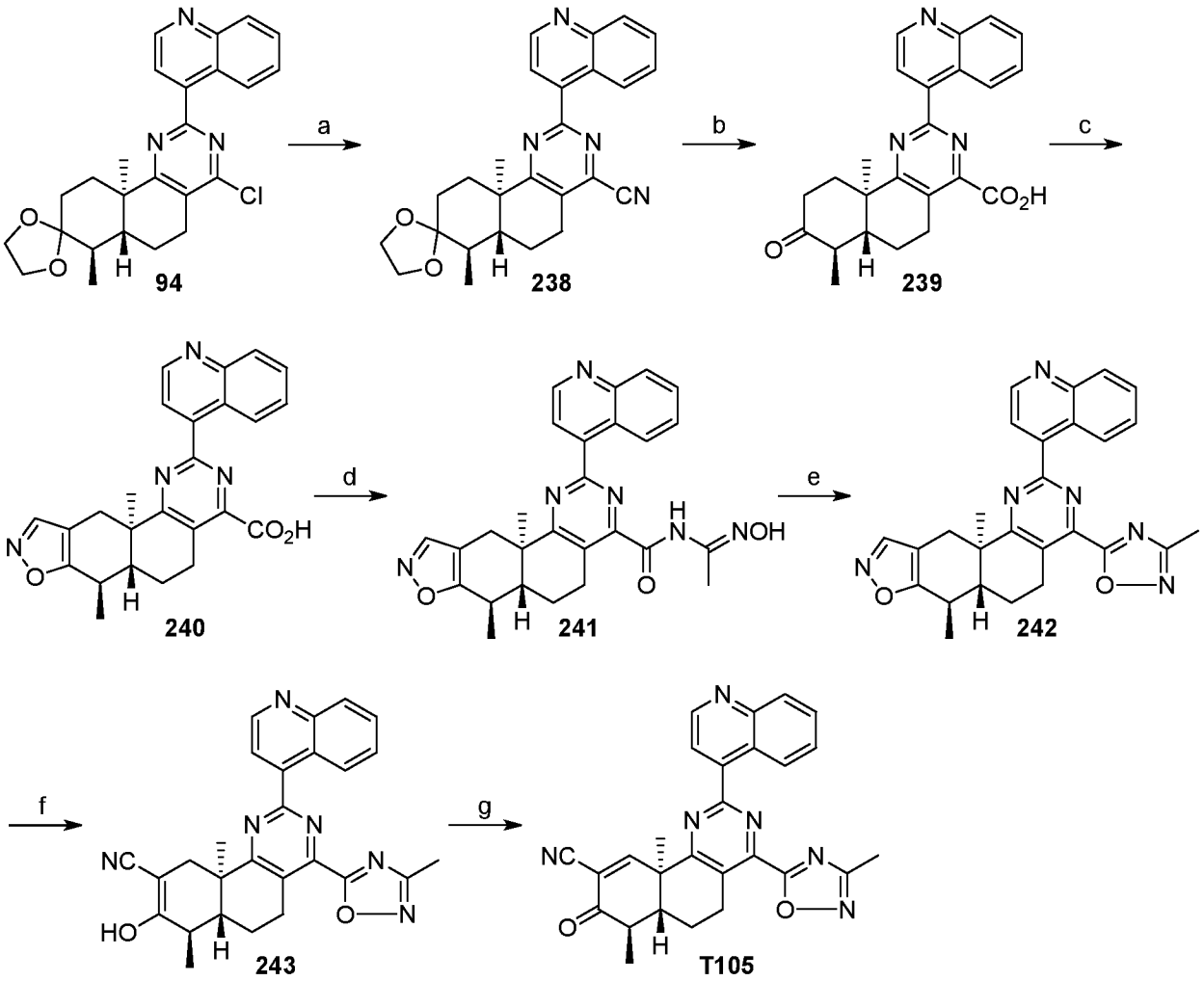
Реагенты и условия: a) бороновая кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-диоксан, H_2O, 110 °C, микроволновый излучатель; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, обратный холодильник.

Схема 52.



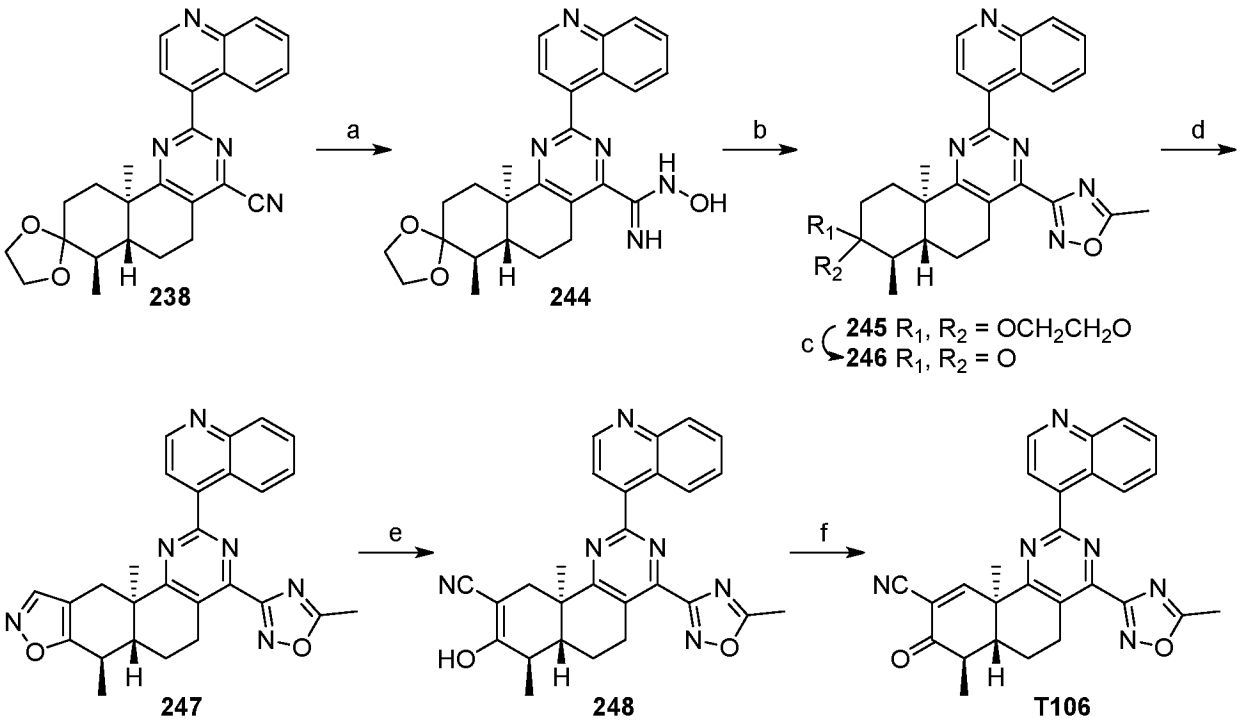
Реагенты и условия: a) сложный пинаколовый эфир 5-метил-2-фуранбороновой кислоты, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 110 °C, микроволновый излучатель; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 53.



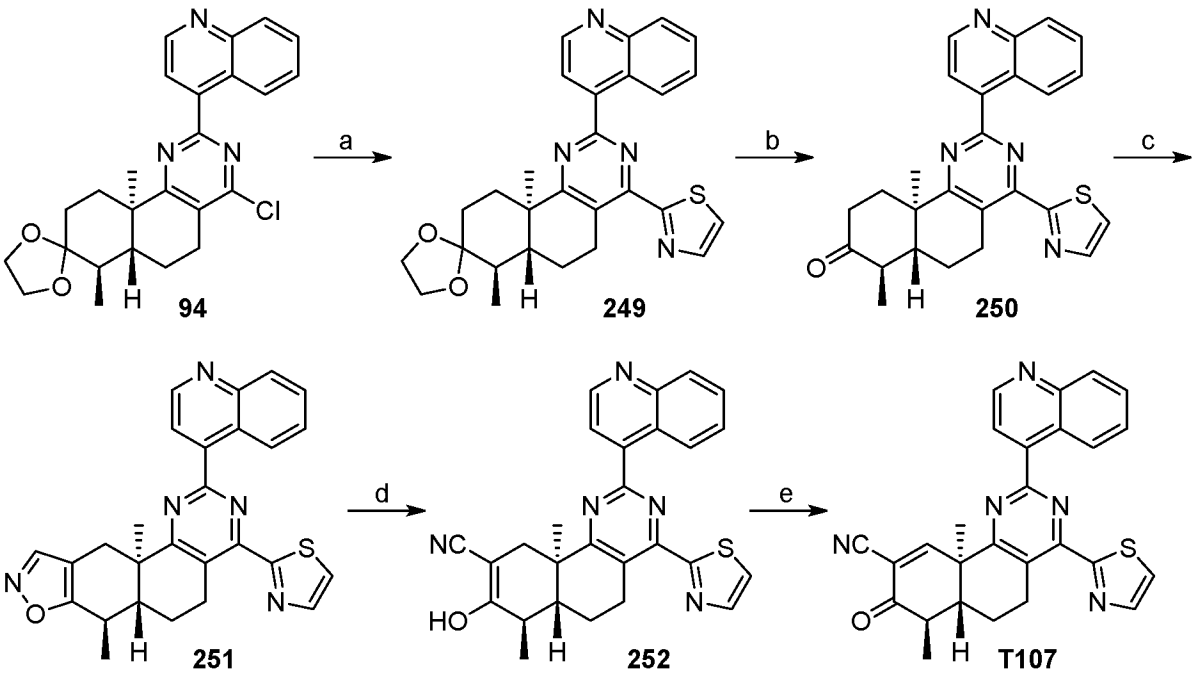
Реагенты и условия: a) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, ДМА, 120 °C; b) водн. H_2SO_4, 100 °C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) i) $(COCl)_2$, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C–к. т.; ii) ацетамидоксим, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C–к. т.; e) толуол, обратный холодильник, H_2O; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 54.



Реагенты и условия: a) $NH_2OH \cdot HCl$, $NaHCO_3$, EtOH, обратный холодильник до к. т.; b) Ac_2O, AcOH, к. т. до 100 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH; f) DDQ, бензол, 85 °C.

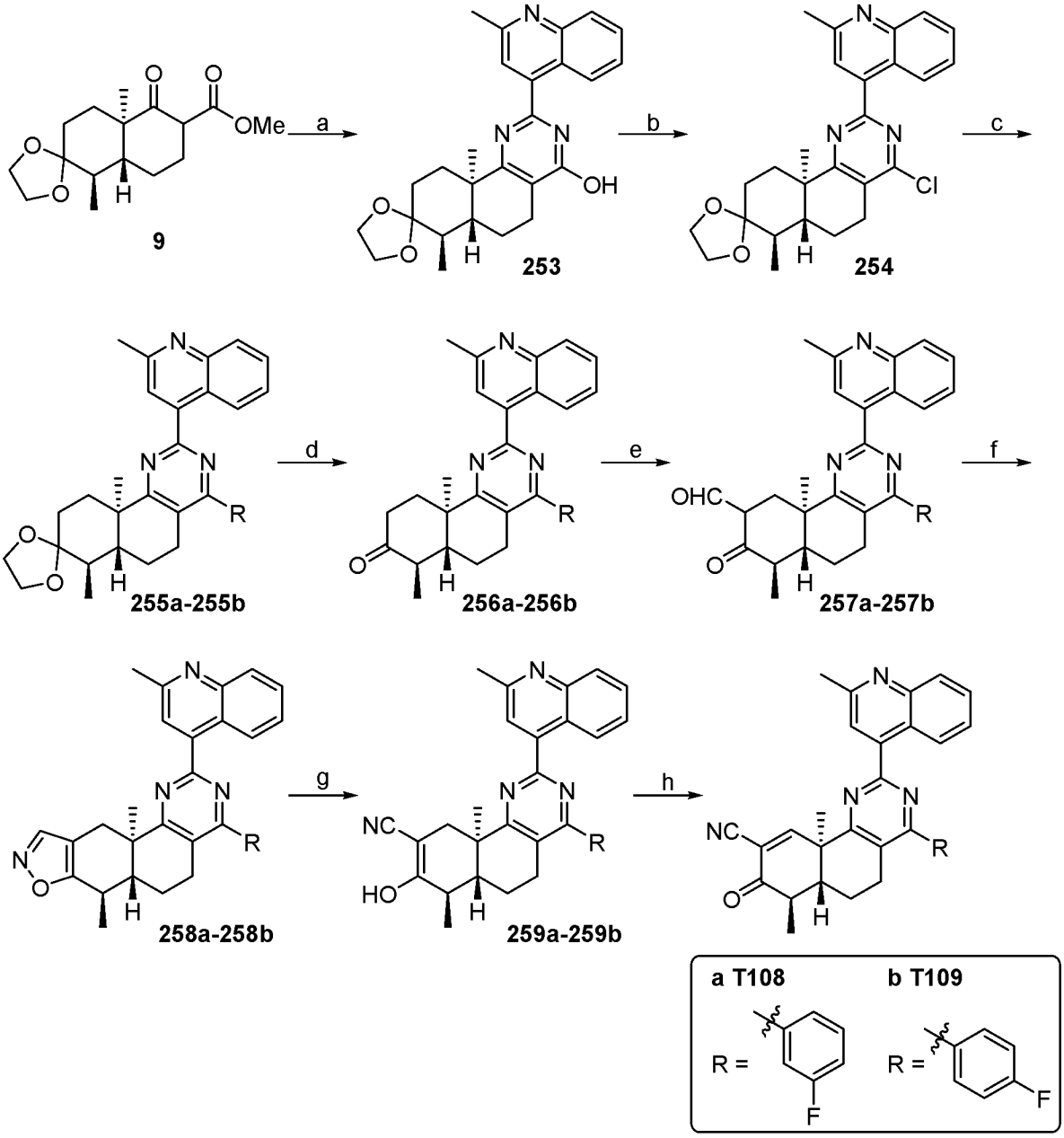
Схема 55.



Реагенты и условия: a) 2-(три-*n*-бутилстаннил)тиазол, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, обратный холодильник; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e)

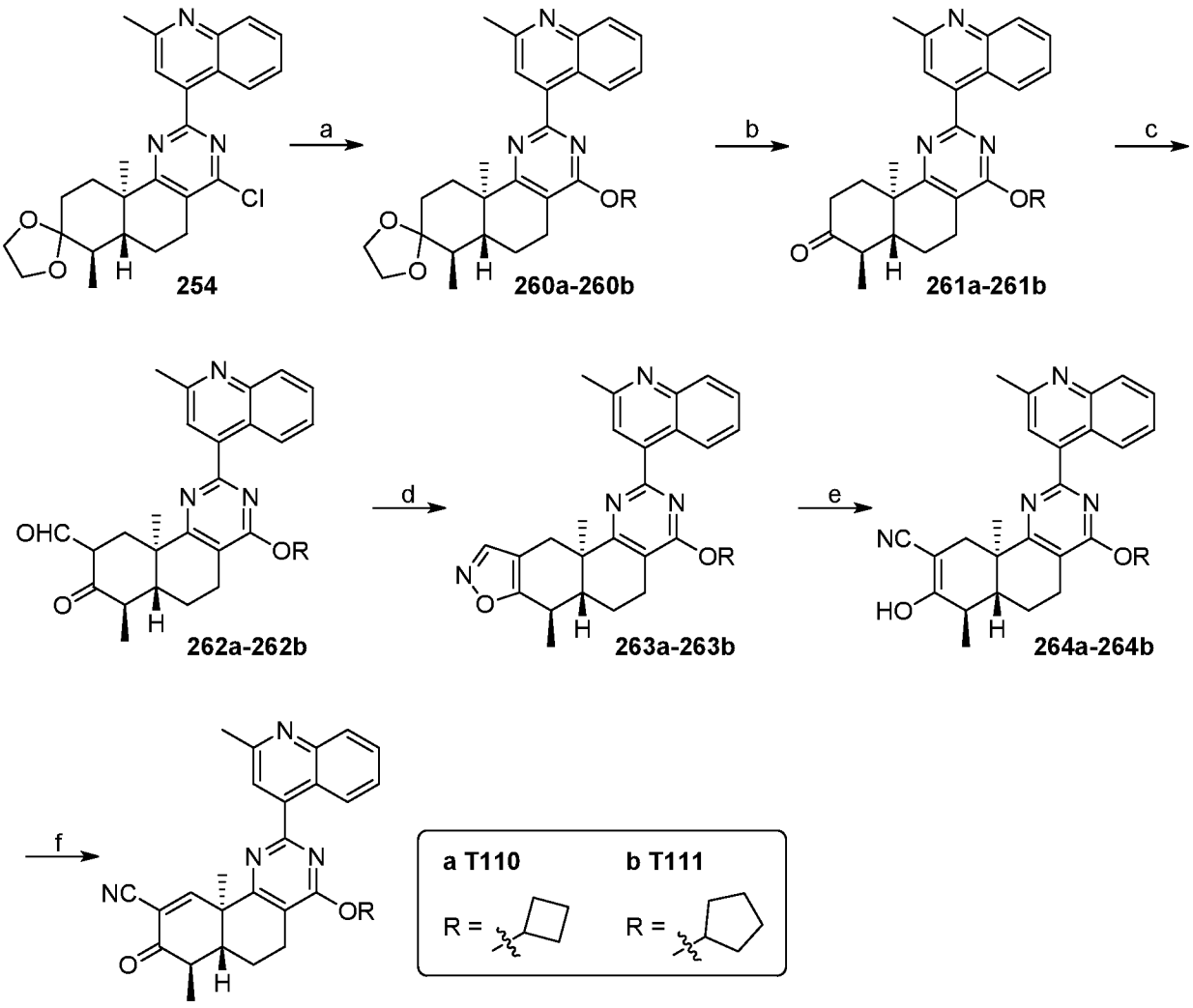
DDQ, бензол, обратный холодильник.

Схема 56.



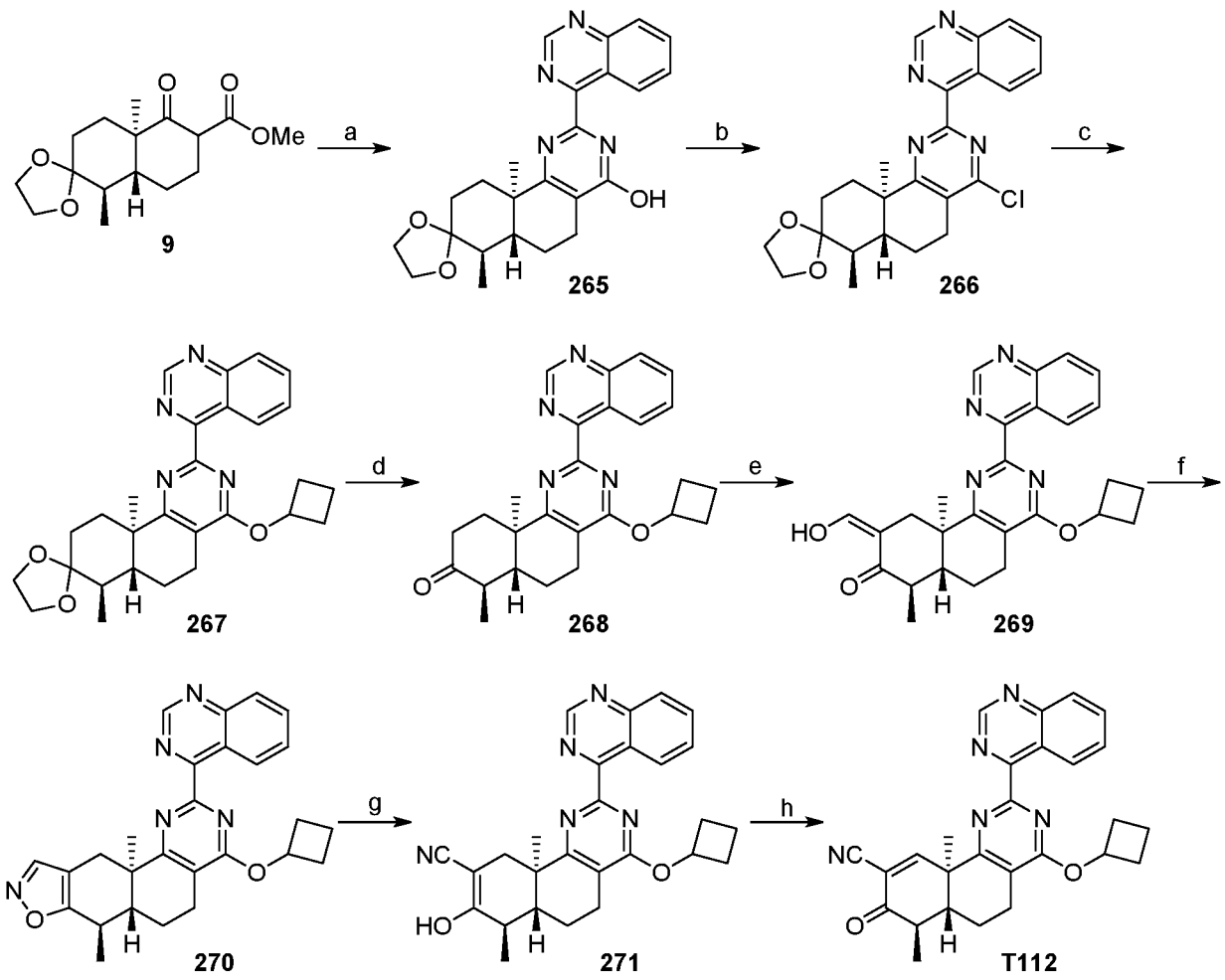
Реагенты и условия: a) 2-метил-4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; ii) этиленгликоль, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, обратный холодильник, $-H_2O$; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 90 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C–к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 57.



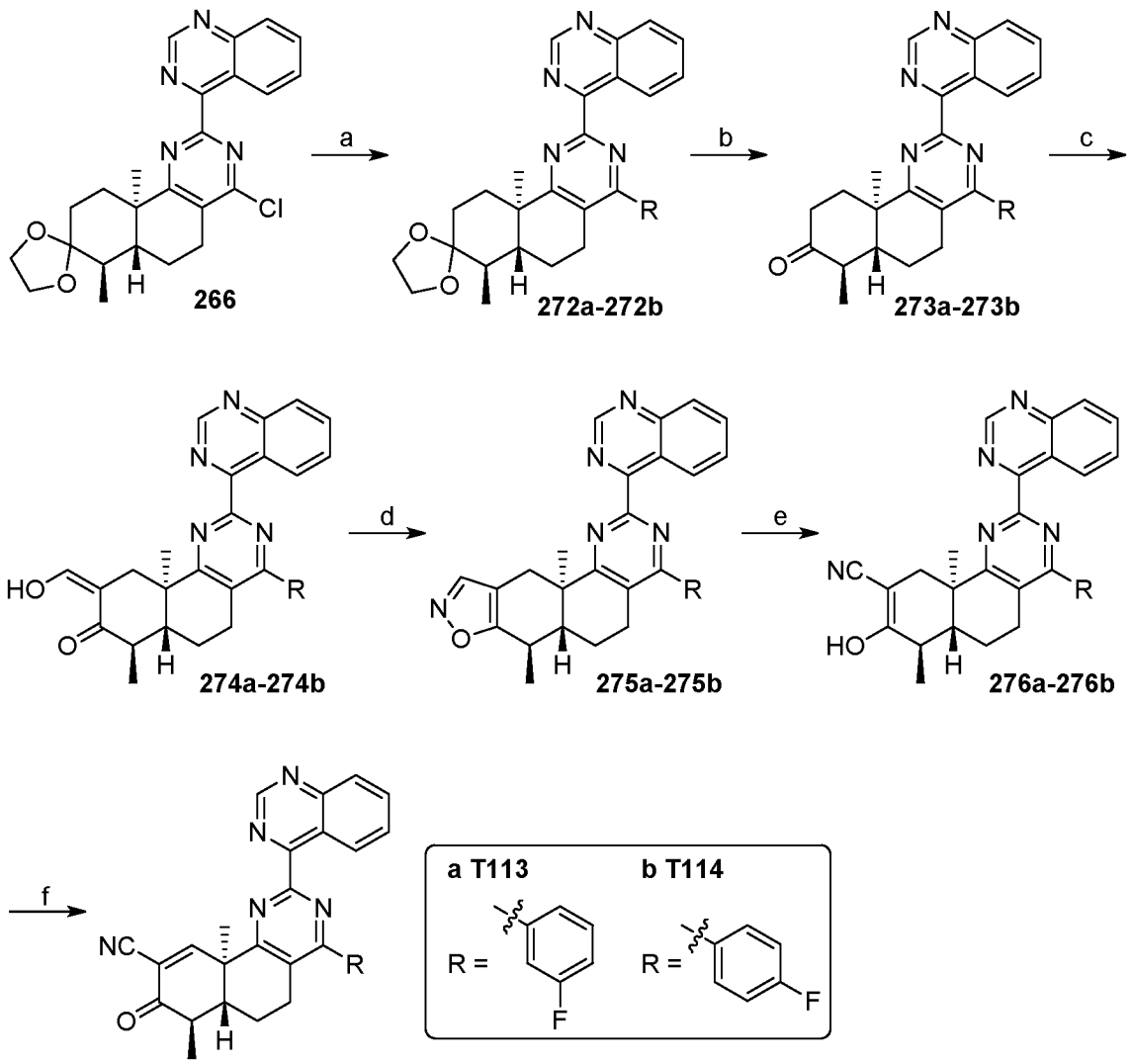
Реагенты и условия: a) ROH, NaH, ТГФ, 60 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, нагрев; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; или Br_2, CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 58.



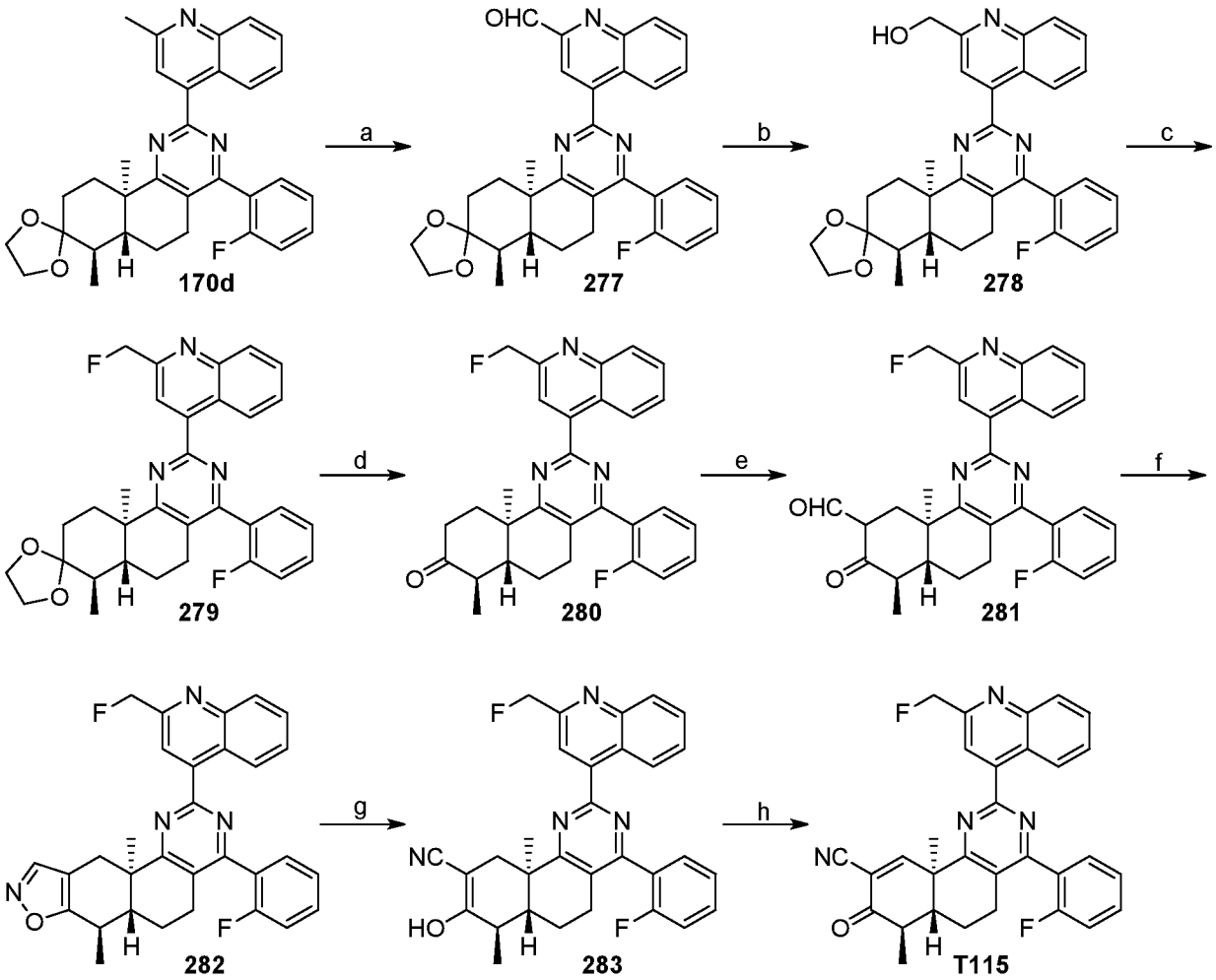
Реагенты и условия: a) хиназолин-4-карбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; ii) этиленгликоль, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, обратный холодильник, $-H_2O$; c) циклобутанол, NaH, ТГФ, 60 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 59.



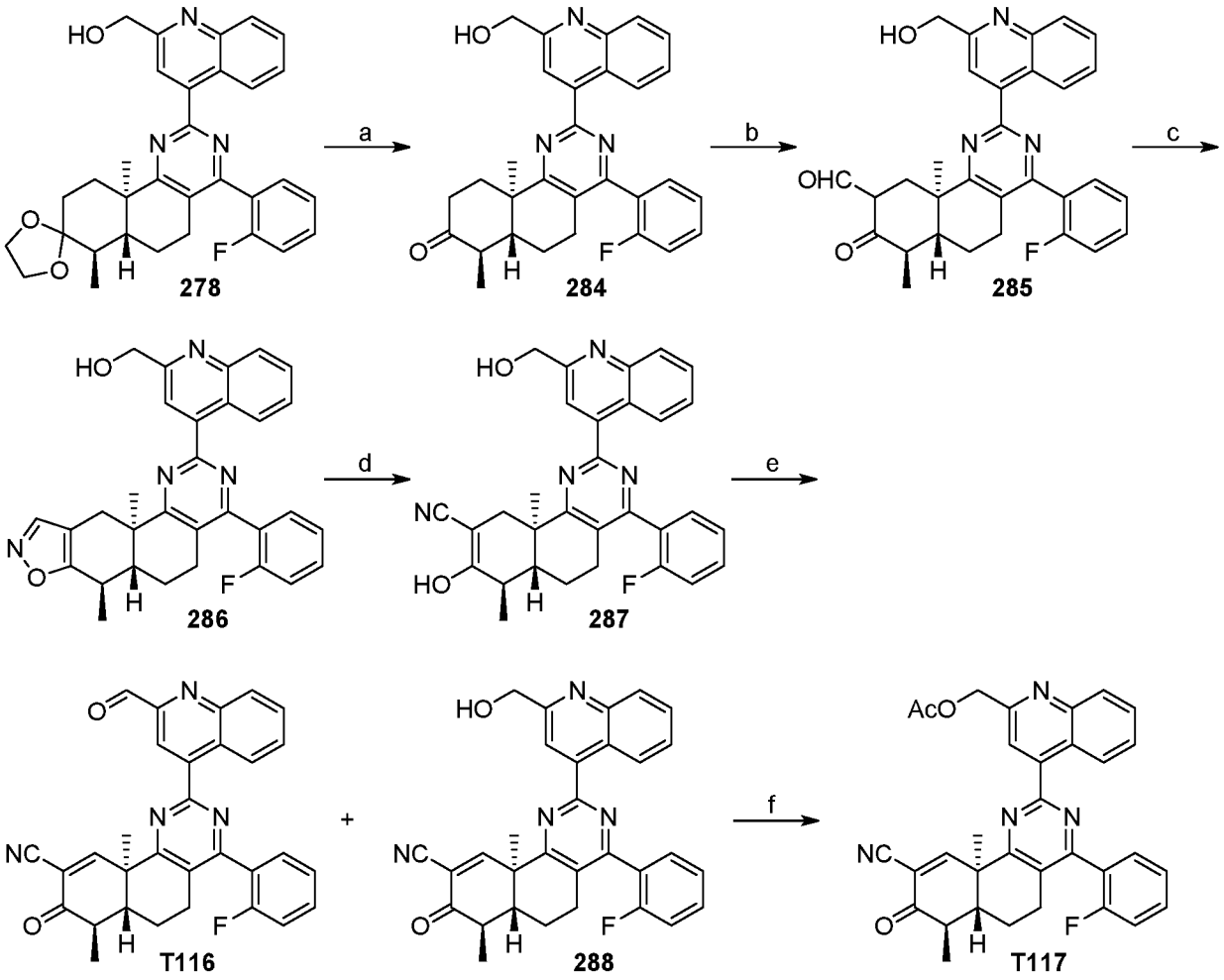
Реагенты и условия: a) $RB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)_2Cl_2$, 1,4-диоксан, 90 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 60.



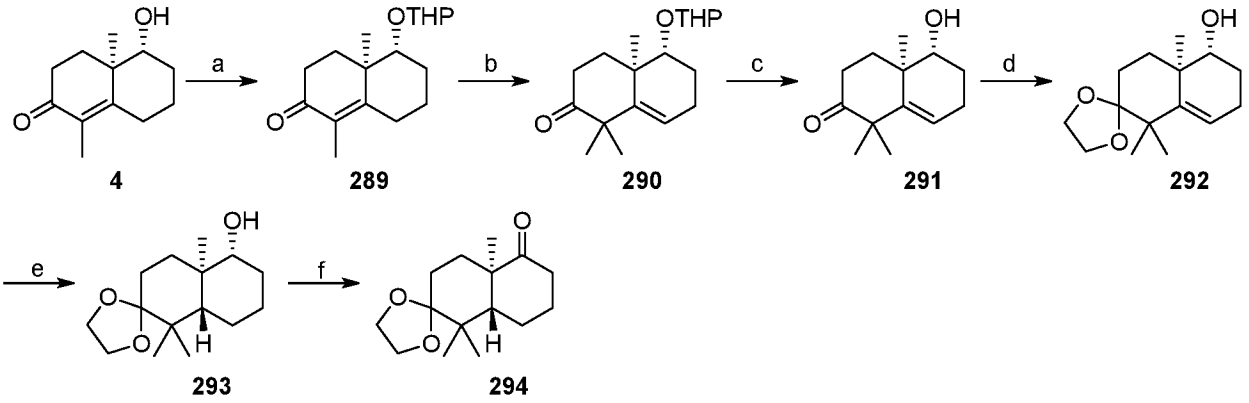
Реагенты и условия: a) SeO_2, 1,4-диоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C–к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 61.



Реагенты и условия: a) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C до к. т.; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, 80 °C; f) NaOAc, Ac_2O, к. т.

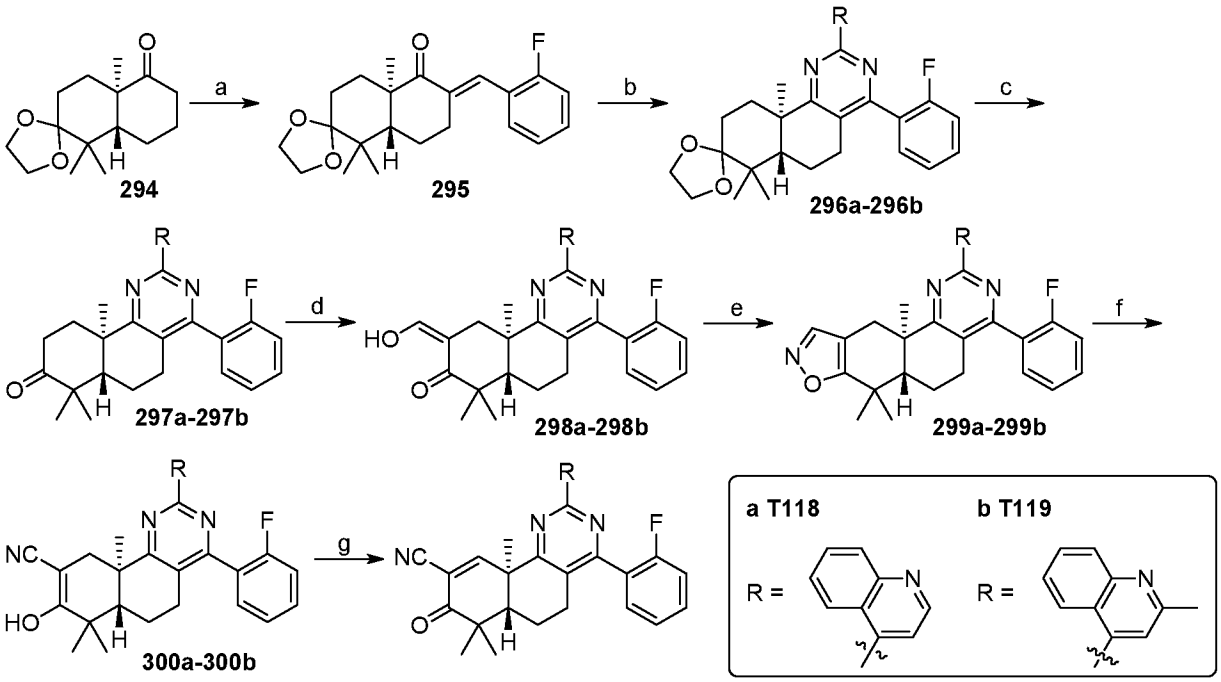
Схема 62.



Реагенты и условия: a) 3,4-дигидро-2*H*-пиран, PPTS, CH_2Cl_2, к. т.; b) i) *t*-BuOK, бензол, к. т.-60 °C; ii) MeI, 0 °C-к. т.; c) PPTS, EtOH, обратный холодильник; d) этиленгликоль, *п*-TsOH, бензол, обратный холодильник, H_2O; e) i) H_2, $Pd(OH)_2$ на C, MeOH, к. т.; ii) этиленгликоль, *п*-TsOH, бензол, обратный холодильник,

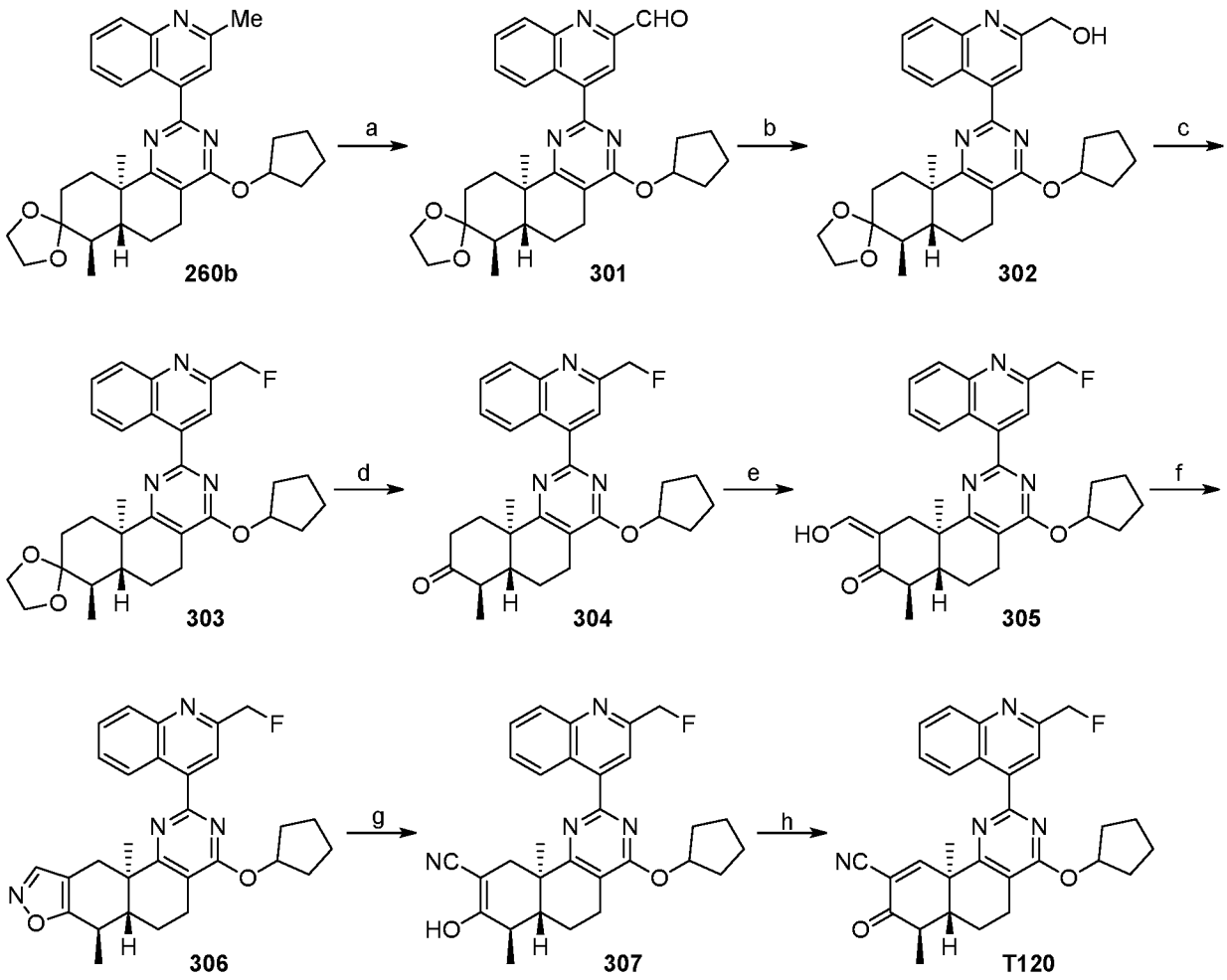
H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.

Схема 63.



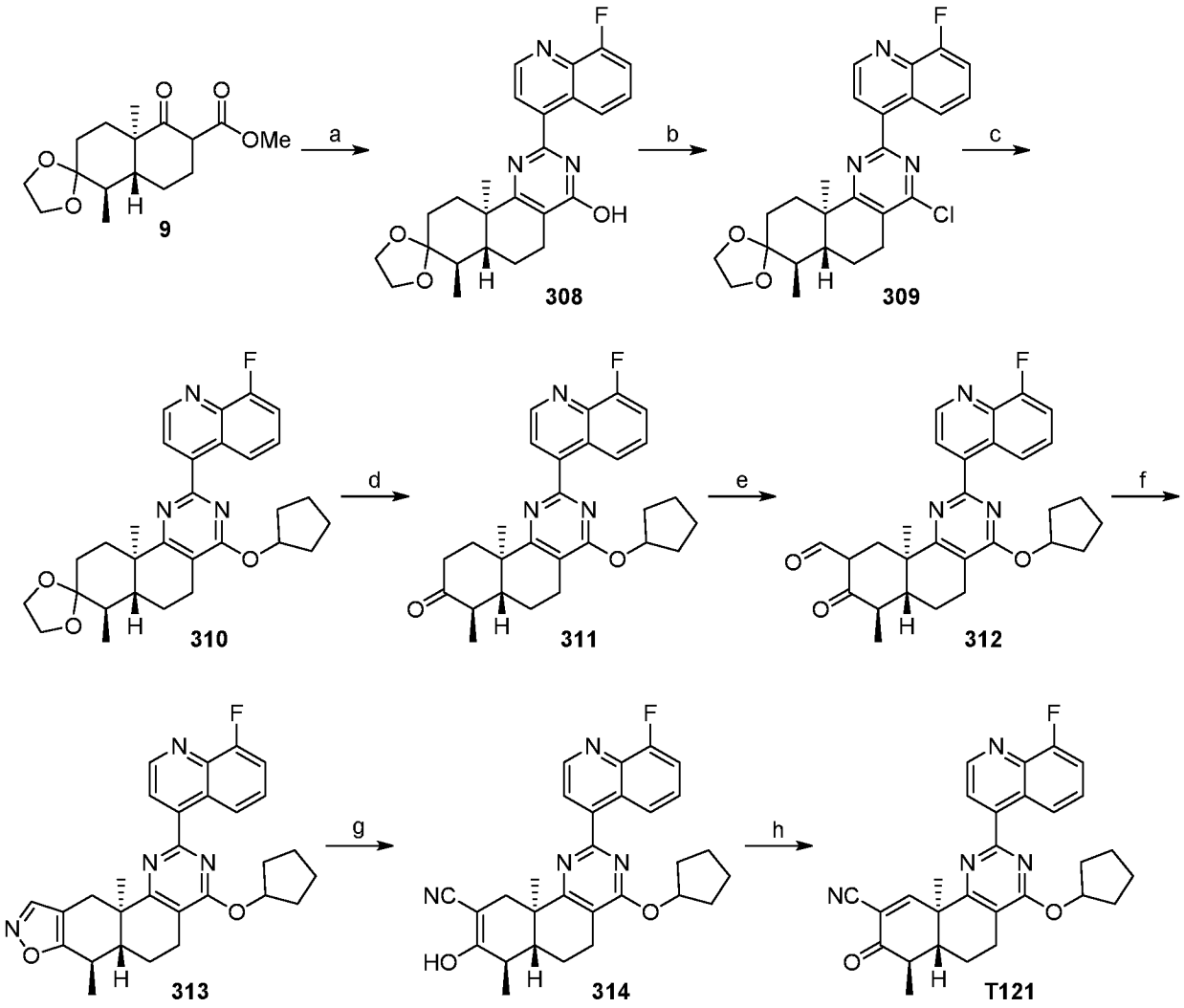
Реагенты и условия: a) 2-фторбензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) $RC(NH)NH_2 \cdot HCl$, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C–к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 64.



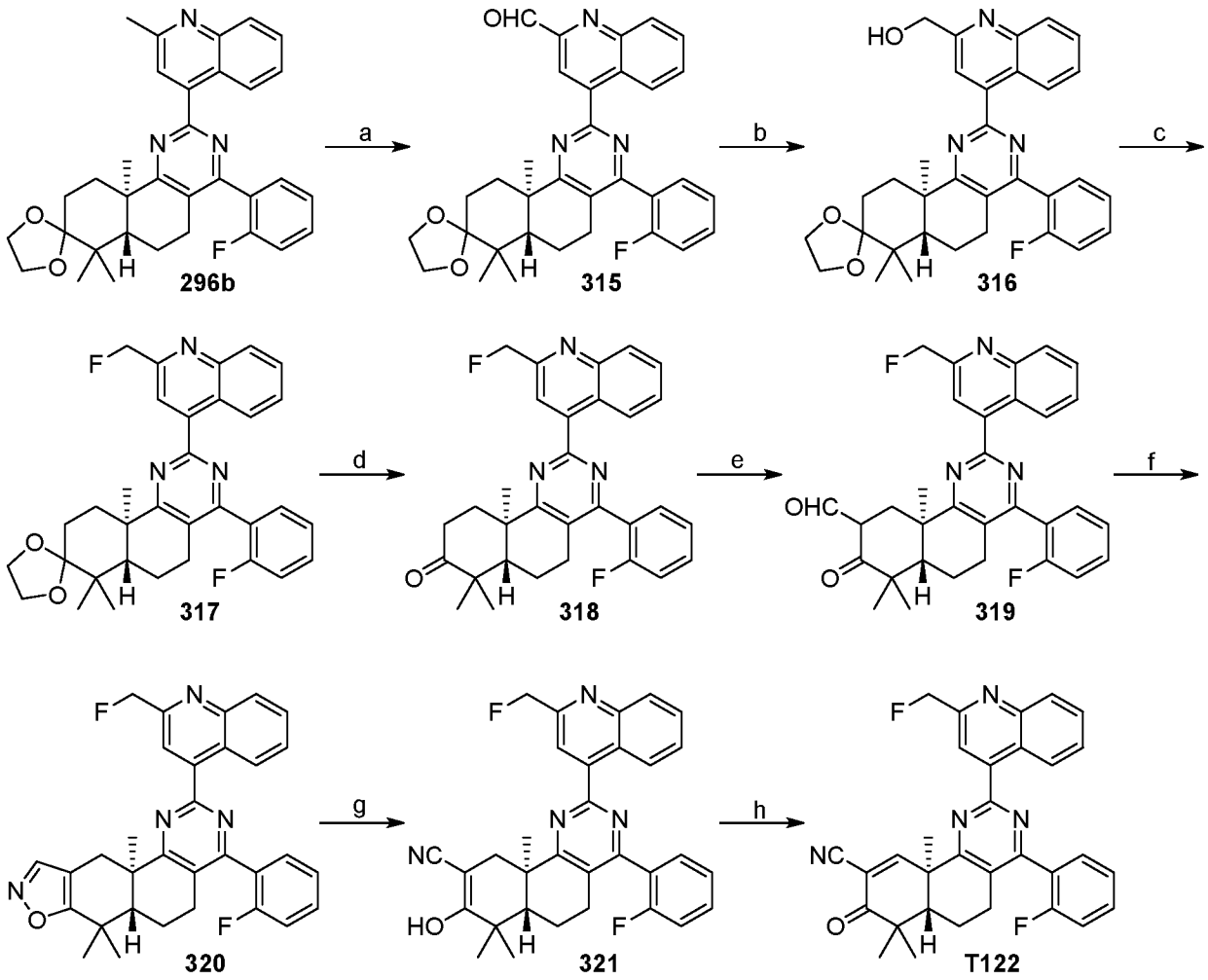
Реагенты и условия: a) SeO_2, 1,4-диоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C–к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 65.



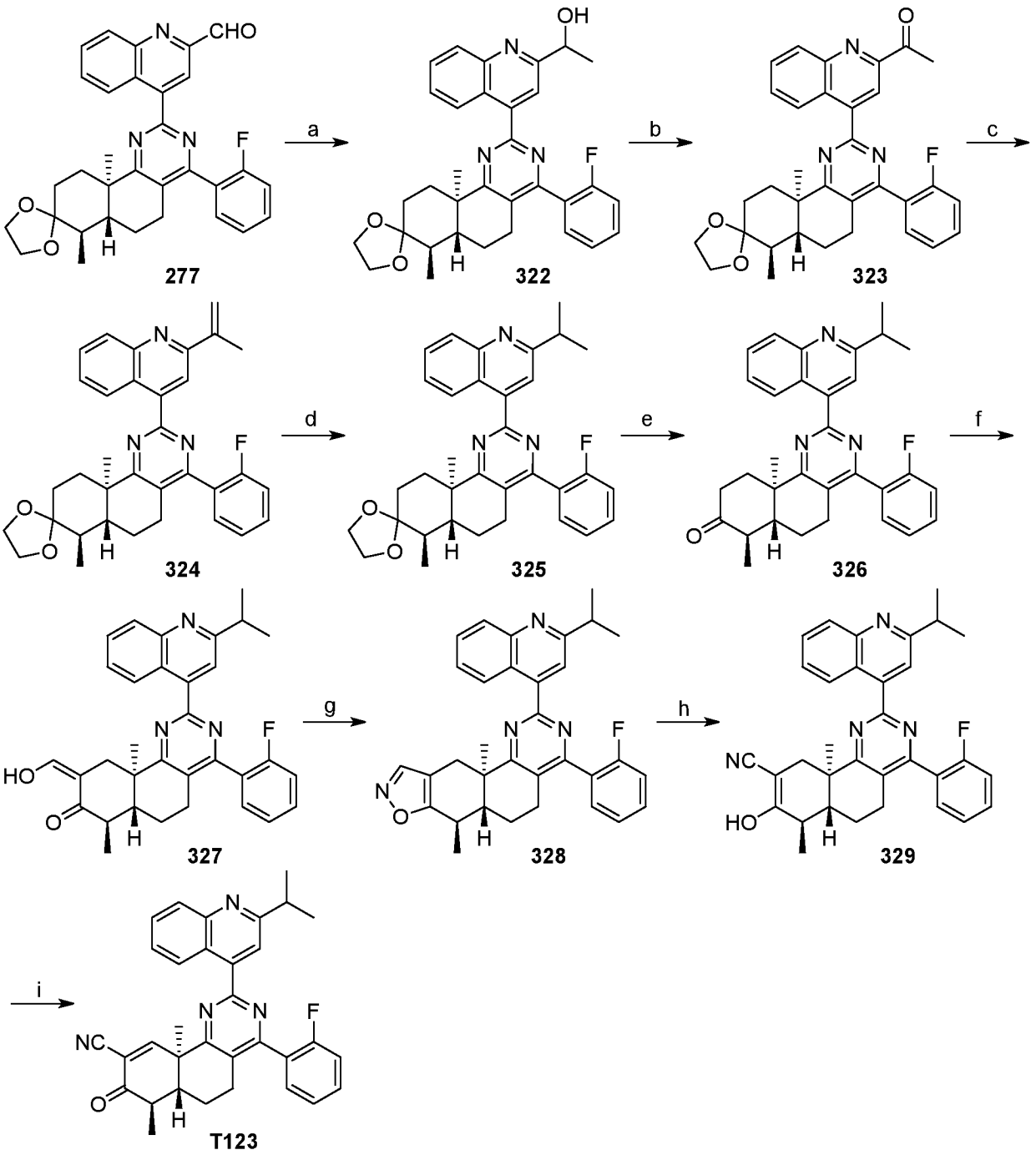
Реагенты и условия: a) 8-фтор-4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, микроволновый излучатель, 100 °C; ii) этиленгликоль, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, обратный холодильник, $-H_2O$; c) NaH, циклопентанол, ТГФ; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) Br_2, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 66.



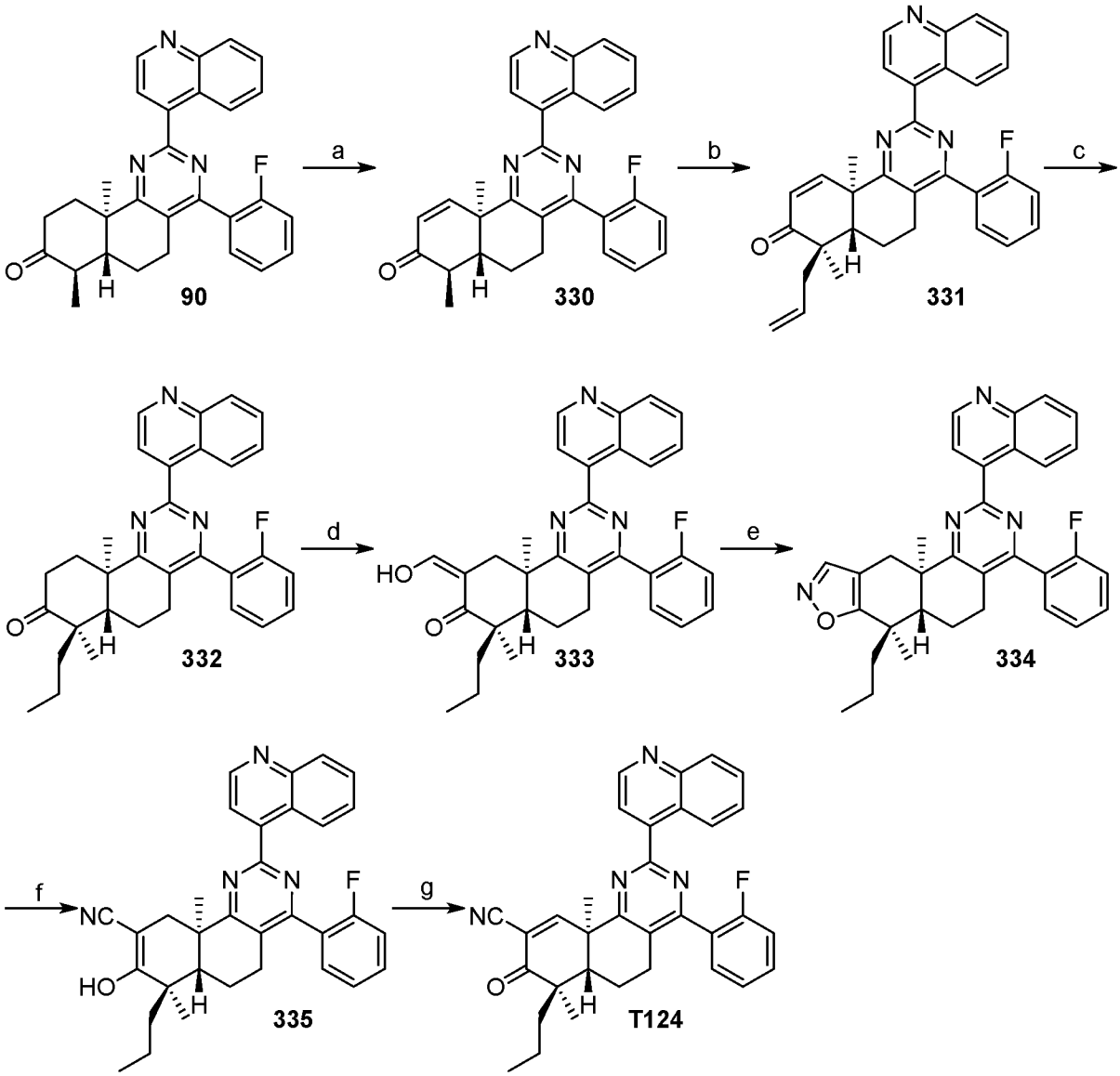
Реагенты и условия: a) SeO_2, 1,4-диоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C–к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 67.



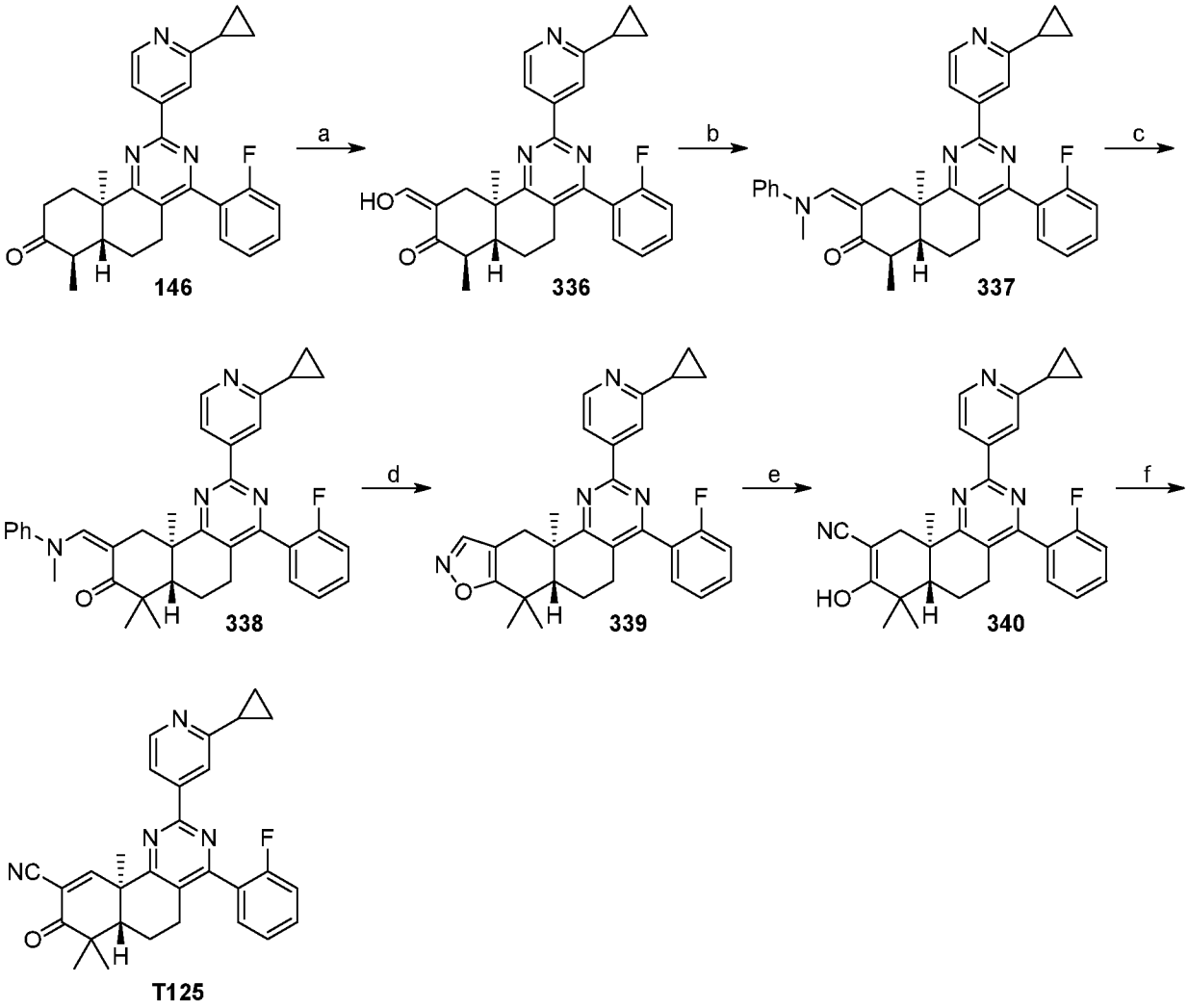
Реагенты и условия: a) MeMgBr, ТГФ, 0 °C–к. т.; b) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) $Me(Ph_3P)Br$, *t*-BuOK, ТГФ, 0 °C–к. т.; d) H_2, Pd/C, MeOH, EtOAc, к. т.; e) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C–к. т.; g) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C–к. т.; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.–50 °C; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) пиридин, 60 °C.

Схема 68.



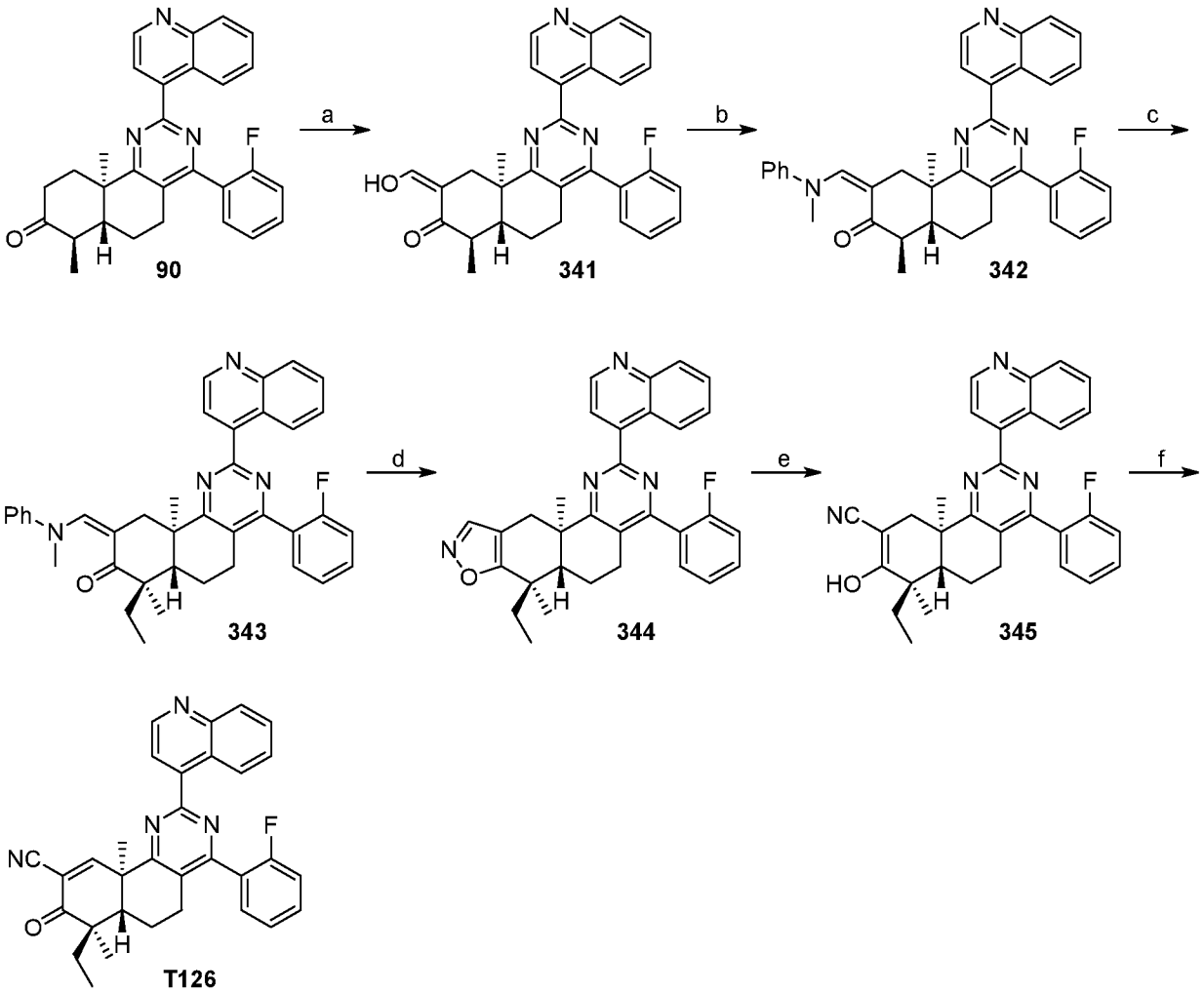
Реагенты и условия: a) IBX, DMSO, 65 °C; b) KH, аллилбромид, ТГФ, 0 °C; c) H_2, 10% Pd/C, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т. до 50 °C; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 69.



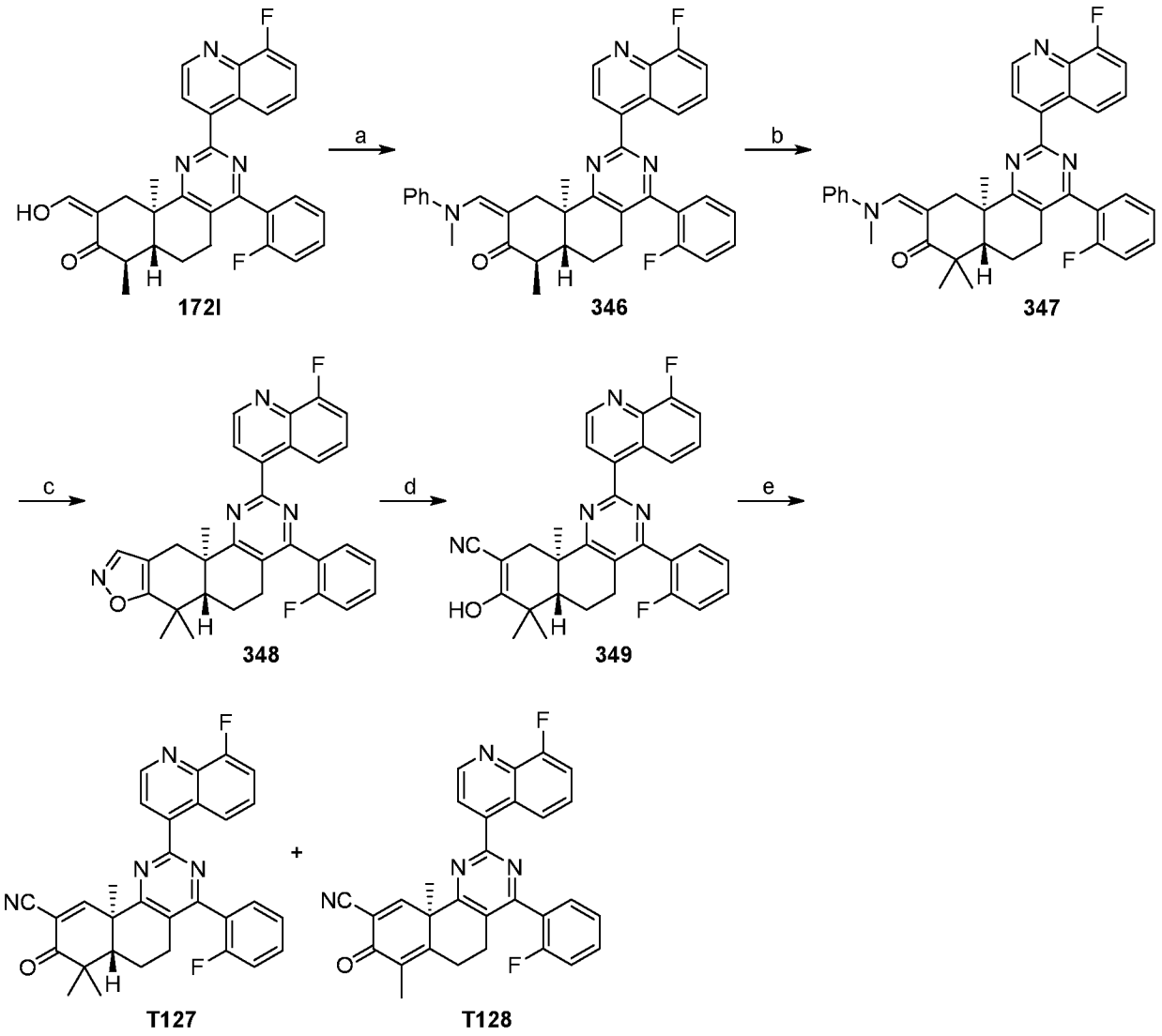
Реагенты и условия: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; b) $PhNHCH_3$, $MgSO_4$, *п*-TsOH·H_2O, CH_2Cl_2, к. т.; c) *t*-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; d) NH_2OH·HCl, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 70.



Реагенты и условия: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; b) $PhNHCH_3$, бензол, обратный холодильник,–H_2O, к. т.; c) *t*–BuOK, EtI, ТГФ, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

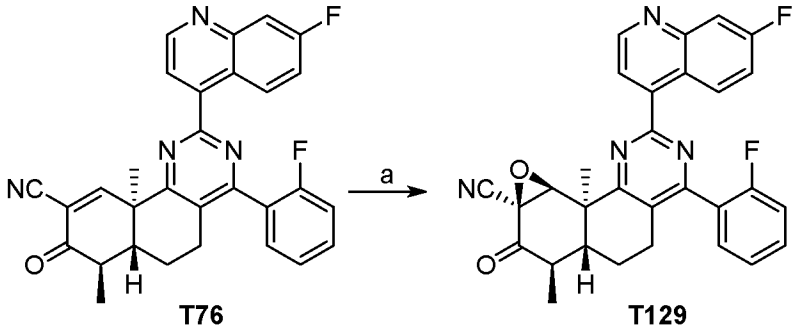
Схема 71.



172l **346** **347** **348** **349** **T127** **T128**

Реагенты и условия: a) *N*-метиланилин, молекулярное сито, CH_2Cl_2, к. т.; b) *t*-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, водн. 1 N HCl, 50 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

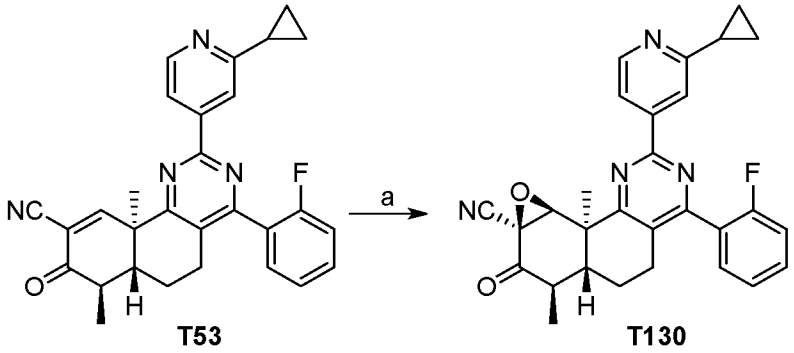
Схема 72.



T76 **T129**

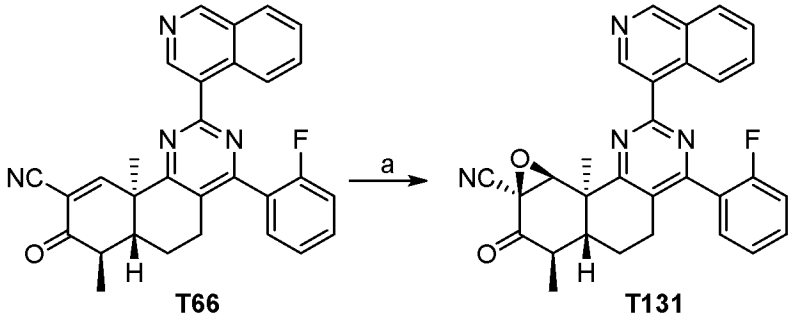
Реагенты и условия: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 73.



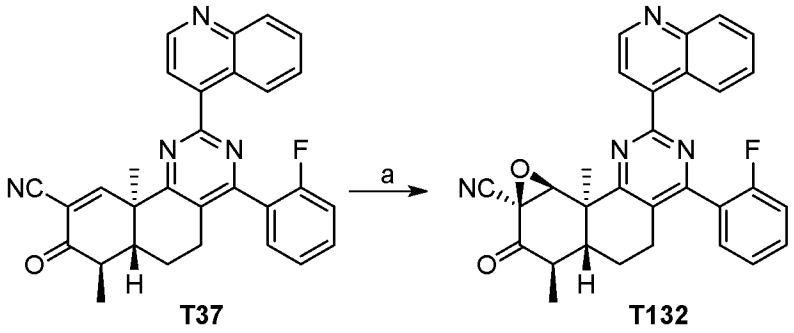
Реагенты и условия: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 74.



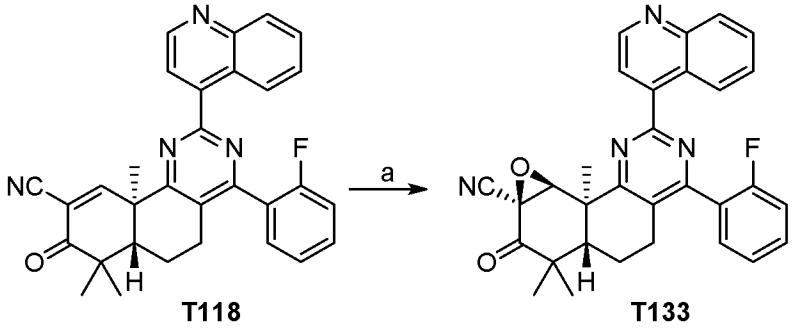
Реагенты и условия: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 75.



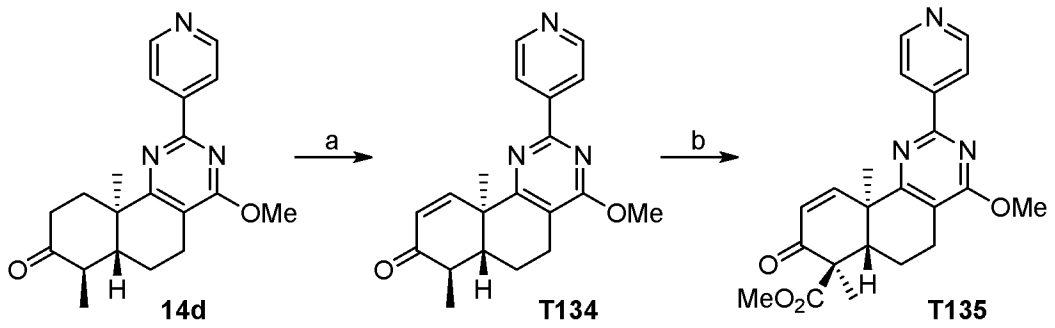
Реагенты и условия: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 76.



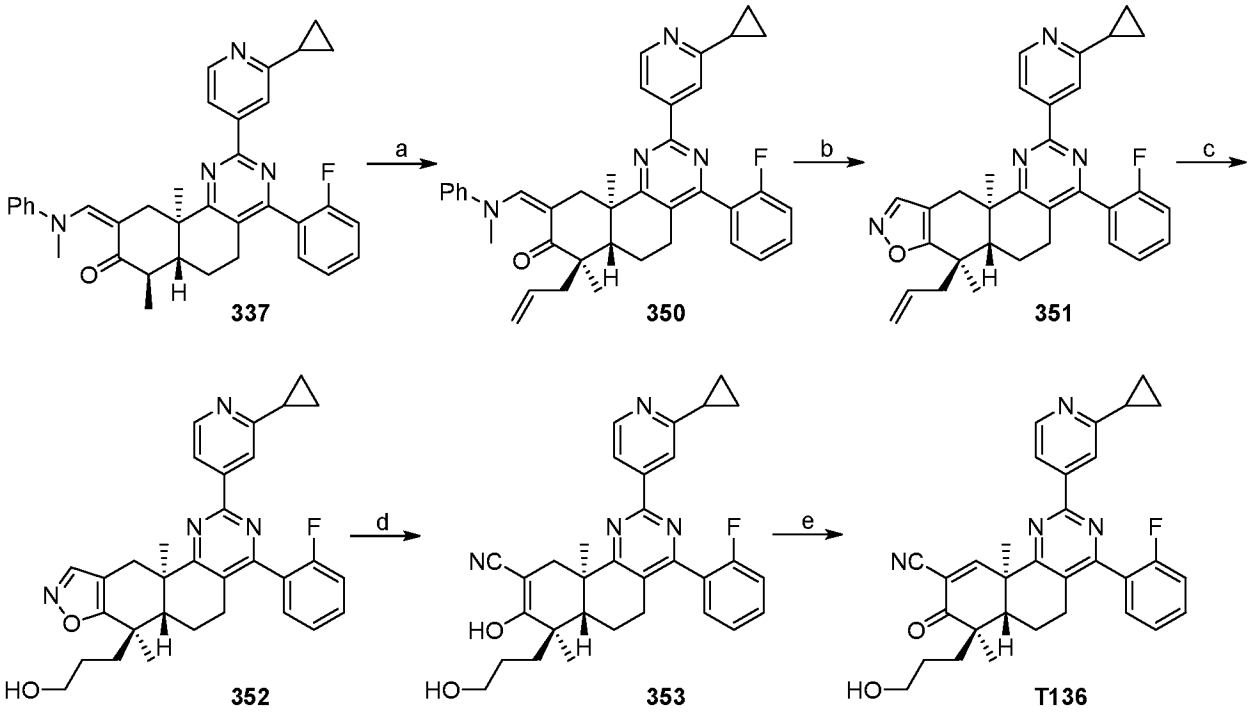
Реагенты и условия: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 77.



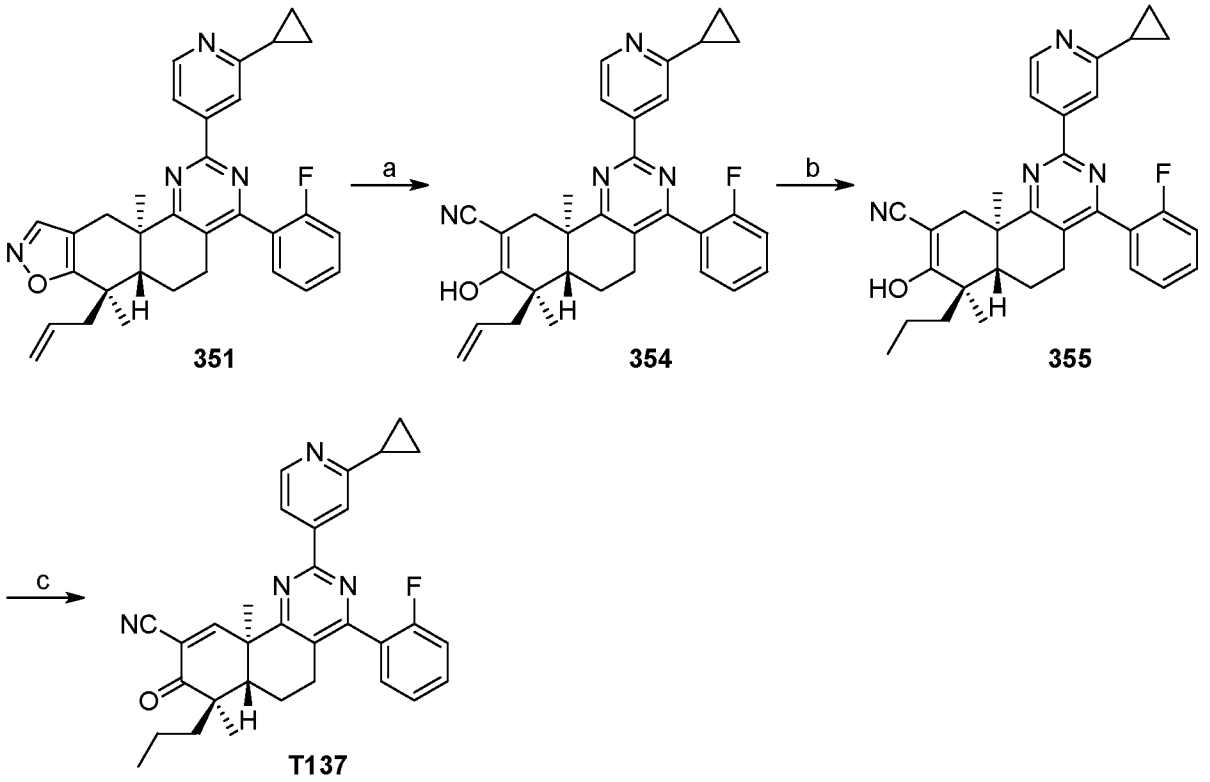
Реагенты и условия: a) i) LHMDS, PhSeCl, ТГФ, –78 °C; ii) 30% водн. H_2O_2, EtOAc, ТГФ, к. т.; b) LDA, ТГФ, –78 °C до 0 °C; HMPA, $CNCO_2Me$, ТГФ, –78 °C.

Схема 78.



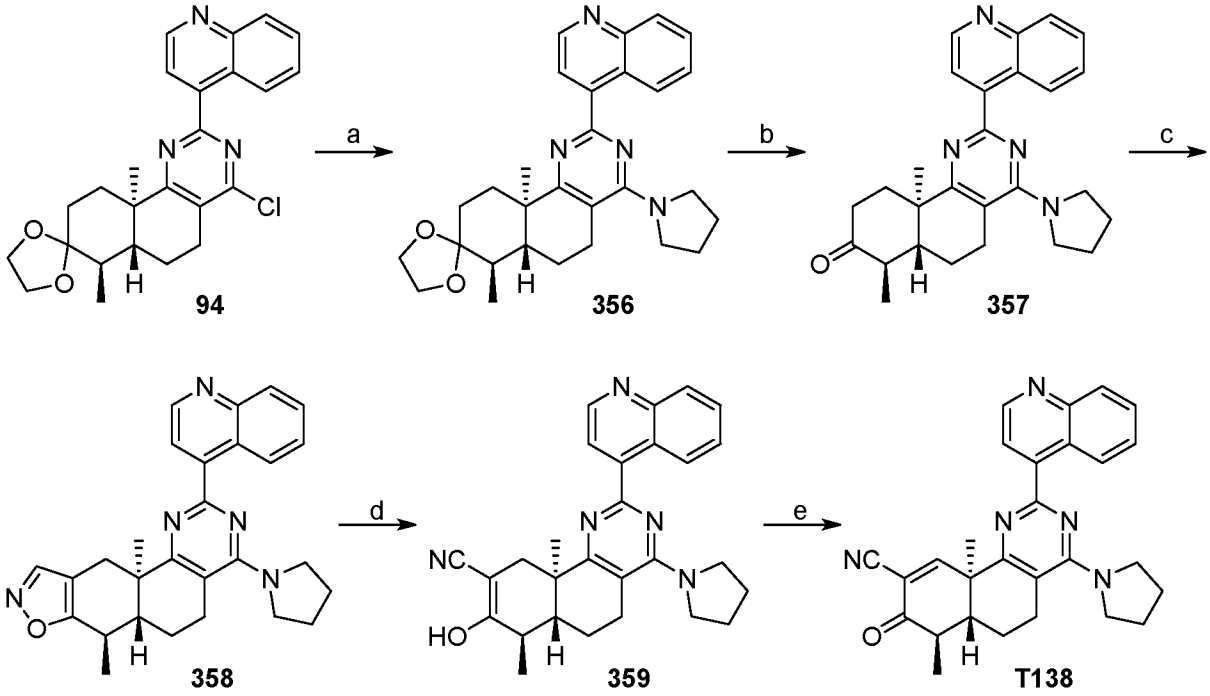
Реагенты и условия: a) *t*-BuOK, аллилбромид, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; c) i) 9-BBN, ТГФ, к. т.; ii) H_2O, водн. 3N NaOH, 30% H_2O_2, 0°C до к. т.; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, обратный холодильник.

Схема 79.



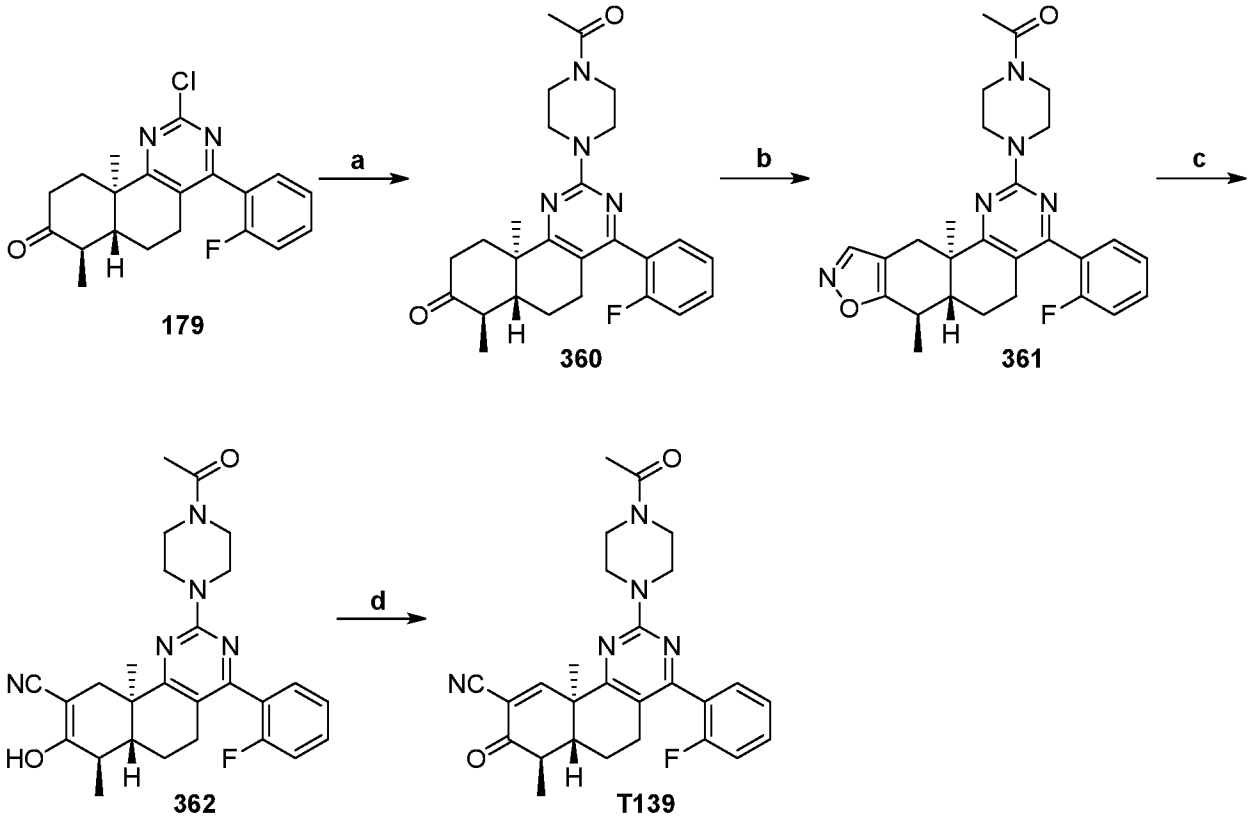
Реагенты и условия: a) K_2CO_3, MeOH, к. т.; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, к. т.; c) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 80.



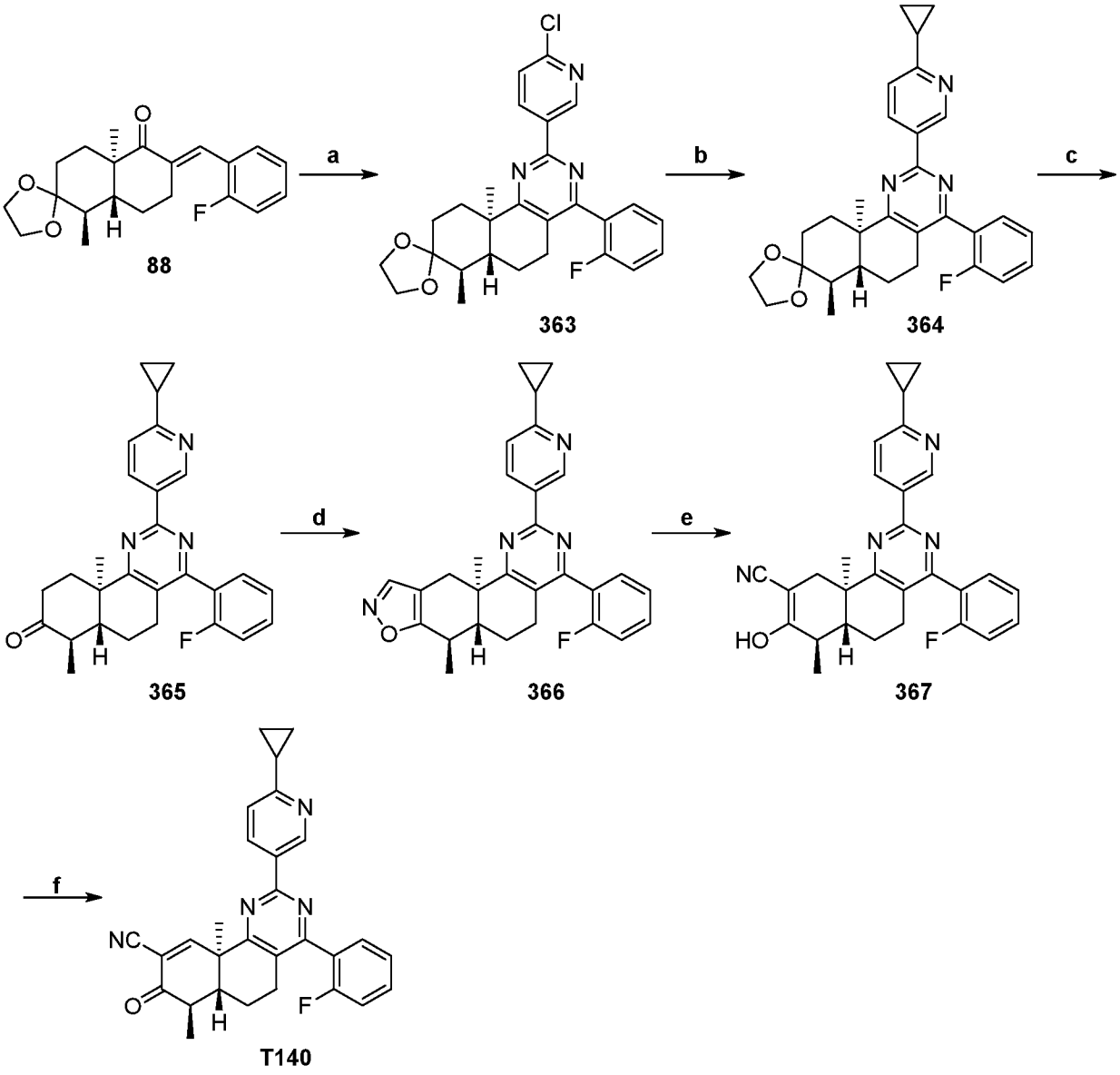
Реагенты и условия: a) пирролидин, обратный холодильник; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 6 N HCl, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 81.



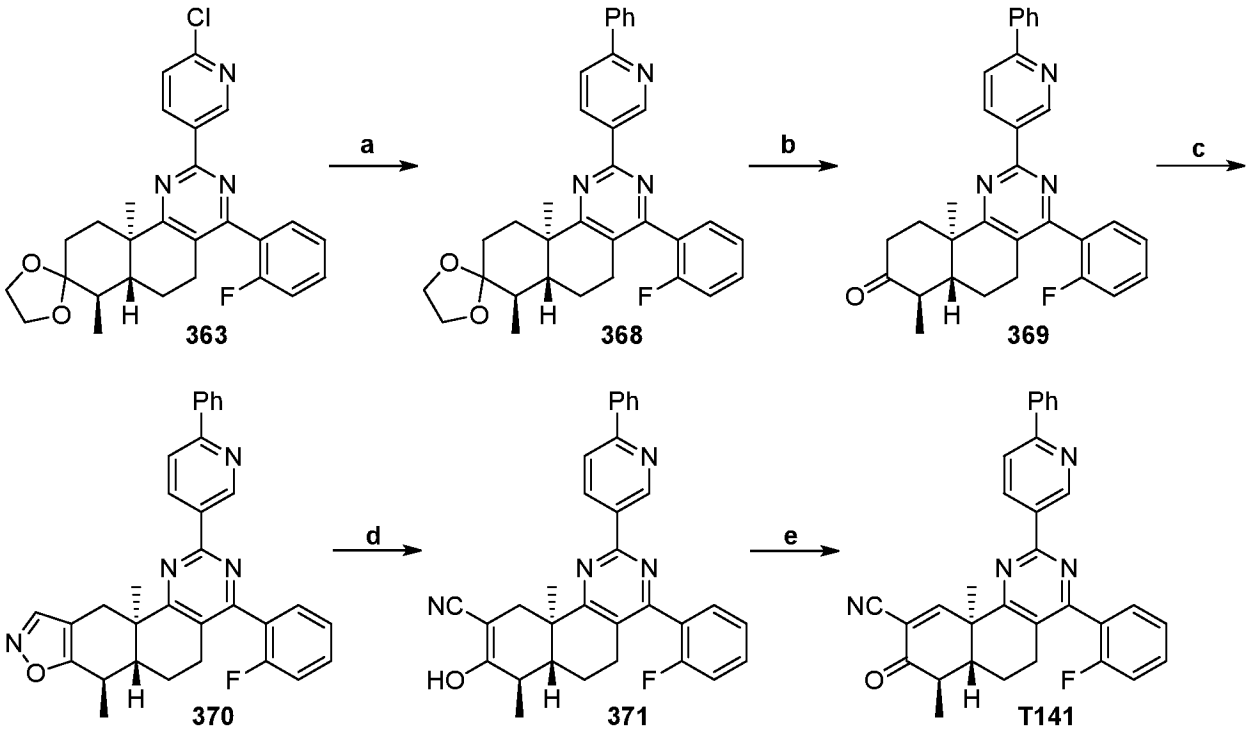
Реагенты и условия: a) 1-ацетилпиперазин, NMP, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 55 °C.

Схема 82.



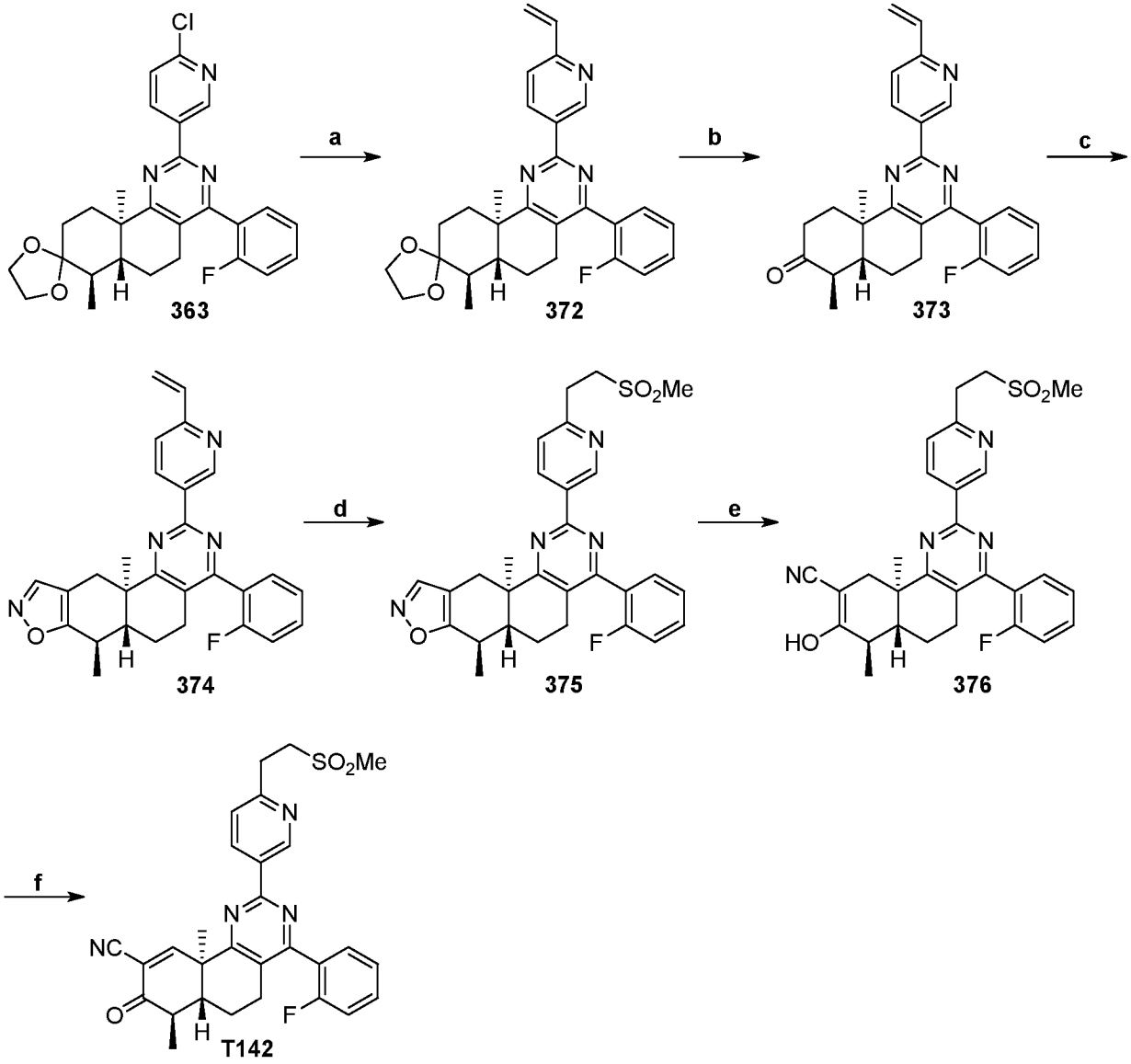
Реагенты и условия: a) i) 6-хлорпиридин-3-карбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, микроволновый излучатель, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) циклопропилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфин, толуол, H_2O, микроволновый излучатель, 130 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 83.



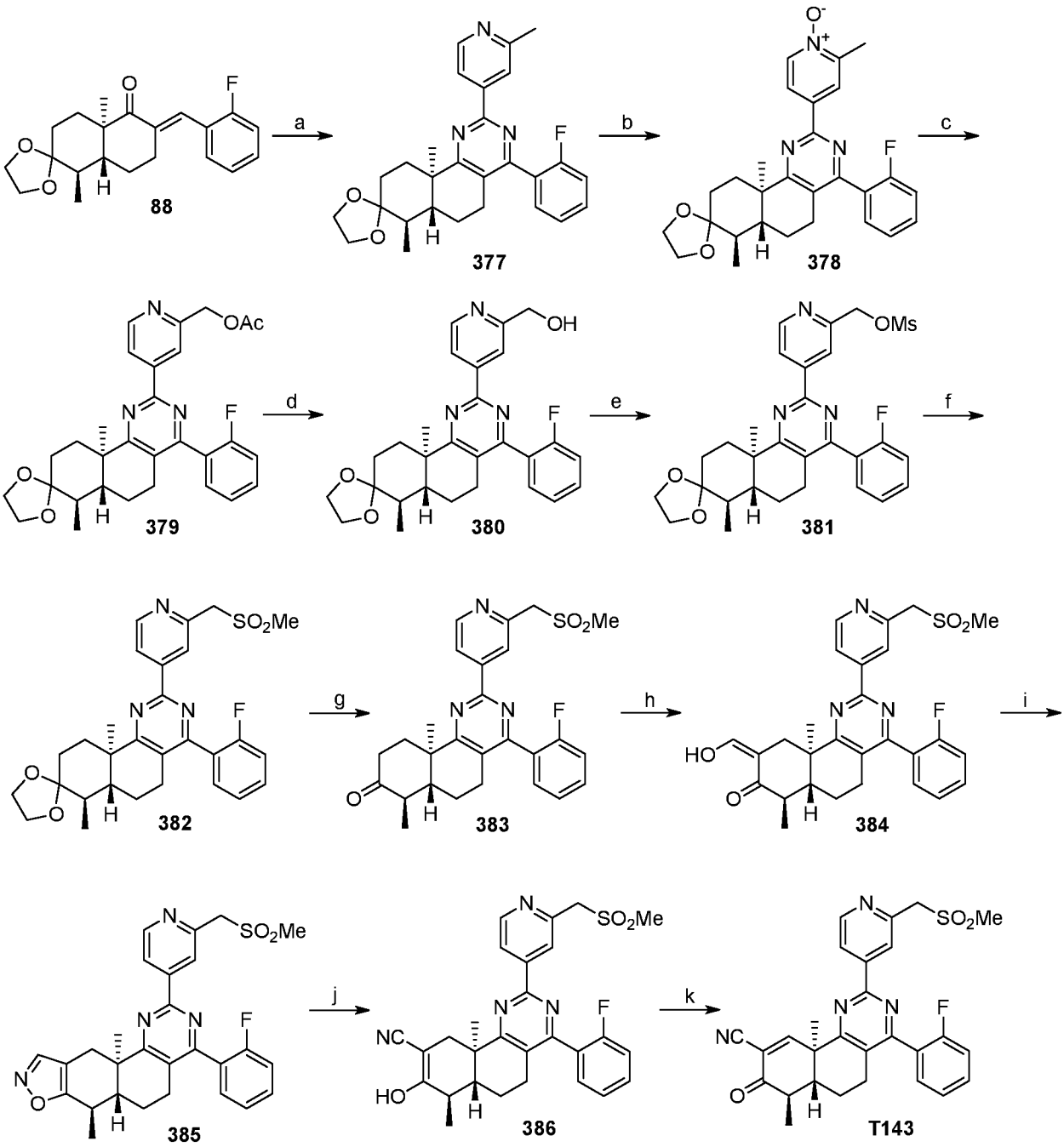
Реагенты и условия: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, толуол, EtOH, H_2O, микроволновый излучатель, 110 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 84.



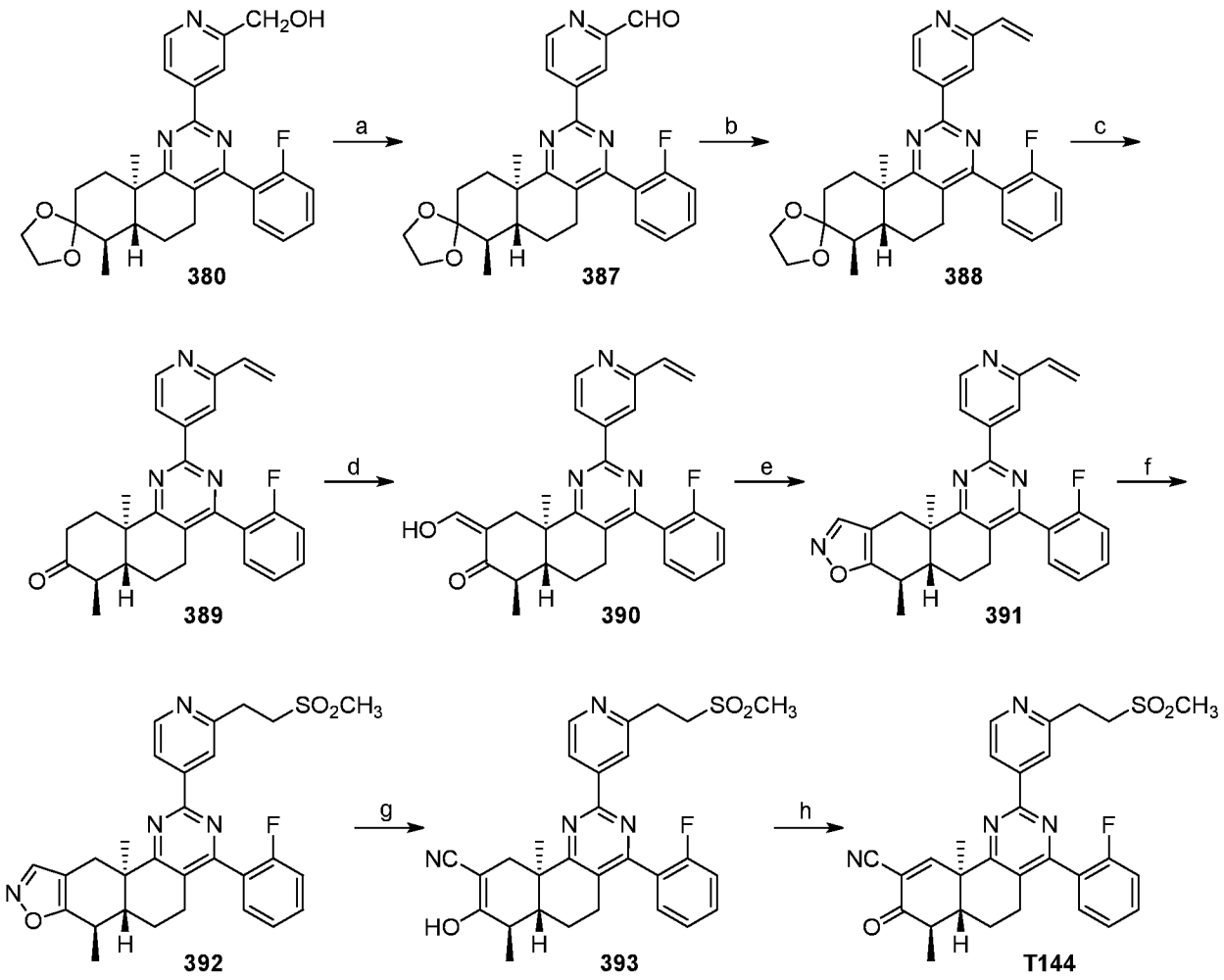
Реагенты и условия: a) винилтрифторборат калия, K_3PO_4, $Pd_2(dba)_3$, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан, H_2O, микроволновый излучатель, 140 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 85.



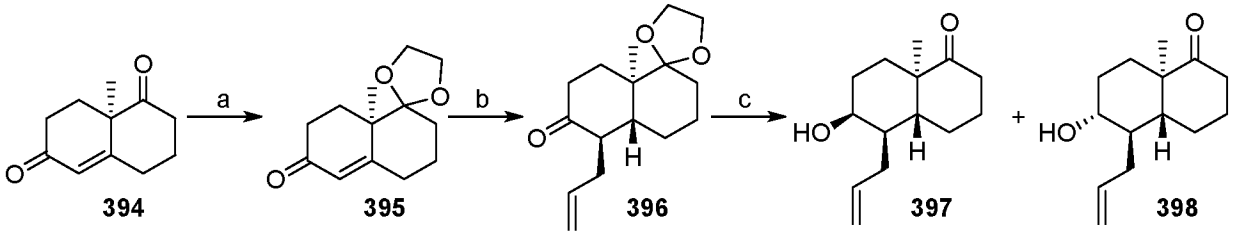
Реагенты и условия: a) 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 80 °C; b) *м*-CPBA, CH_2Cl_2, к. т.; c) Ac_2O, 80 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C; f) $MeSO_2Na$, ДМФ, к. т.; g) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; h) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; i) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; j) K_2CO_3, MeOH, к. т.; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 86.



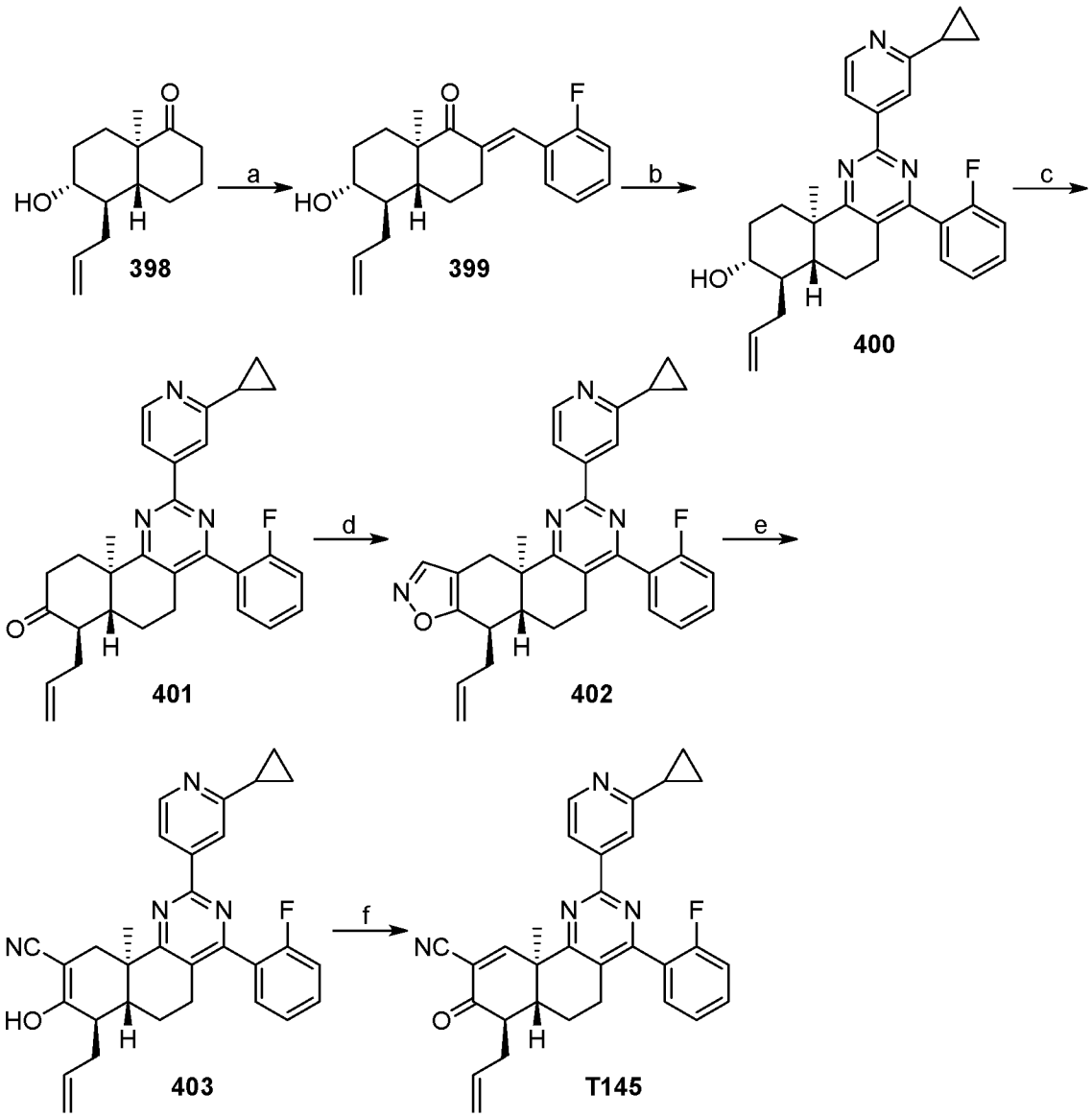
Реагенты и условия: a) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) $MePPh_3Br$, *t*-BuOK, ТГФ, 0 °C–к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 87.



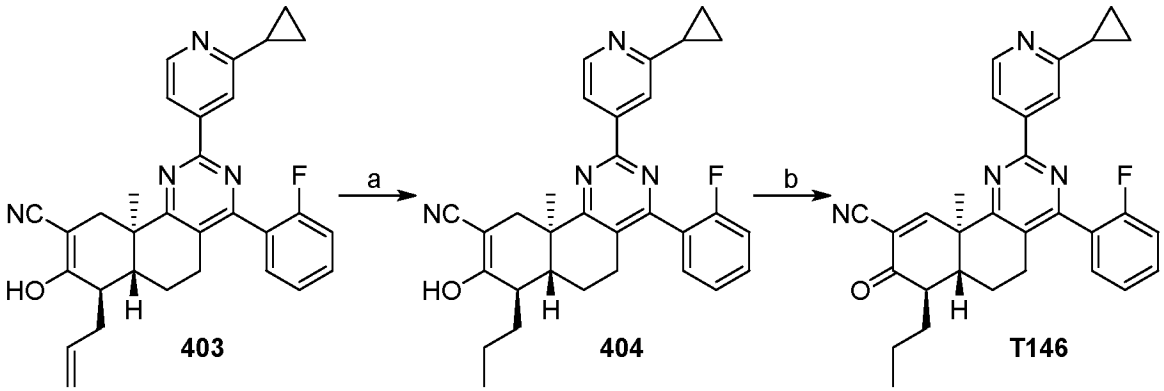
Реагенты и условия: a) этиленгликоль, *п*-$TsOH \cdot H_2O$, к. т.; b) Li/NH_3 (l), ТГФ, H_2O, –78 °C; аллилбромид, –78 °C; c) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; ii) водн. 3 N HCl, к. т.

Схема 88.



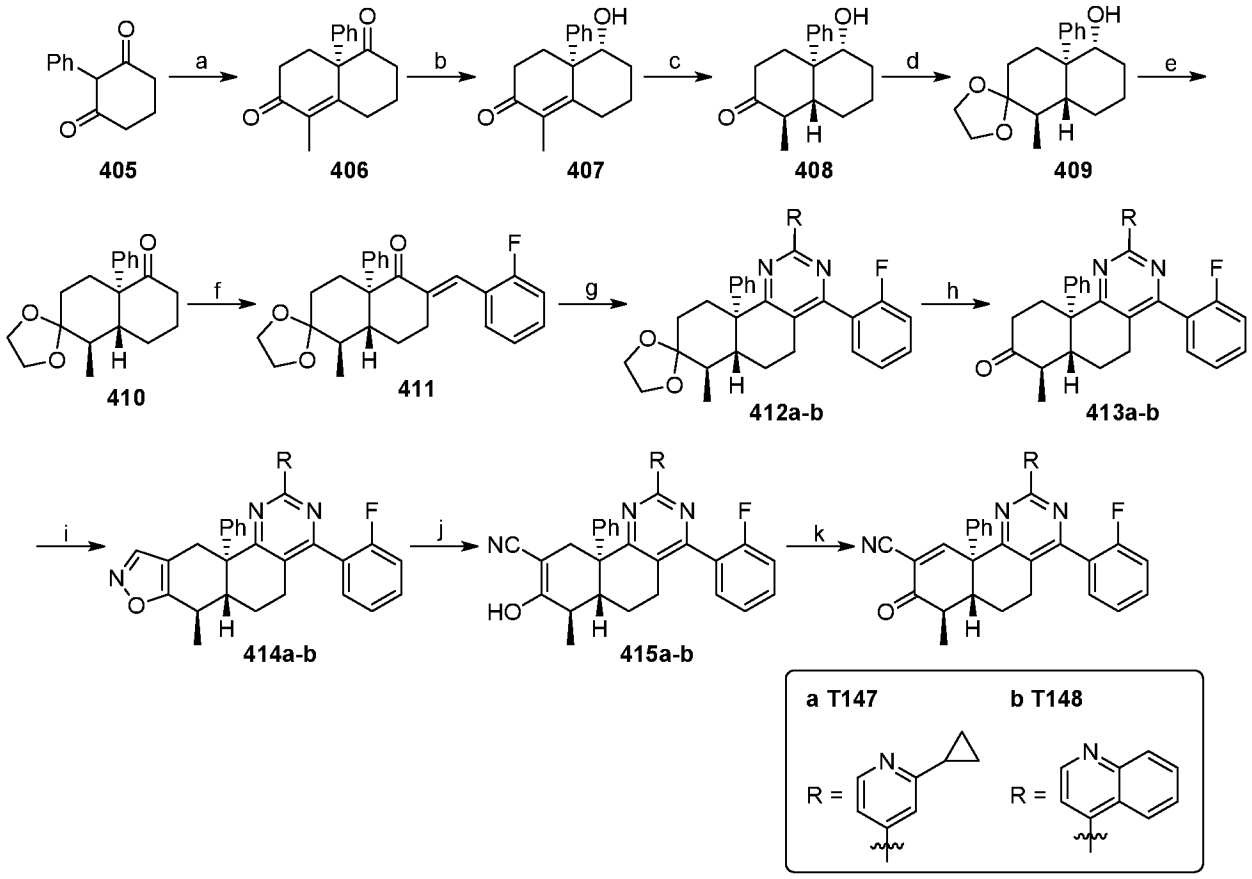
Реагенты и условия: a) 2-фторбензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) 2-циклопропил-4-карбоксимидамид пиридина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) перйодинан Десса-Мартина, CH_2Cl_2, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) DDQ, толуол, 85 °C.

Схема 89.



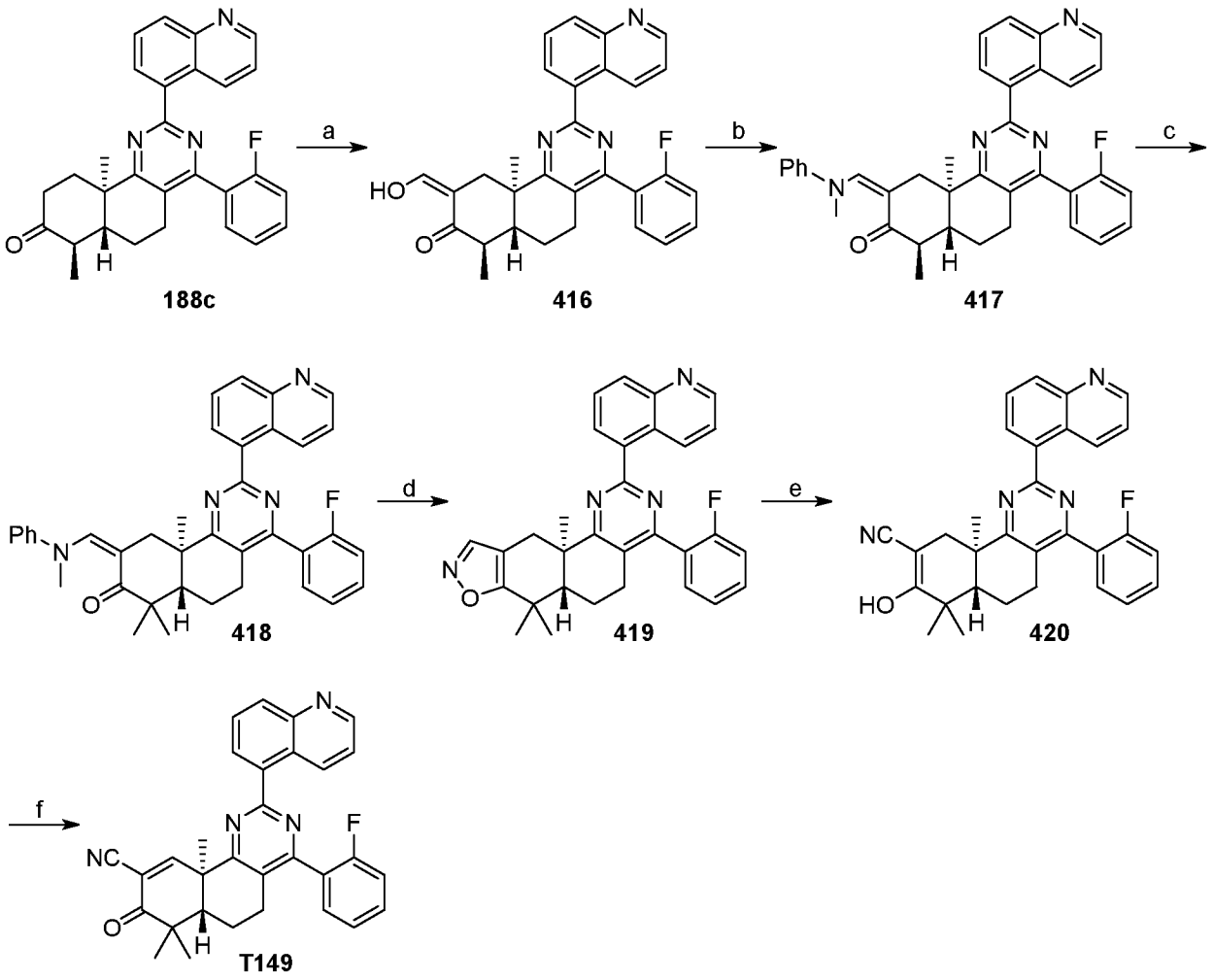
Реагенты и условия: a) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; b) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 90.



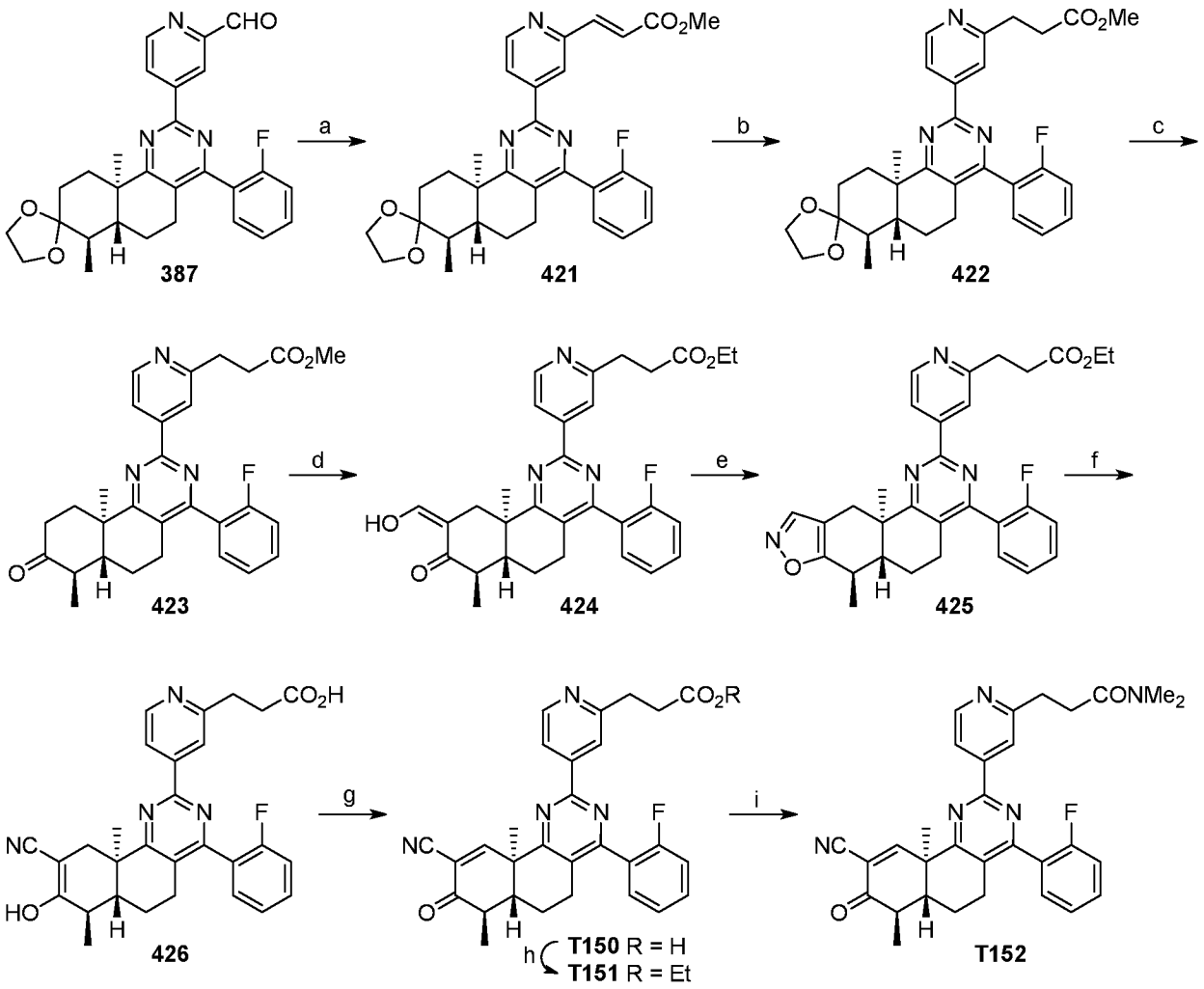
Реагенты и условия: a) i) этилвинилкетон, Et_3N, MeCN, 75 °C; ii) D-фенилаланин, PPTS, DMSO, 45 °C; b) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; ii) кристаллизация; c) i) H_2, 10% Pd/C, пиридин, ТГФ, к. т.; ii) водн. 3 N HCl, EtOH, к. т.; d) этиленгликоль, *п*-TsOH·H_2O, толуол, обратный холодильник, $-H_2O$; e) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, водн. 30% H_2O_2, ДМА, 90 °C; f) 2-фторбензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, ТГФ, к. т.; g) i) амидина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; h) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; i) 1) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C–к. т.; 2) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; j) NaOMe, MeOH, 55 °C; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 91.



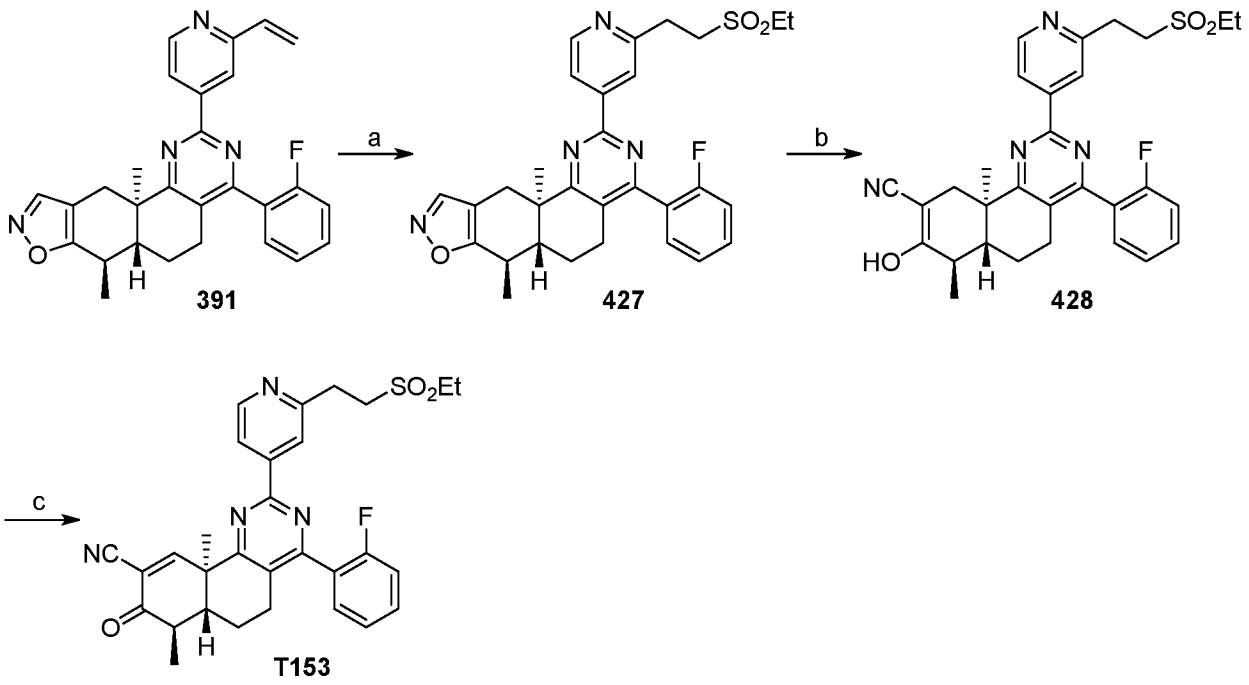
Реагенты и условия: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; b) *N*-метиланилин, *п*-$TsOH \cdot H_2O$, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; c) *t*-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 92.



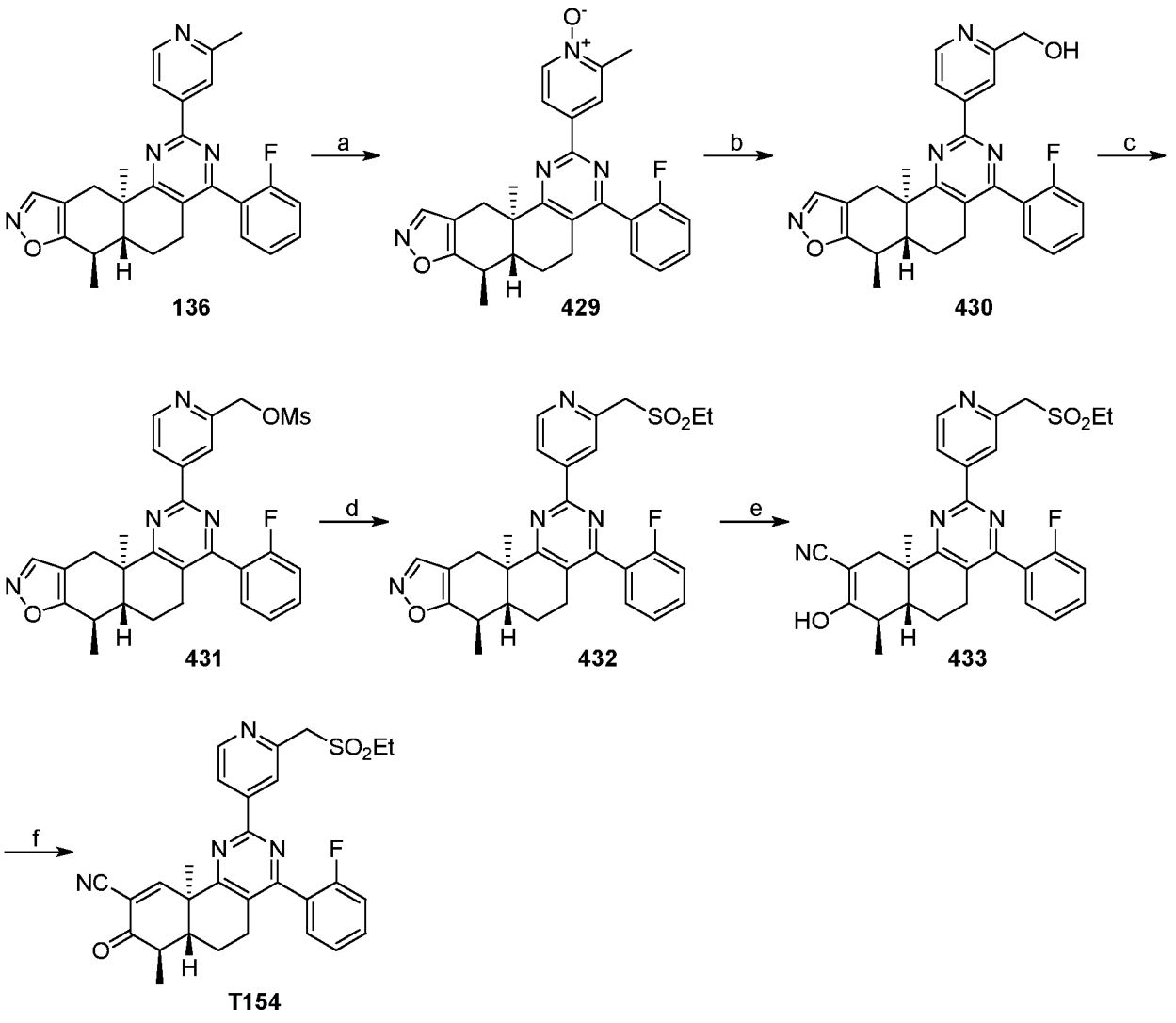
Реагенты и условия: a) метил (трифенилфосфоранилиден)ацетат, бензол, 80 °C; b) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C; h) водн. 1 N HCl, EtOH, 50 °C; i) $Me_2NH \cdot HCl$, HATU, DIPEA, CH_2Cl_2, 0 °C до к. т.

Схема 93.



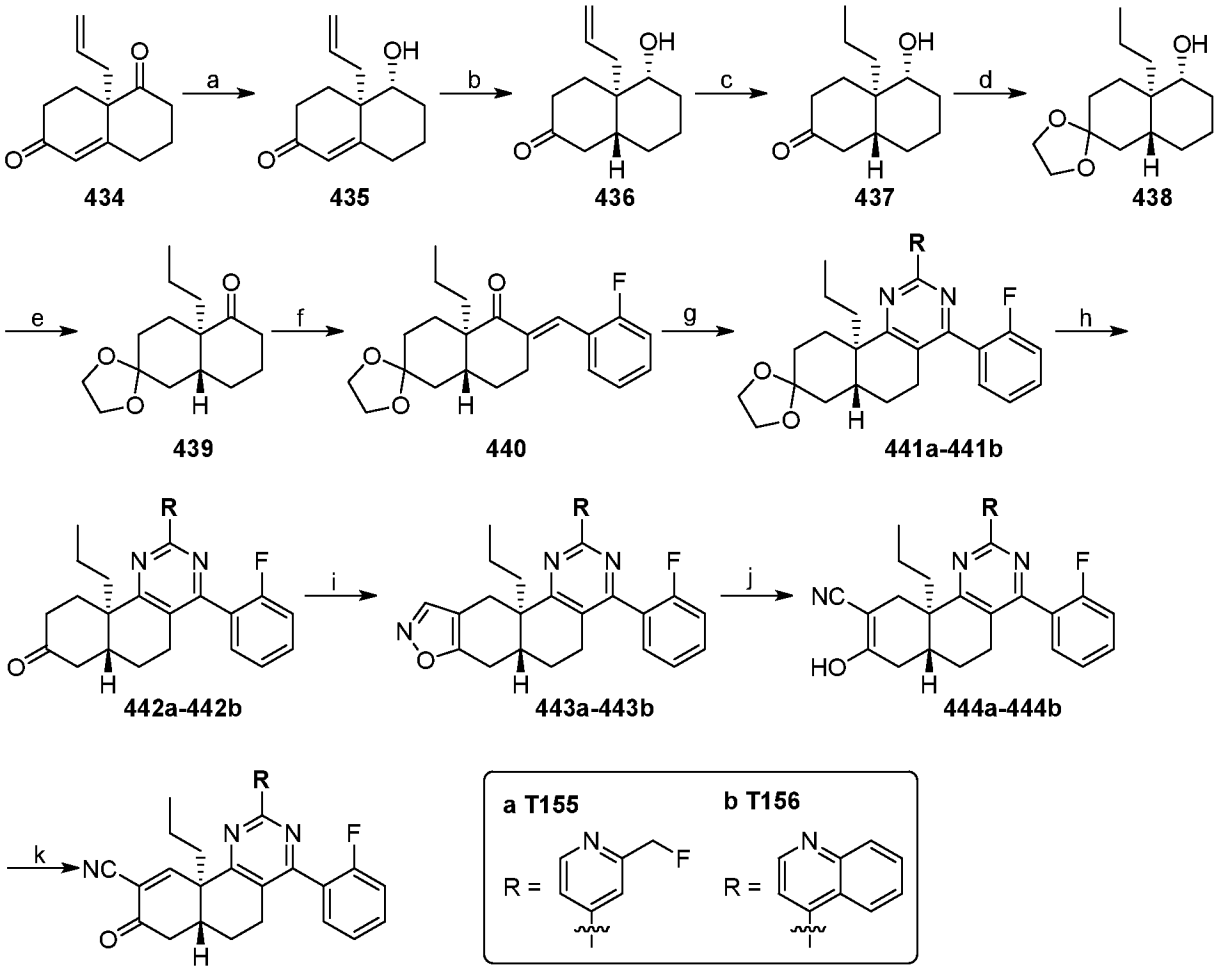
Реагенты и условия: a) $EtSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; b) K_2CO_3, MeOH, к. т.; c) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 94.



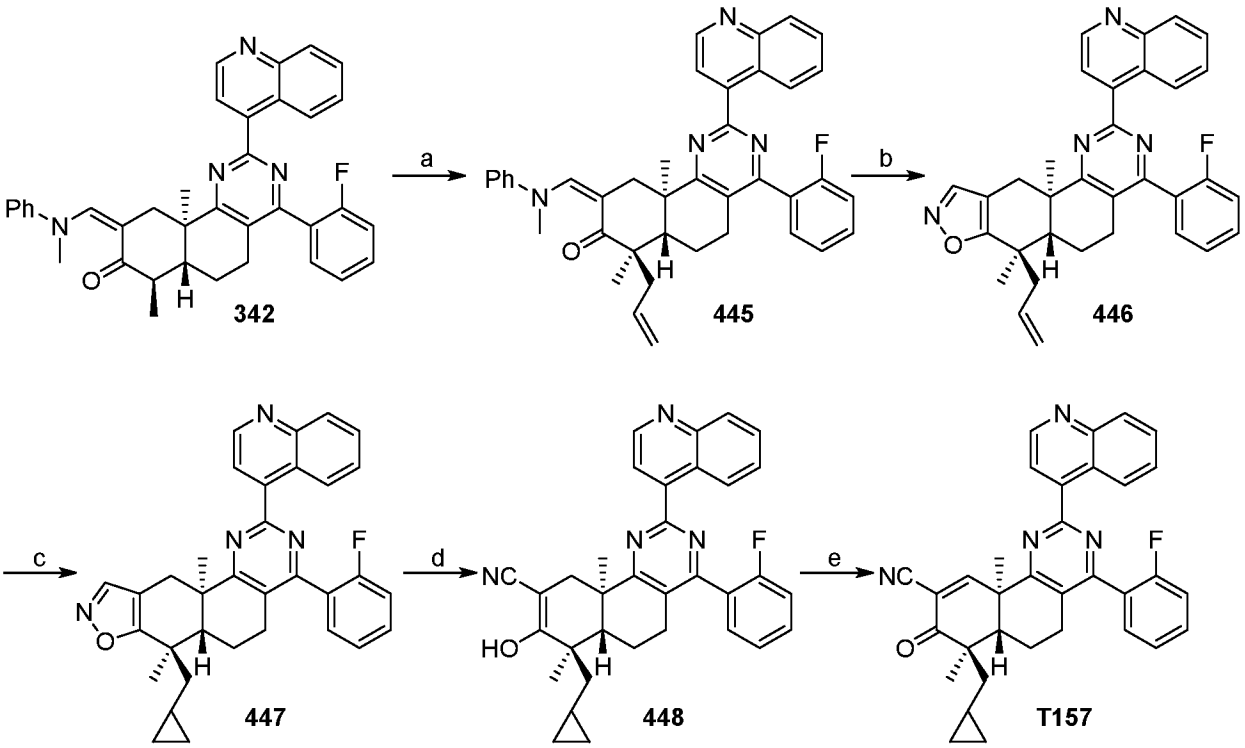
Реагенты и условия: a) *м*-ХЛБК, CH_2Cl_2, к. т.; b) i) TFAA, CH_2Cl_2, к. т.; ii) насыщ. водн. $NaHCO_3$, EtOAc, к. т.; c) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C; d) $EtSO_2Na$, ДМФ, к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 95.



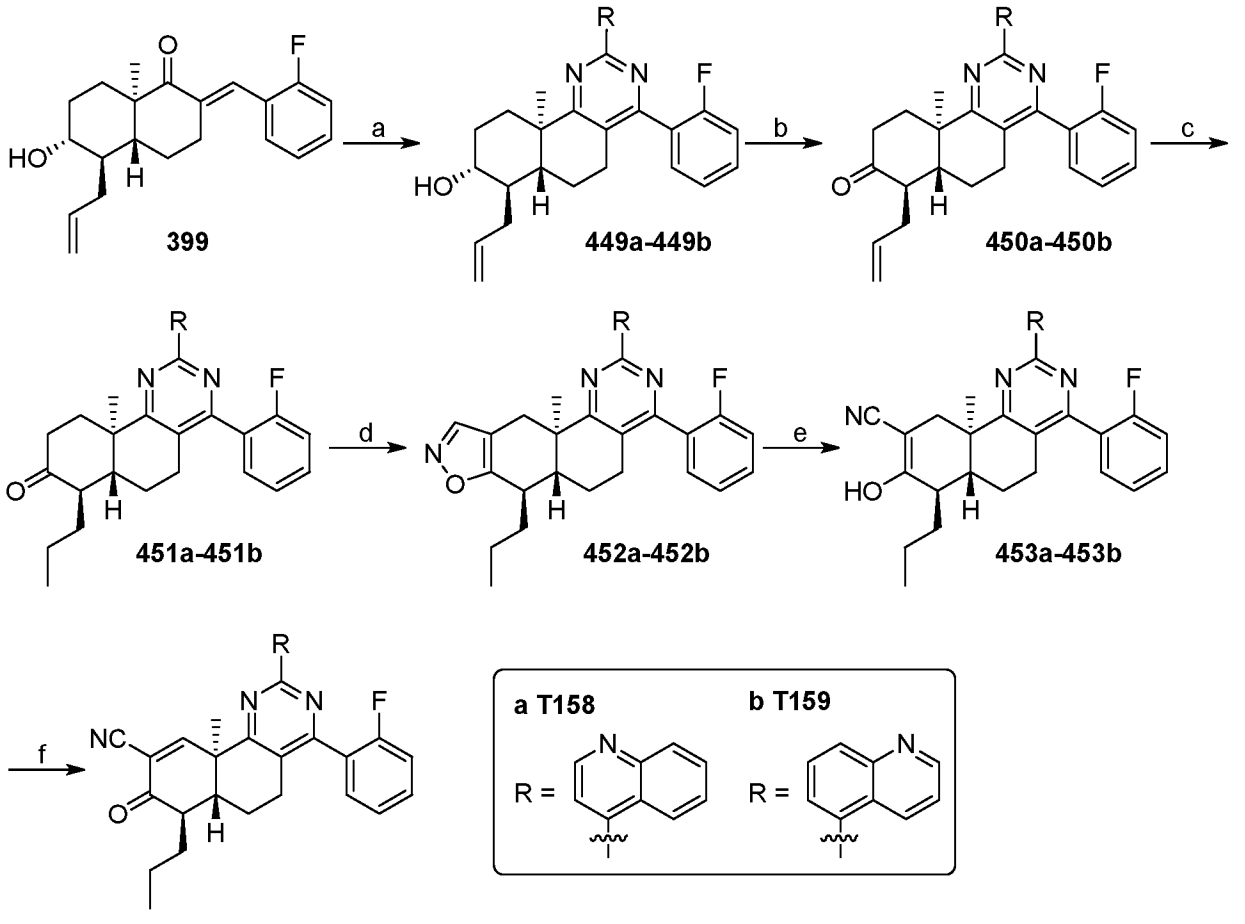
Реагенты и условия: a) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; b) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, ТГФ, -78 °C; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 атм., к. т.; d) этиленгликоль, *п*-TsOH·H_2O, бензол, обратный холодильник, $-H_2O$; e) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; f) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; g) i) амидина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; h) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; i) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, водн. 12 N HCl, 50 °C; j) K_2CO_3, MeOH, к. т.; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 96.



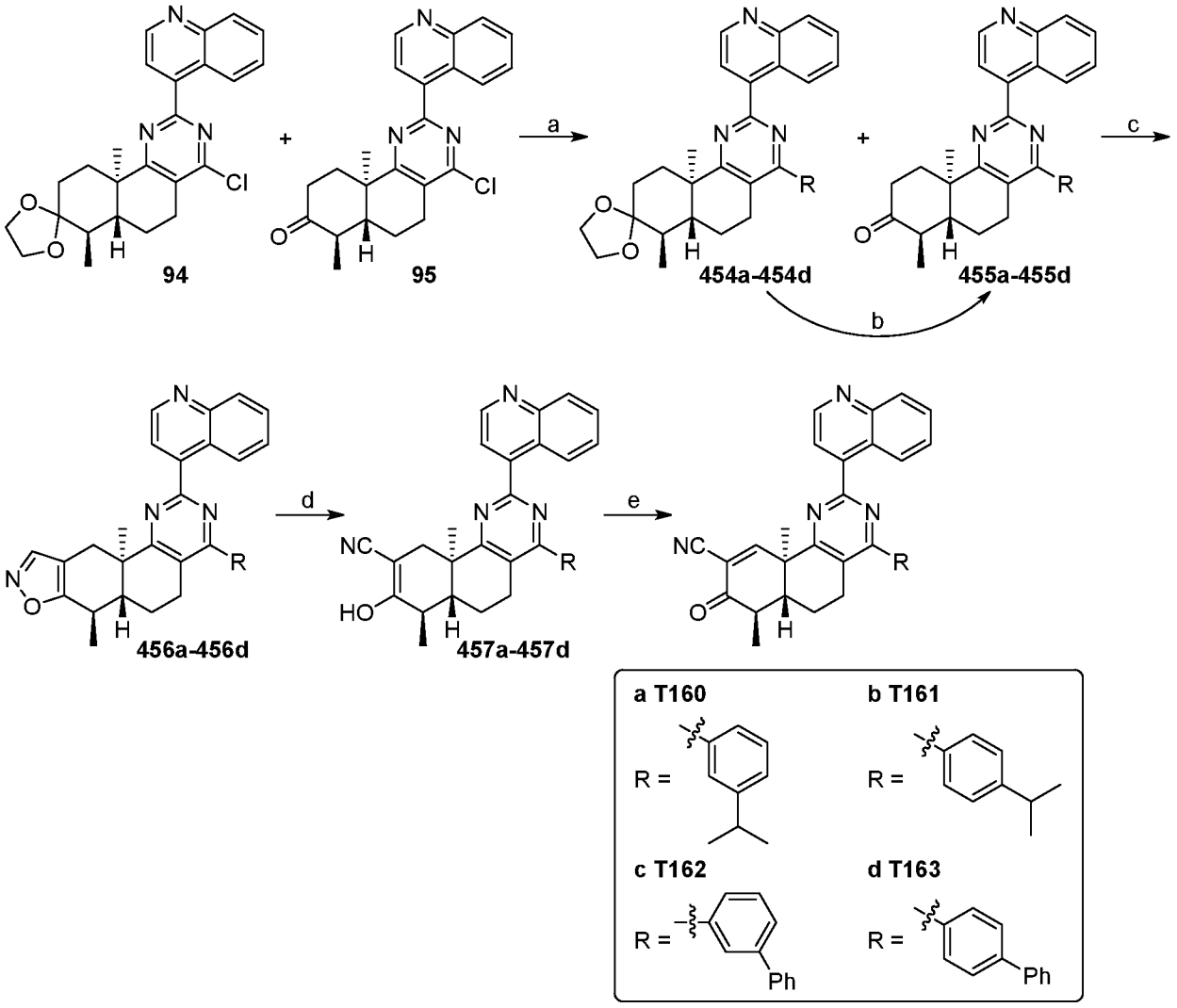
Реагенты и условия: a) *t*-BuOK, аллилбромид, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1N HCl, EtOH, 55 °C; c) i) *i*-Bu_3Al, CH_2I_2, CH_2Cl_2, к. т.; ii) NMO, OsO_4, ацетон, H_2O, 0 °C до к. т.; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 97.



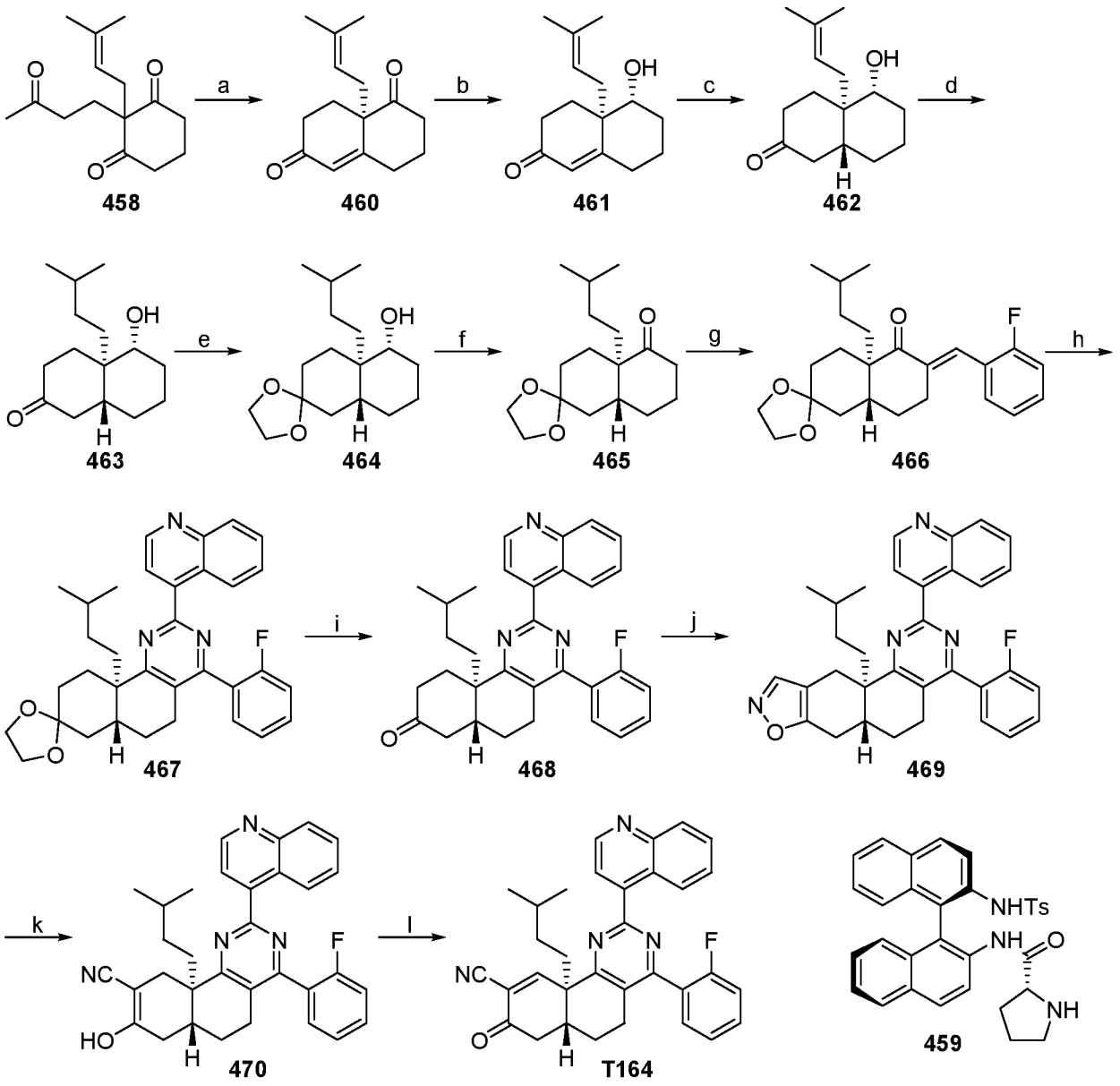
Реагенты и условия: a) i) амидина гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) перйодинан Десса-Мартина, CH_2Cl_2, к. т.; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C–к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 98.



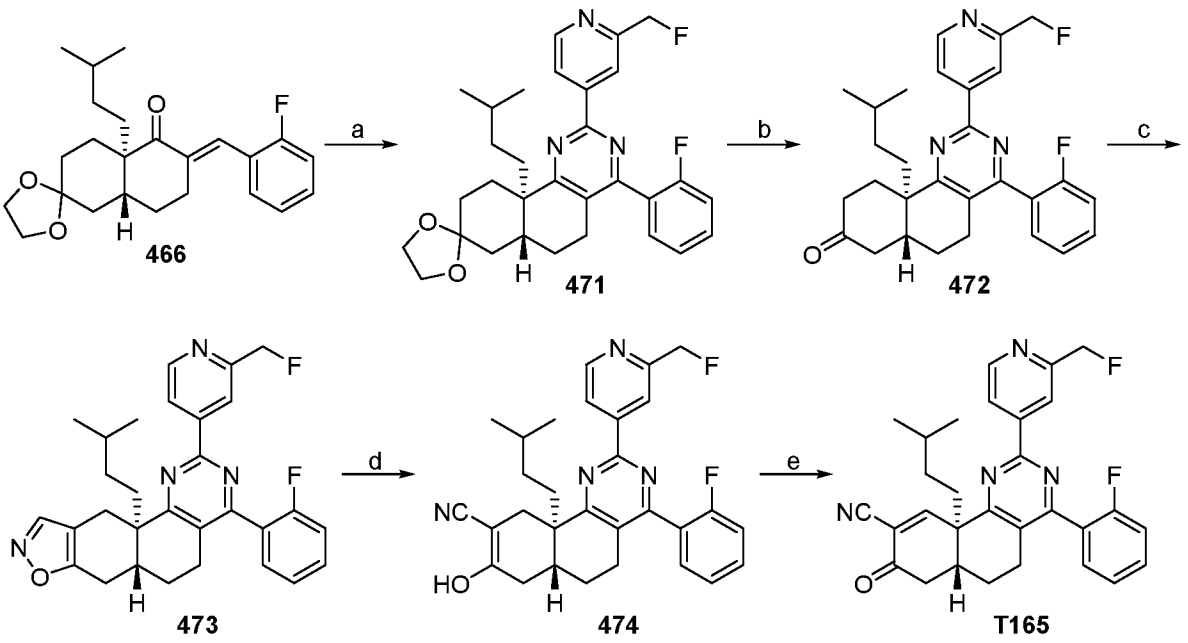
Реагенты и условия: a) арилбороновая кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-диоксан, 90 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; ii) водн. 12 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C, 2 h; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 99.



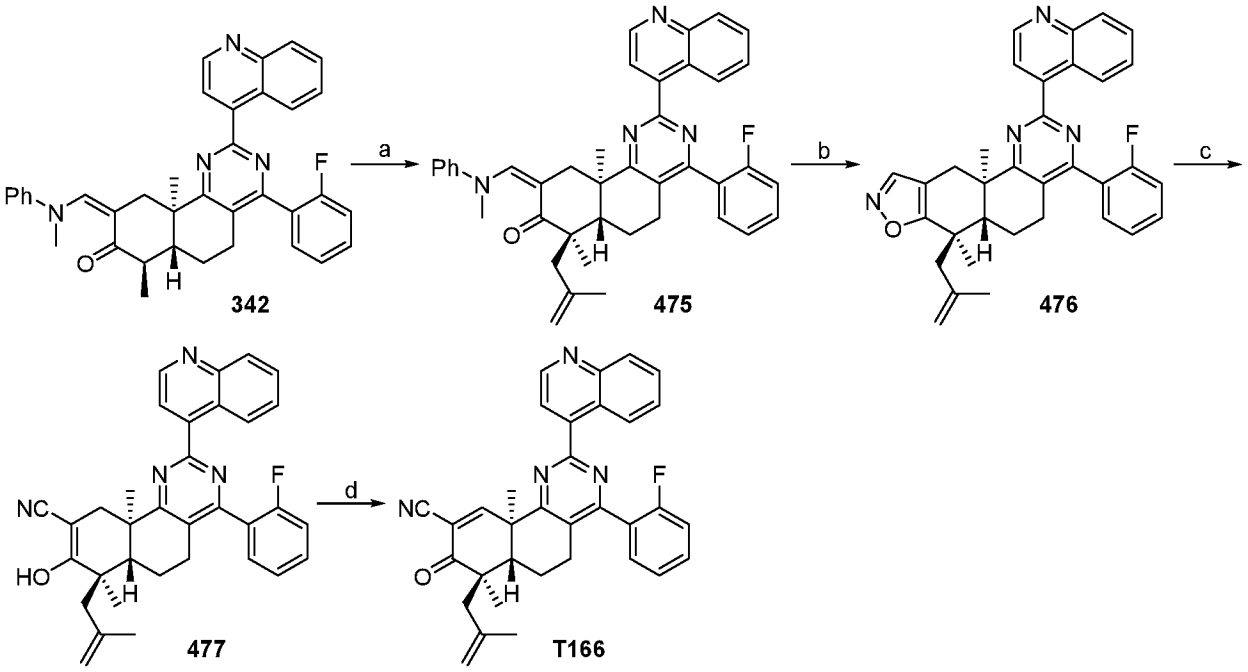
Реагенты и условия: a) **459**, бензойная кислота, к. т.; b) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; c) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, ТГФ, −78 °C; d) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 атм., к. т.; e) этиленгликоль, *п*-TsOH·H_2O, бензол, обратный холодильник, −H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; g) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, *i*-PrOH, к. т.; h) i) 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; i) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т. до 50 °C; j) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, водн. 6 N HCl, 55 °C; k) K_2CO_3, MeOH, к. т.; l) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 100.



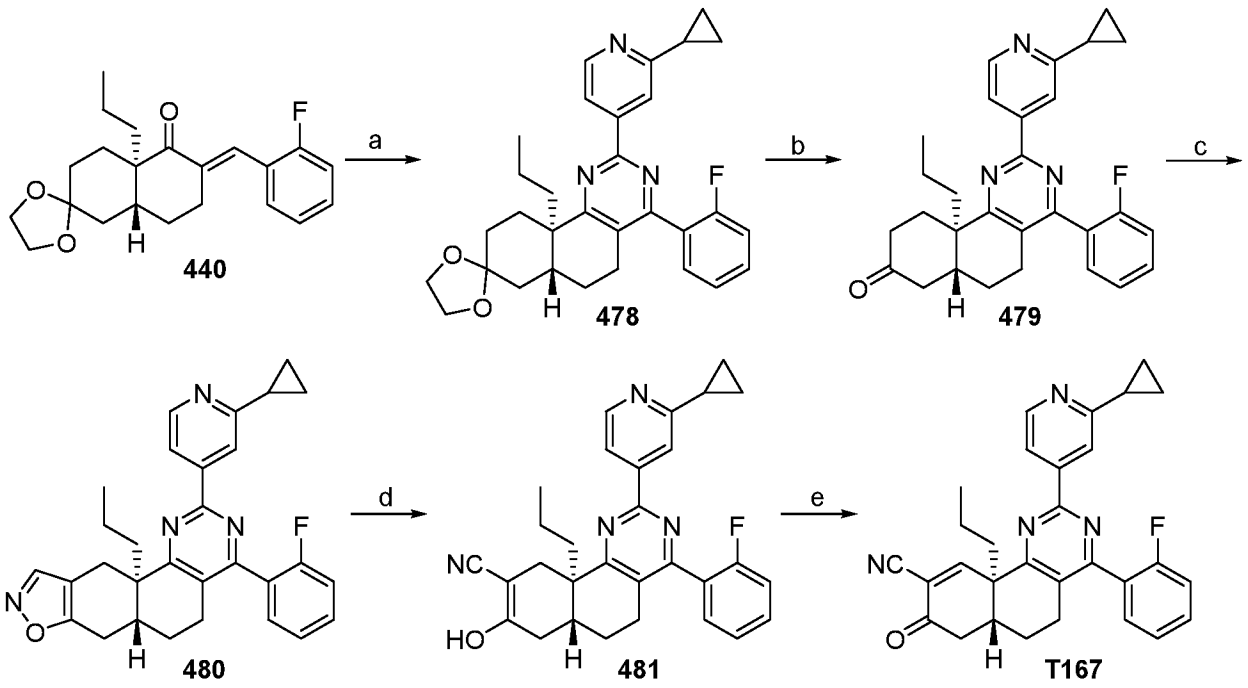
Реагенты и условия: a) i) амидин HCl, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. HCl, ТГФ, к. т. до 50 °C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) водн. HCl, $H_2NOH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 101.



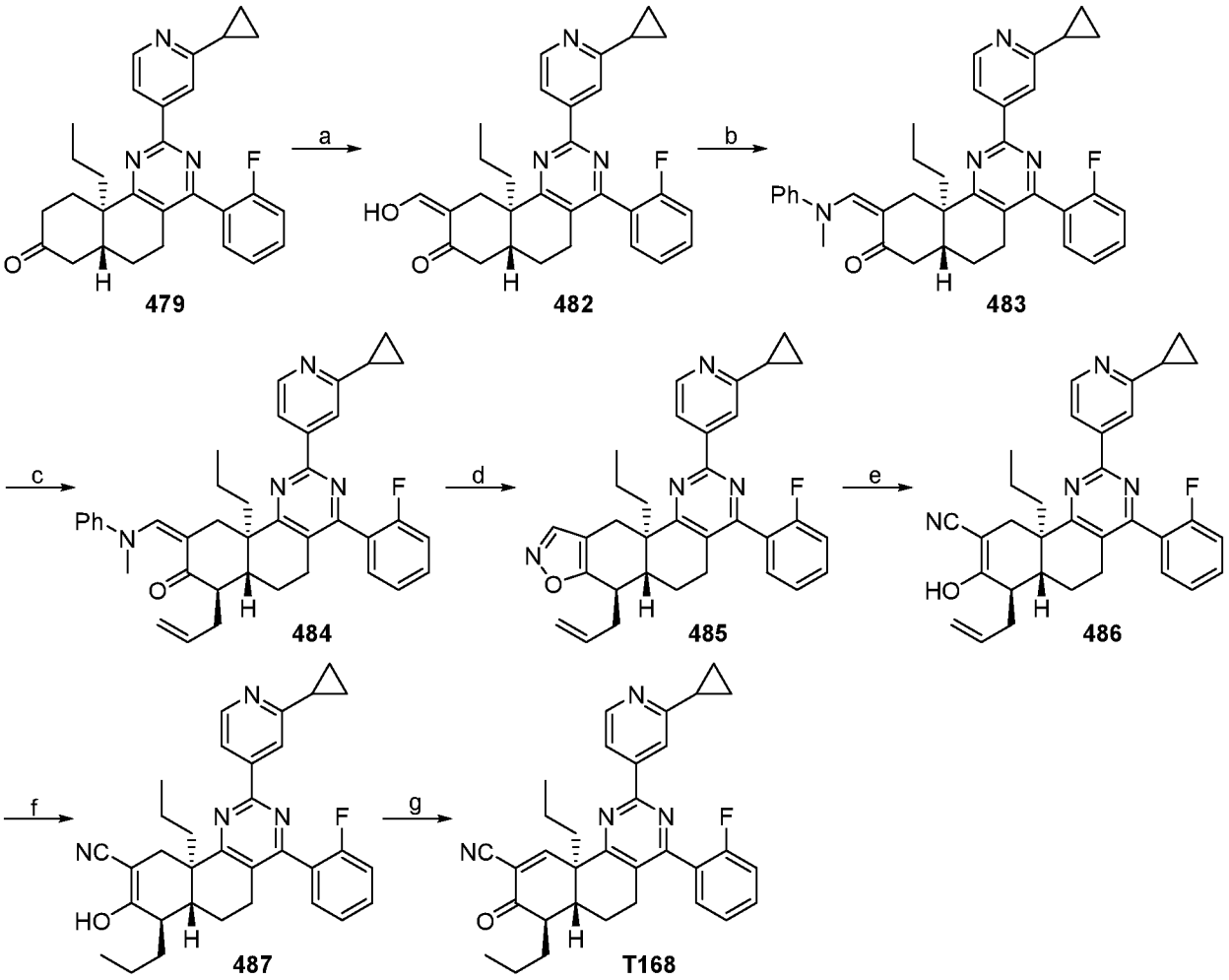
Реагенты и условия: a) *t*-BuOK, 3-хлор-2-метилпропен, ТГФ, 0 °C до к. т.; b) $H_2NOH \cdot HCl$, водн. HCl, EtOH, 60 °C до к. т.; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, толуол, к. т.

Схема 102.



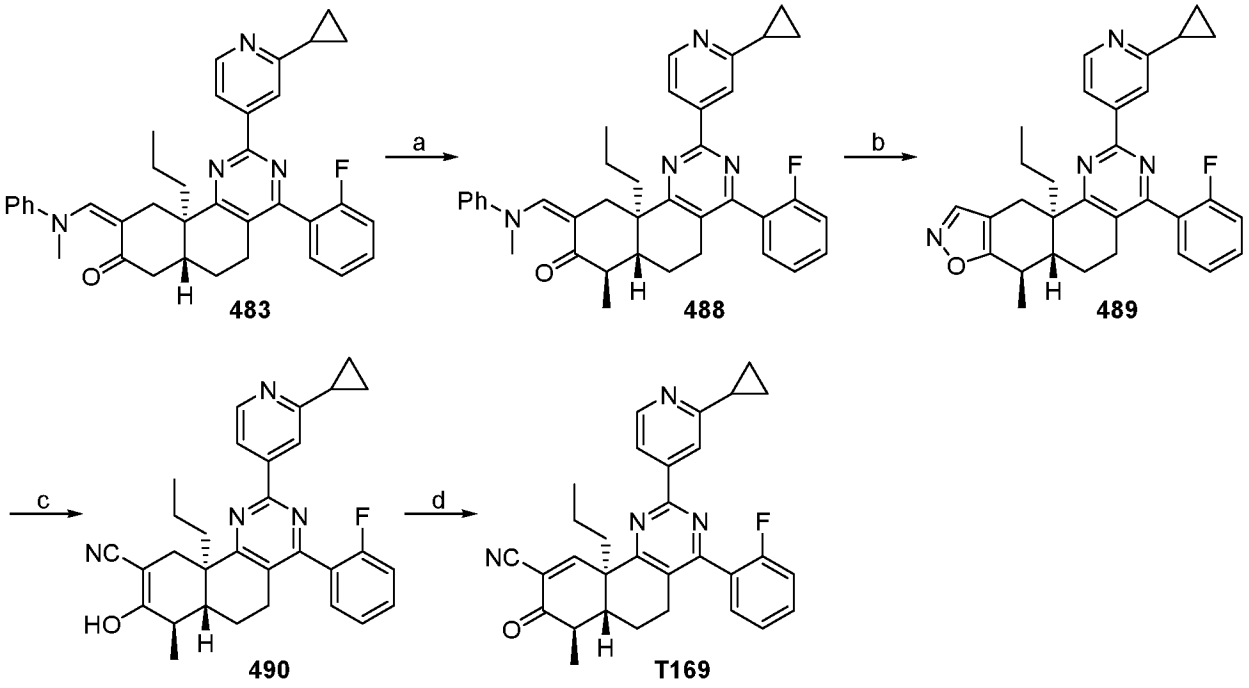
Реагенты и условия: a) i) 2-циклопропилизоникотинамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, водн. 12 N HCl, 50 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 103.



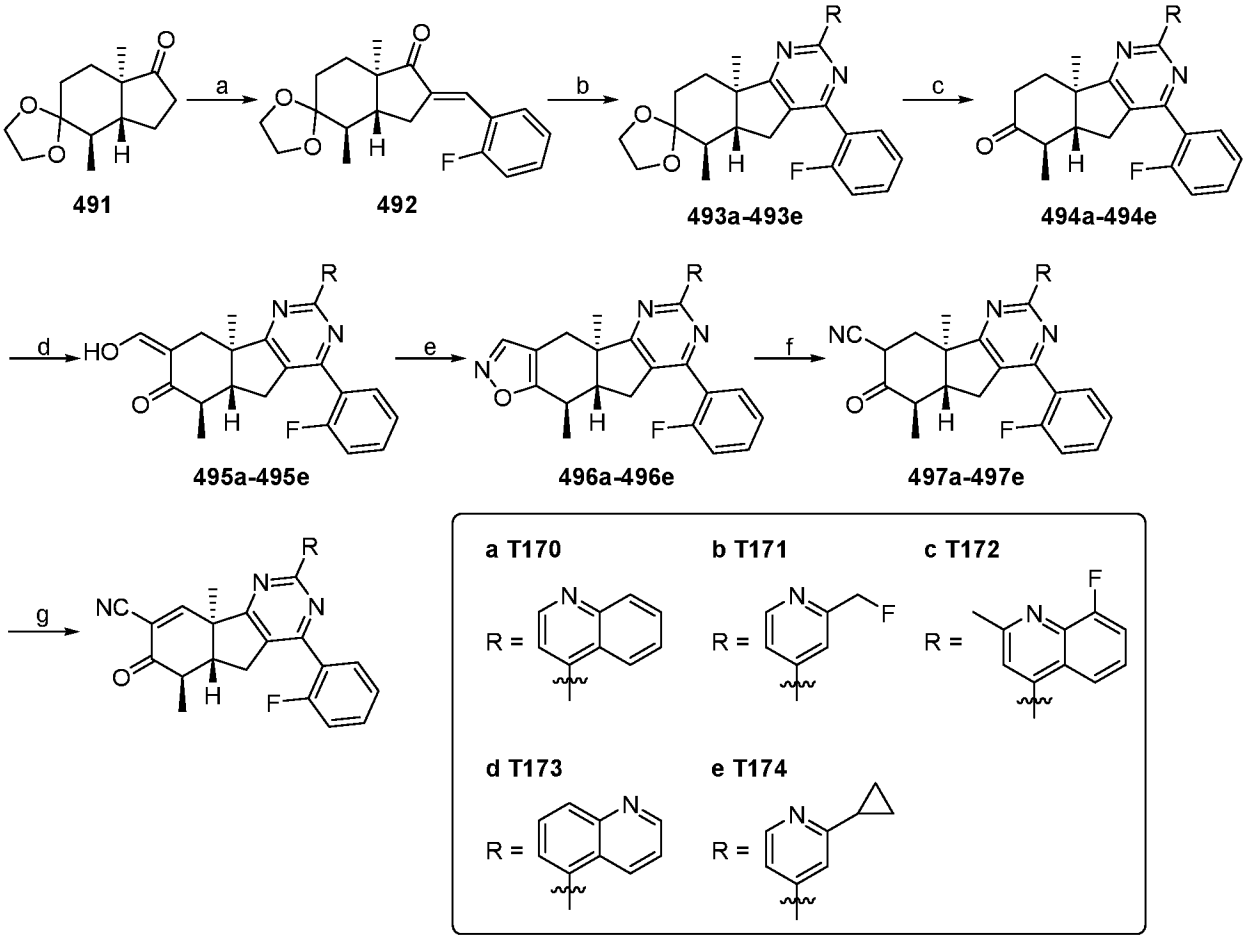
Реагенты и условия: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; b) N-метиланилин, 3 Å молекулярные сита, *п*-TsOH, CH_2Cl_2, к. т.; c) i) LDA, циклогексан, ТГФ, 0 °C; ii) аллилбромид, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, 1N водн. HCl, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) 10% Pd/C, H_2 (1 атм.), EtOAc, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 104.



Реагенты и условия: a) i) LDA, циклогексан, ТГФ, 0 °C; ii) MeI, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 1 N водн. HCl, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

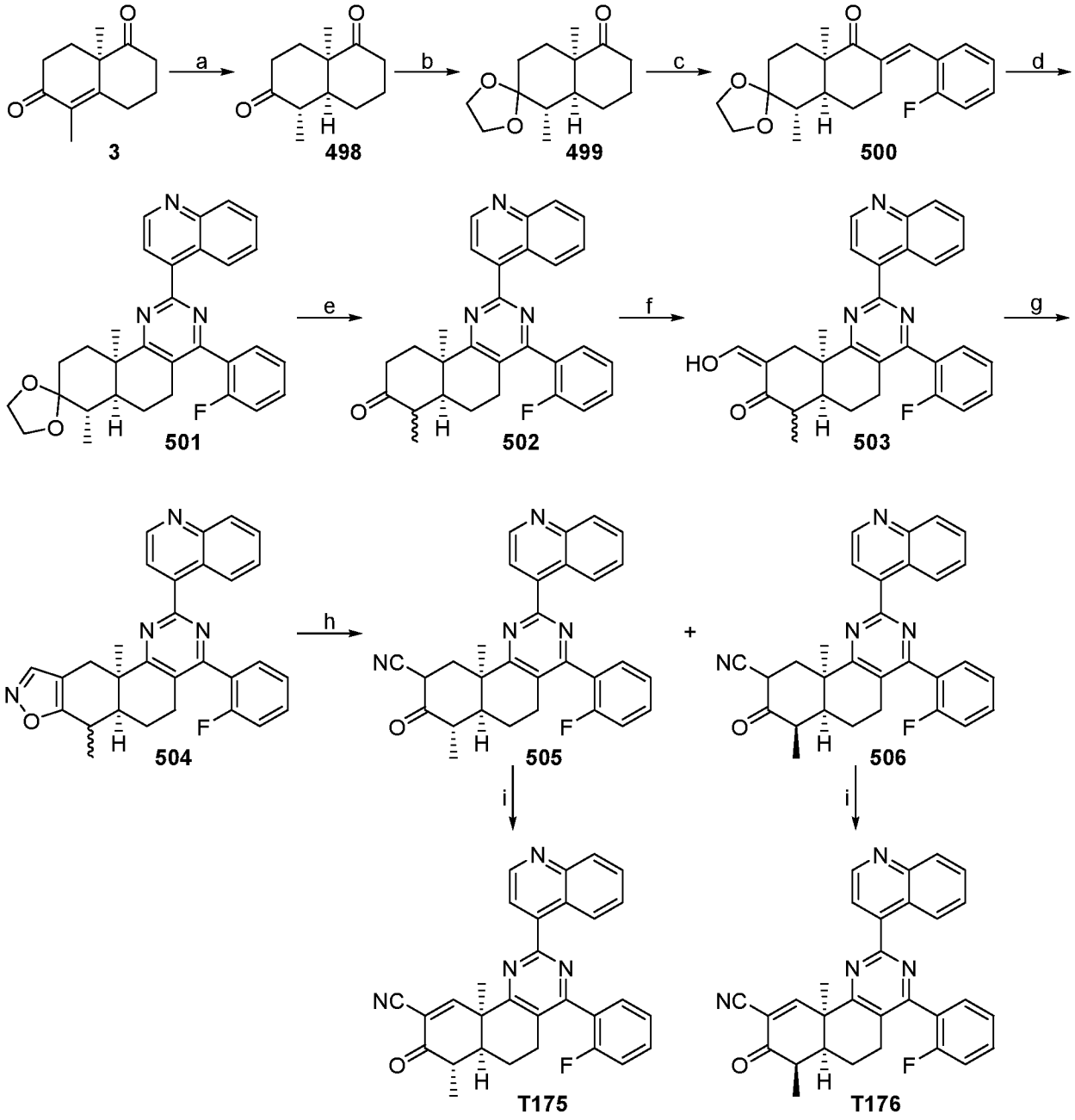
Схема 105.



Реагенты и условия: a) 2-F-бензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, к.

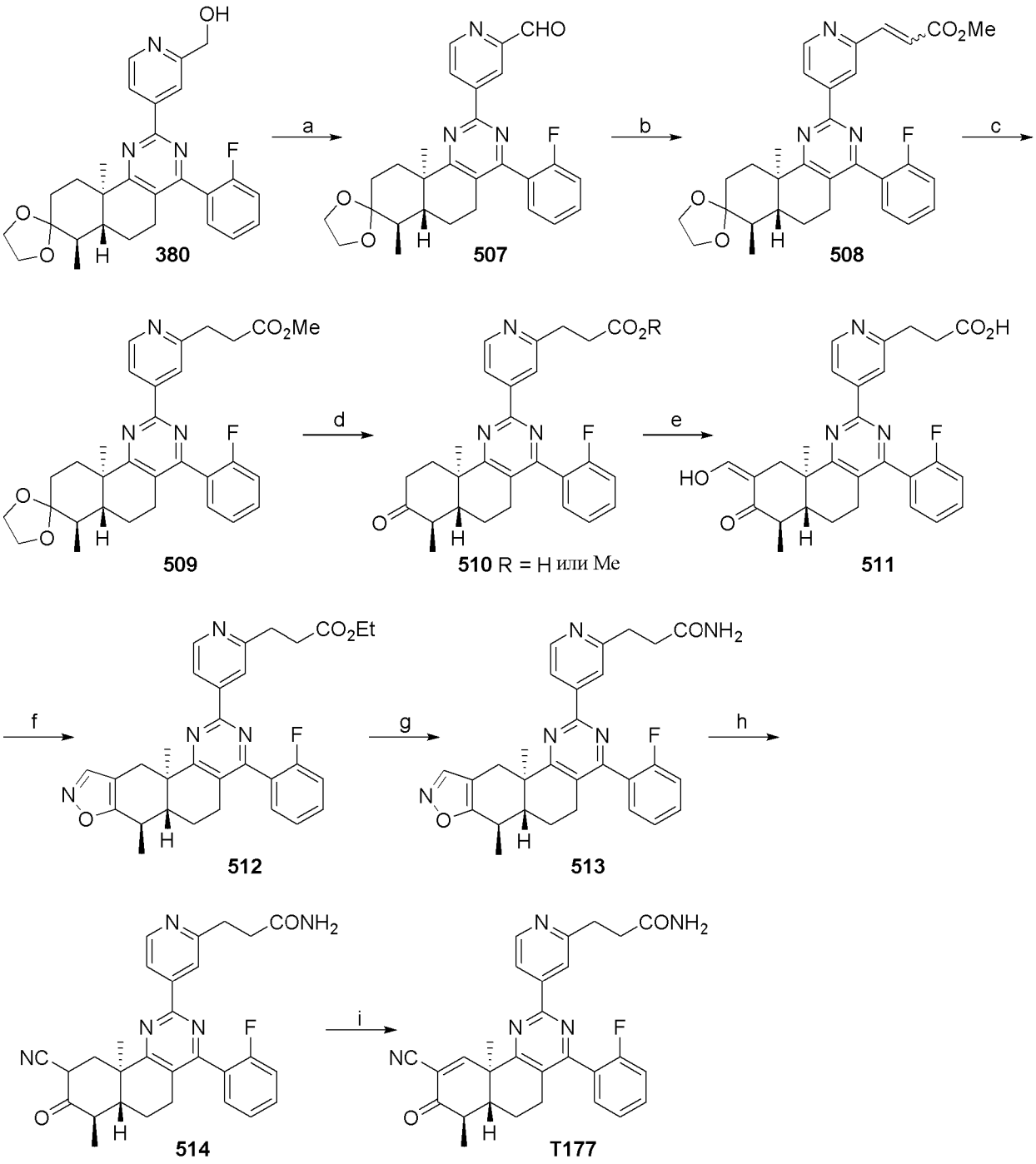
т.; b) i) амидин HCl, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N водн. HCl, EtOH, 55 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 106.



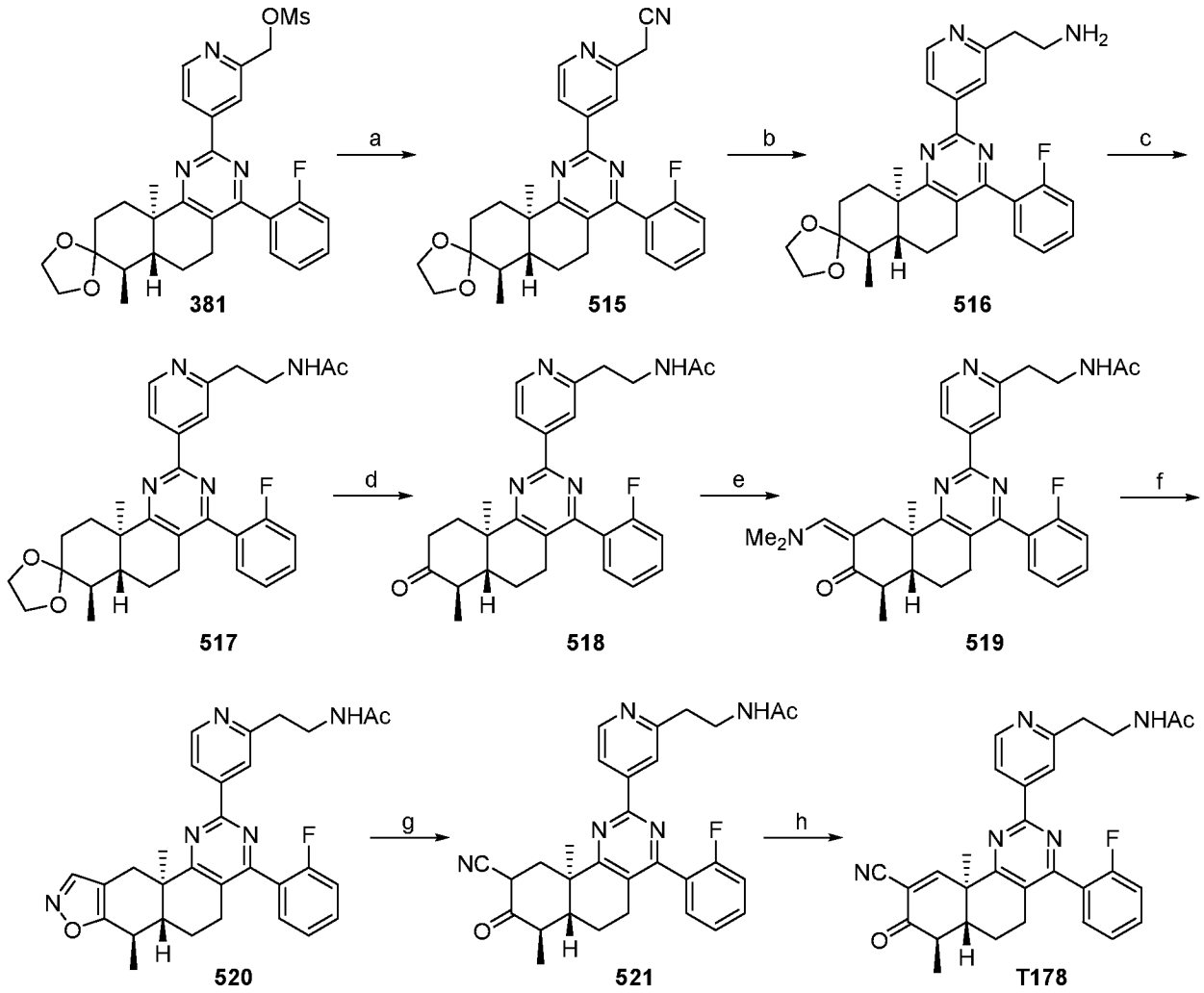
Реагенты и условия: a) H_2 (1 атм.), 5% Pd/C, 95% водн. EtOH, к. т.; b) 2-этил-2-метил-1,3-диоксолан, *п*-TsOH, этиленгликоль, 15 °C; c) 2-F-бензальдегид, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; d) i) амидин HCl, K_2CO_3, EtOH, обратный холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; e) водн. HCl, ТГФ, к. т.; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; g) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N водн. HCl, EtOH, 55 °C; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) пиридин, 60 °C.

Схема 107.



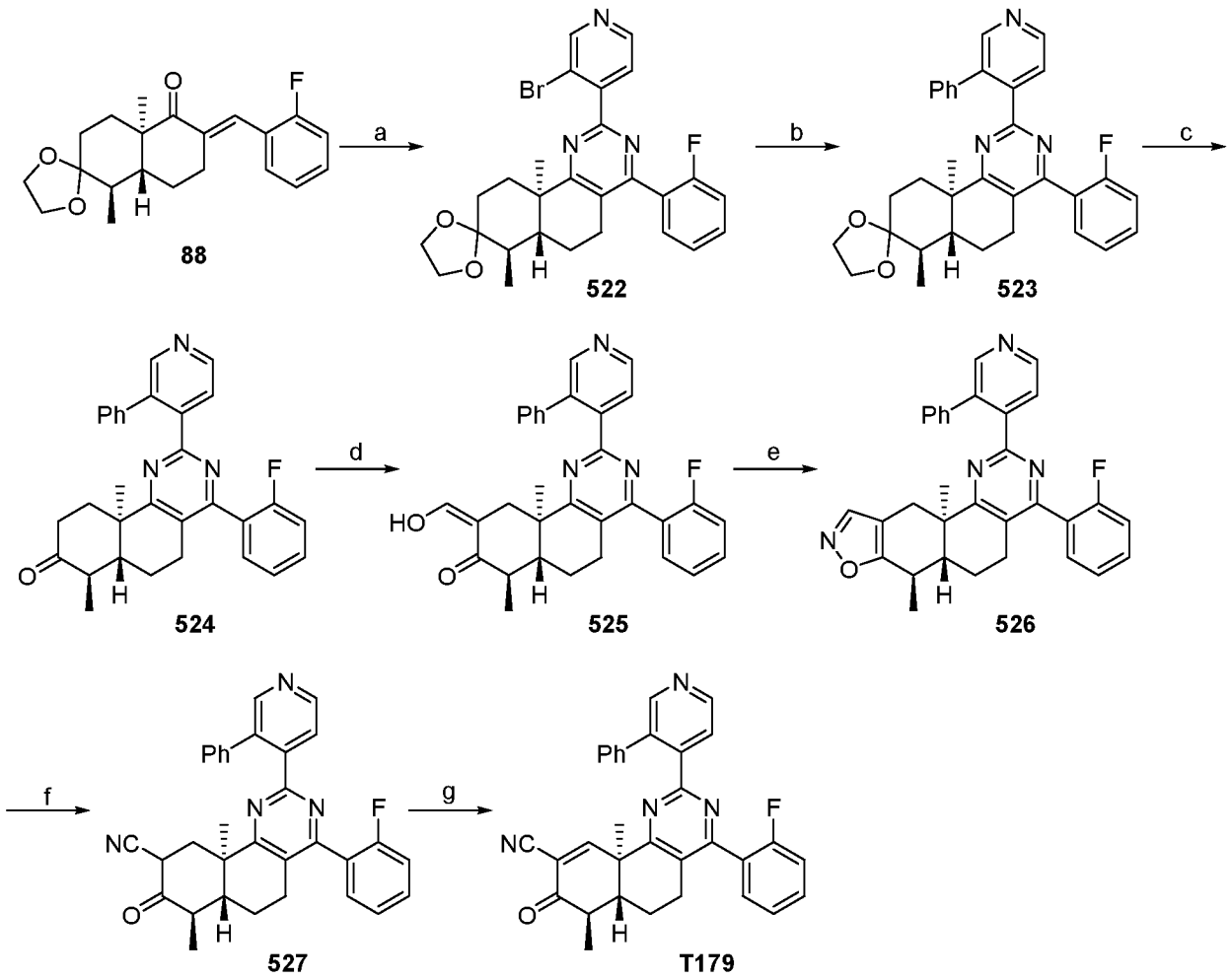
Реагенты и условия: a) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) метил (трифенилфосфоранилиден)ацетат, бензол, к. т.; c) H_2 (1 атм.), 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; d) 3 N водн. HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOEt, EtOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; g) NH_4Cl, $AlMe_3$, толуол, 0 °C до к. т.; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) пиридин, 60 °C.

Схема 108.



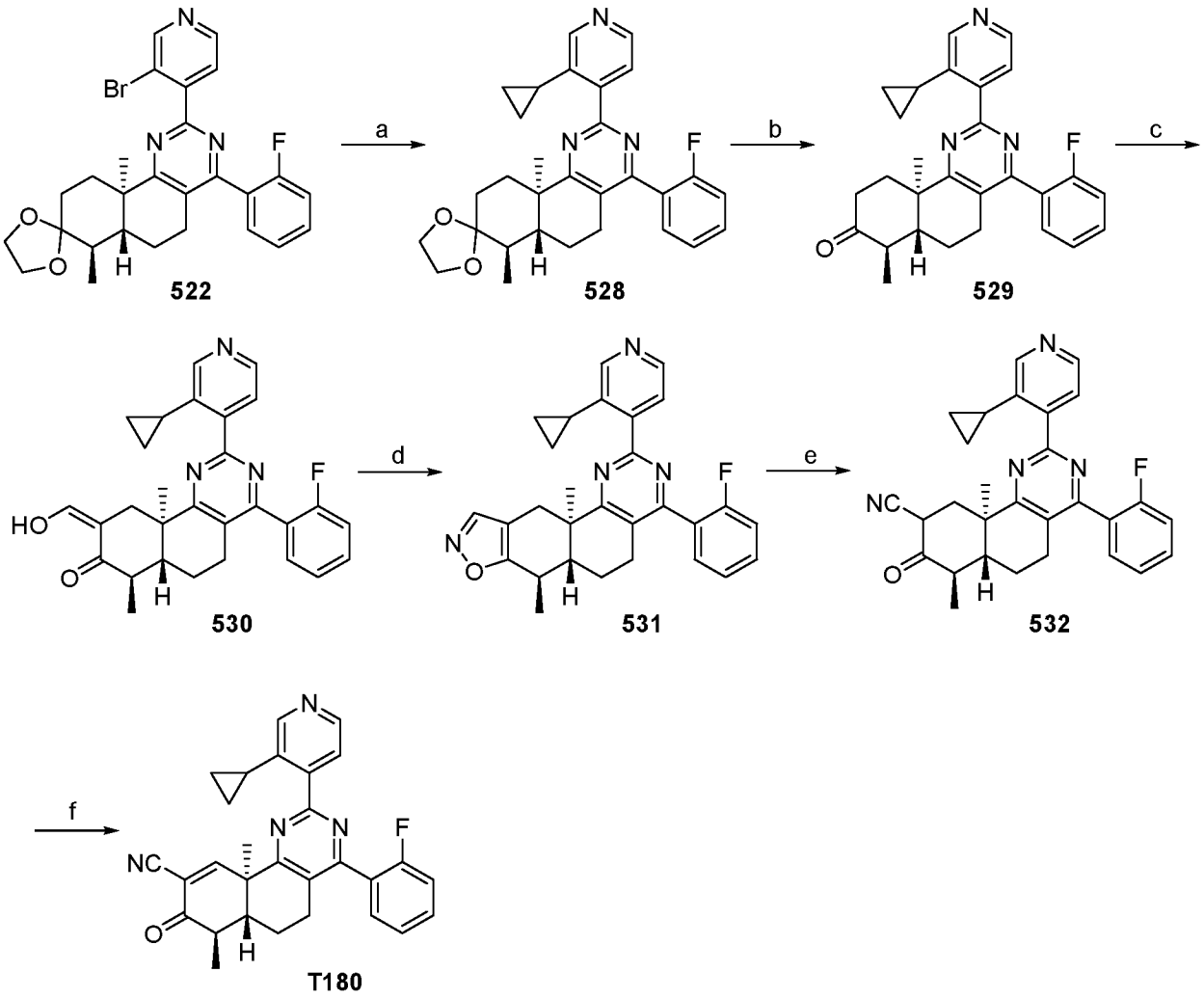
Реагенты и условия: a) KCN, 18-краун-6, MeCN, 50 °C; b) H_2 (1 атм.), никель Ренея W2, MeOH, к. т.; c) NaOAc, Ac_2O, к. т.; d) 3 N водн. HCl, ТГФ, к. т.; e) N,N-диметилформамида диметилацетал, 100 °C; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) пиридин, 60 °C.

Схема 109.



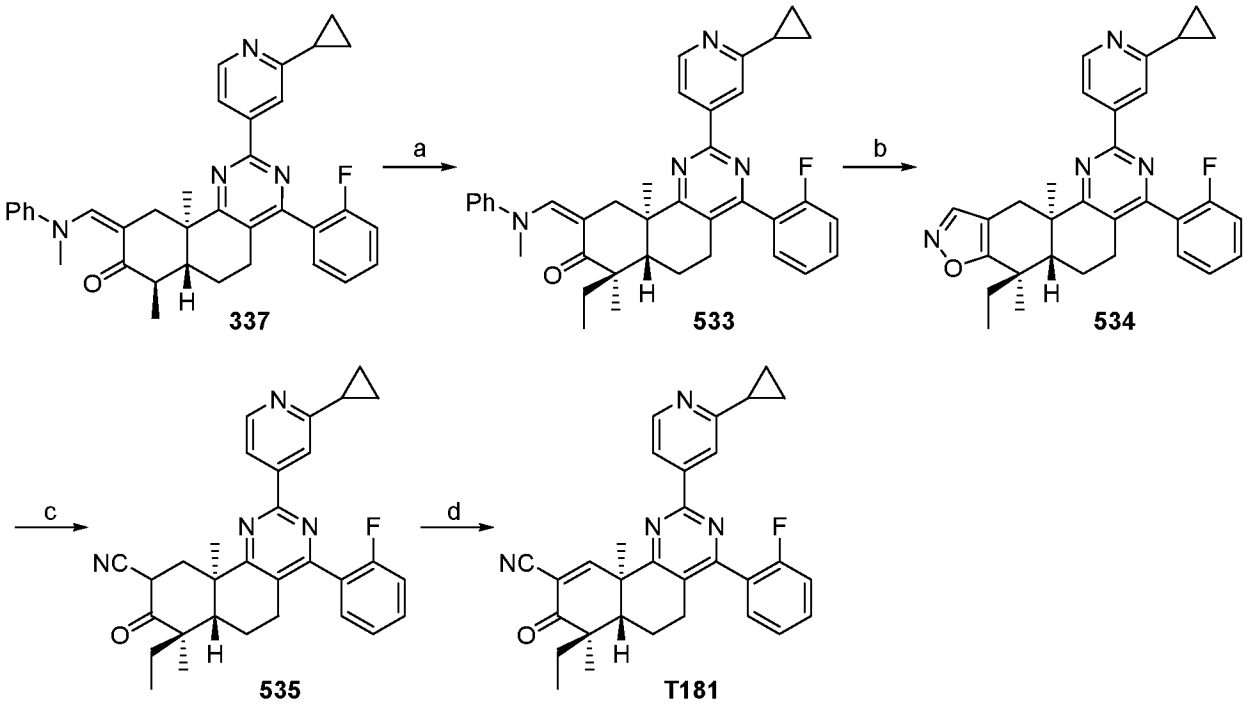
Реагенты и условия: a) i) 3-бромизоникотинамида гидрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т. до 80 °C; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 110.



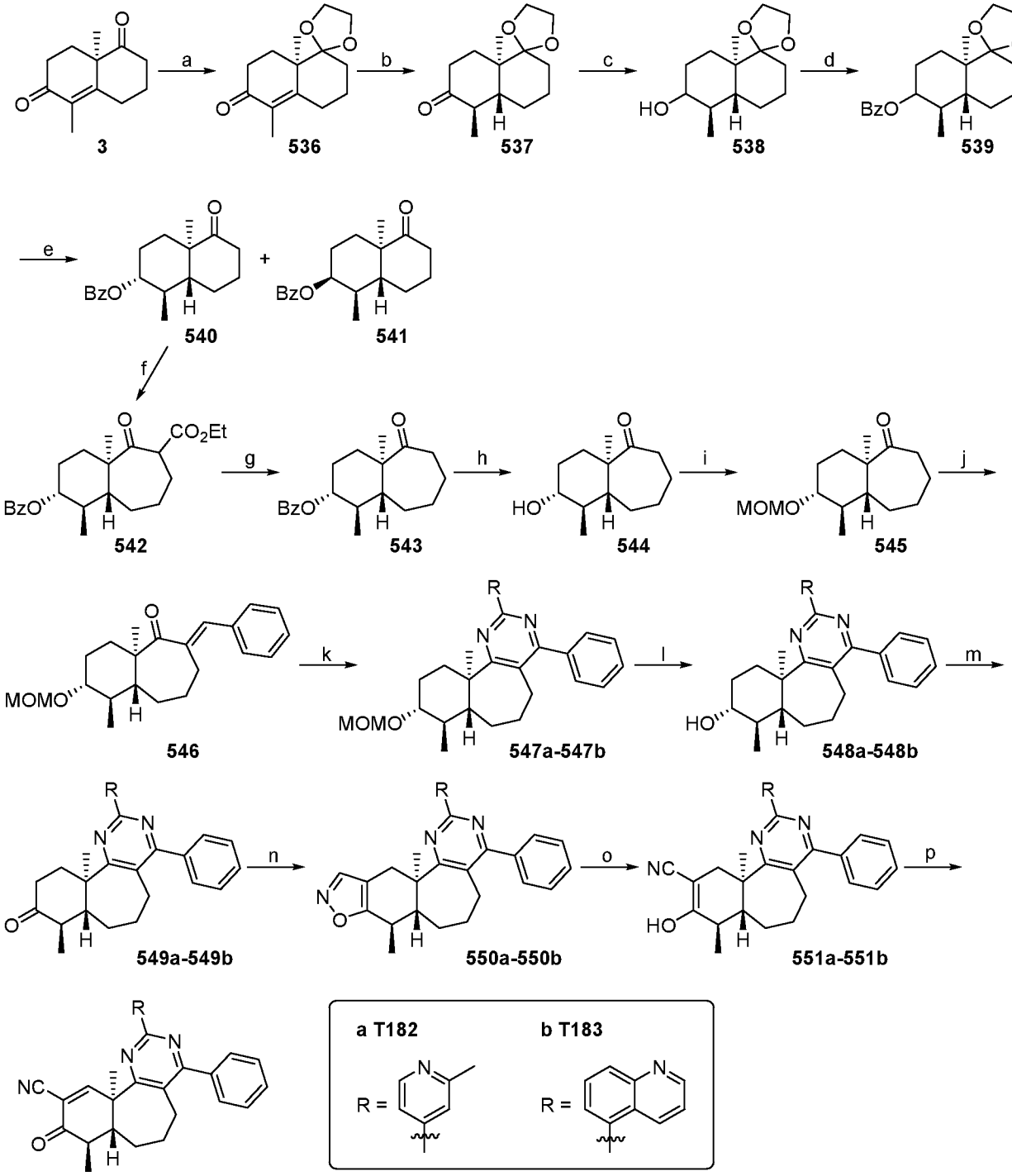
Реагенты и условия: a) кальция циклопропилтрифторборат, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, RuPhos, толуол, вода, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 60 °C.

Схема 111.



Реагенты и условия: a) *t*-BuOK, EtI, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, 1 N водн. HCl, EtOH, 60 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, ДМФ, 55 °C.

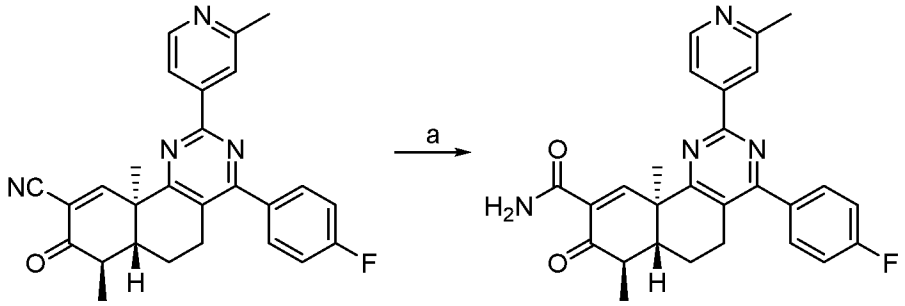
Схема 112.



Реагенты и условия: a) этиленгликоль, *п*-TsOH·H_2O, 15 °C; b) Li, NH_3 (жид.), H_2O, ТГФ, −78 °C до −30 °C; c) $LiAlH_4$, Et_2O, −78 °C; d) PhCOCl, пиридин, CH_2Cl_2, 15 °C; e) 3 N водн. HCl, EtOH, 20 °C; f) этилдиазоацетат, BF_3·OEt_2, Et_2O, 0 °C до 25 °C; g) LiI, H_2O, 2,4,6-коллидин, 150 °C; h) 2 M водн. NaOH, EtOH, 15 °C; i) MOMCl, (*i*-Pr)$_2$EtN, CH_2Cl_2, к. т.; j) PhCHO, *t*-BuOK, *t*-BuOH, обратный холодильник; k) 2-метилизоникотинамид гидрохлорид, *t*-BuOK, 1,4-диоксан, 200 °C, микроволновый излучатель; l) 12 N водн. HCl, ТГФ, H_2O, к. т.; m) периодинан Десса-Мартина, CH_2Cl_2,

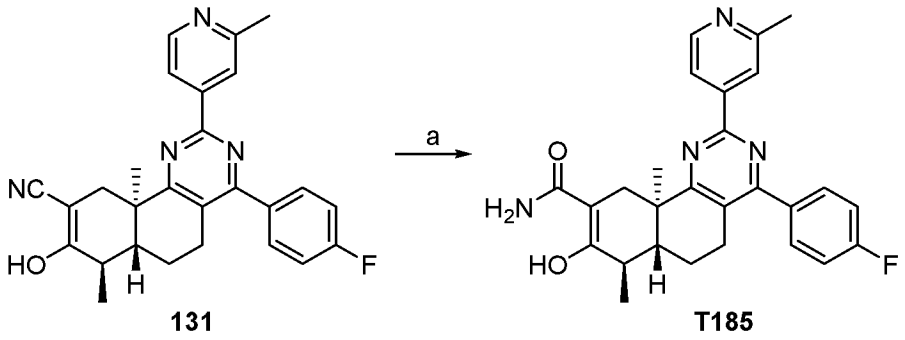
к. т.; n) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 12 N водн. HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; o) NaOMe, MeOH, 55 °C; p) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) пиридин, 55 °C.

Схема 113.



Реагенты и условия: a) гидрид(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, обратный холодильник.

Схема 114.



Реагенты и условия: a) гидрид(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, обратный холодильник.

ii. Характеристики

I. Общая информация

Если не указано иное, коммерческие реагенты использовали в том виде, в котором они были получены, и все реакции проводили в атмосфере азота. Если не указано иное, карбоксимидамиды получали из соответствующих нитрилов или сложных эфиров карбоновых кислот с использованием описанной в литературе процедуры (Garigipati, 1990). Все растворители были класса ВЭЖХ или ACS. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на спектрометре *Varian Inova*- 400 при рабочих частотах 400 МГц (^{1}H ЯМР) или 100 МГц (^{13}C ЯМР). Химические сдвиги (δ) приведены в м. д. относительно остаточного растворителя (обычно хлороформа δ 7,26 м.д. для ^{1}H ЯМР) и констант связи (*J*) в Гц. Кратность отмечается следующими обозначениями: «с» для синглета, «д» для

дублета, «т» для триплета, «к» для квадруплета и «м» для мультиплета. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters Micromass ZQ или Agilent 6120.

II. Характеристика соединения

Соединение 2. Соединение **1** (750,00 г, 5,95 моль) растворяли в MeCN (8 л). Этилвинилкетон (625,15 г, 7,43 моль) и уинолонемин (962,57 г, 9,51 моль) добавляли по каплям при 10 °C. Смесь перемешивали в течение примерно 4 ч, в течение которых температуру поддерживали ниже 25 °C. ТСХ (силикагель, петролейный эфир/EtOAc=3/1) показывает, что исходный материал полностью израсходован. MeCN удаляли на роторном испарителе, а остаток разбавляли этилацетатом (8 л). Смесь промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (8 л) и солевым раствором (5 л). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeCN (1 л). Объединенный фильтрат концентрировали, получая соединение **2** (1,20 кг, выход 96%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=211,1 (M+1).

Соединение 3. Суспензию соединения **2** (425,00 г, 2,02 моль), R-фенилаланина (267,11 г, 1,62 моль), *(1S)*-(+)-камфорсульфоновой кислоты (281,72 г, 1,21 моль) в MeCN (2,1 л) нагревали при 50 °C в течение 24 часов, затем при 60 °C в течение 48 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (3 л) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (3 л). Органический экстракт промывали солевым раствором (3 л), осушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток фильтровали через слой силикагеля и элюировали с петролейным эфиром/EtOAc от 8/1 до 6/1. Фильтрат концентрировали, получая необработанное соединение **3** (388 г, количественный выход).

Необработанное соединение **3** (1,55 кг, 8,06 моль) растворяли в MTBE (1,55 л). Смесь охлаждали до 0 °C и затравляли очищенным соединением **3**. Смесь хранили при 0 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до −10 °C и выдерживали при одинаковой температуре в течение 24 ч. Осадки собирали фильтрованием и промывали холодным MTBE (300 мл), получая соединение **3** (792 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=193,1 (M+1).

Соединение 4. Соединение **3** (200,00 г, 1,04 моль) растворяли в EtOH (2,80 л) и охлаждали до −5 °C (внутренняя температура). Боргидрид натрия (11,02 г, 291,30 ммоль) добавляли порциями в течение 30 минут. Смесь перемешивали в течение 2 часов, в течение которых температуру внутренней реакции поддерживали ниже

0 °C. ТСХ (силикагель, петролейный эфир/EtOAc=1/1) показала, что исходный материал полностью израсходован. Уксусную кислоту (96 мл, 1,68 моль) добавляли по каплям. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе. Добавляли EtOAc (1,5 л) и смесь охлаждали до 0 °C. Водн. NaOH [полученный из NaOH (80 г, 2 моль) и ледяную воду (1 л)] добавляли для доведения pH до ~ 8. Водный слой экстрагировали с EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали через слой силикагеля и концентрировали *in vacuo* с получением соединения **4** (204,20 г, количественный выход) в виде вязкой бесцветной маслянистой жидкости, которую использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. *m/z*=195,1 (M+1).

Соединение 5. К раствору соединения **4** (204,20 г,≤1,04 моль) в EtOAc (2,00 л) добавляли 5% палладий на сульфате бария (25,00 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 96 часов. Катализатор отфильтровывали и промывали EtOAc (500 мл). Объединенный фильтрат и промывку концентрировали, получая соединение **5** (207 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 6. Раствор соединения **5** (207,00 г,≤1,04 моль) в EtOH (2,00 л) обрабатывали водн. 3 N HCl (738,4 мл, 2,22 моль) при 20 °C. Смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Раствор разбавляли EtOAc (2,5 л) и промывали соляным раствором(2 × 1 л). Органический экстракт концентрировали и остаток фильтровали через слой силикагеля (элюируя со смесью петролейного эфира/EtOAc от 10/1 до 8/1), получая неочищенный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (203,25 г). Твердое вещество растворяли в MTBE (1,22 л) при 40 °C и добавляли *н*- пентан (1,22 мл). Раствор охлаждали до комнатной температуры, затравляли очищенным соединением **6** и выдерживали при -20 °C в течение 16 часов. Осадки собирали фильтрованием, промывали холодной (-20 °C) смесью MTBE и *н*-пентана (1/1, 100 мл) и сушили в вакууме с получением соединения **6** (98 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=197,2 (M+1).

Соединение 7. К раствору соединения **6** (118,00 г, 601,15 ммоль) в толуоле (2,60 л) последовательно добавляли *п-толуол*сульфонат пиридиния (15,11 г, 60,13 ммоль) и этиленгликоль

(373,13 г, 6,01 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение 3 часов. ТСХ (силикагель, петролейный эфир/EtOAc=3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой (2 × 1 л). Водные смывки экстрагировали толуолом (2 × 1 л). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **7** (158,00 г, количественный выход) в виде стеклообразного твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. *m/z*=241,1 (M+1).

Соединение 8. Додекагидрат двухосновного фосфата натрия (18,5 г, 51,66 ммоль) и уинолон вольфрамата натрия (4,26 г, 12,90 ммоль) растворяли в водн. 30% H_2O_2 (175,49 г, 1,55 моль) с получением желтого раствора. Раствор добавляли по каплям к раствору соединения **7** (311,00 г, 1,29 моль) в *N*, *N*-диметилацетамиде (2,60 л) при 60 °C в течение 15 минут. Смесь нагревали при 90 °C в течение 3 часов. ТСХ (силикагель, петролейный эфир/EtOAc=3: 1) показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (5 л). Смесь промывали водн. 10% Na_2SO_3 (2,5 л) и водой (4 × 2 л) последовательно. Водные смывки экстрагировали EtOAc (2 × 1 л). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в гептане (880 мл) при 40 °C. Раствор охлаждали при 4 °C в течение 1 часа, затравляли очищенным соединением **8** и затем выдерживали при -20 °C в течение 20 часов. Осадки собирали фильтрованием, промывали холодными (-20 °C) гептанами (300 мл) и сушили in vacuo, получая соединение **8** (198,2 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=239,2 (M+1).

Соединение 9. К перемешиваемому раствору соединения **8** (10 г, 42,0 ммоль) в ТГФ (63 мл) добавляли диметилкарбонат (35,3 мл, 419,3 ммоль) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 5,1 г, 127,5 ммоль) последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и охлаждали до 0 °C. Реакцию гасили добавлением по каплям водн. насыщ. KH_2PO_4, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% ацетоном в гексанах), получая соединение **9** (11,1 г, выход 89%) в виде

белого твердого вещества. *m/z*=297 (M+1).

Соединение 10 Соединение **9** (5,47 г, 18,47 ммоль) растворяли в EtOH (65 мл). Добавляли тиомочевину (14 г, 183,9 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (2,1 г, 18,71 ммоль). После нагревания с обратным холодильником в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали, смешивали с водой (50 мл) и нейтрализовали водн. 3 N HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом, получая соединение **10** (5,95 г, количественный выход) в виде грязно- белого твердого вещества. *m/z*=323 (M+1).

Соединение 11 Соединение **10** (5,95 г, 18,47 ммоль) в хлоруксусной кислоте (17,5 г, 185,2 ммоль) нагревали при 75 °C в течение 1 часа. Добавляли воду (15 мл) и смесь нагревали при 100 °C в течение 4 часов. Добавляли водн. конц. HCl (1,5 мл, 18 ммоль). Смесь нагревали при 100 °C в течение еще 16 ч, охлаждали и разбавляли ледяной водой (50 мл). Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме, получая соединение **11** (4,8 г, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=263 (M+1).

Соединение 12 Соединение **11** (4,8 г, 18,30 ммоль) растворяли в $POCl_3$ (25 мл). Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,6 г, 20,12 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч, охлаждали и выливали на лед. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом, получая соединение **12** (2,3 г, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества. *m/z*=299 (M+1).

Соединение 13. К раствору соединения **12** (100 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (3,3 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,10 мл, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 1 N HCl (0,5 мл, 0,5 ммоль) добавляли и смесь концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водой, и органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **13** (82 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=295 (M+1).

Соединение 14a Смесь соединения **13** (150 мг, 0,509 ммоль), 2-метоксипиридин-4-бороновой кислоты (111 мг, 0,726 ммоль), трифенилфосфина (50,8 мг, 0,194 ммоль), фосфата калия (324 мг, 1,528 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,1 мл) и ДМФ (4,2 мл)

продували N_2 в течение 30 минут. Добавляли ацетат палладия (II) (22,9 мг, 0,102 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 95 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **14a** (136 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=368 (M+1).

Соединение 15a К перемешиваемому раствору соединения **14a** (130 мг, 0,354 ммоль) в этилформиате (3 мл, 37,3 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,81 мл, 3,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и распределяли между водн. KH_2PO_4 и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в EtOH (3 мл) и воде (0,3 мл) и обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (32 мг, 0,46 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **15a** (95 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=393 (M+1).

Соединение 16a К раствору соединения **15a** (86,9 мг, 0,221 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,3 мл, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между водн. KH_2PO_4 и EtOAc, и органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **16a** (58 мг, выход 67%) в виде твердого вещества. *m/z*=393 (M+1).

T2 К раствору соединения **16a** (56 мг, 0,143 ммоль) в бензоле (14 мл) добавляли DDQ (42 мг, 0,186 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T2** (28 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,89 (дд, J=6,7, 18,7 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,78 (м,

1H), 1,46 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=391 (M+1).

Соединение 14b Смесь соединения **13** (150 мг, 0,509 ммоль), сложного эфира пинакола 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты (168 мг, 0,767 ммоль), трифенилфосфина (50,8 мг, 0,194 ммоль), фосфата калия (324 мг, 1,53 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,1 мл) и ДМФ (4,2 мл) продували азотом в течение 30 минут. Добавляли ацетат палладия (II) (22,9 мг, 0,102 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 95 °C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **14b** (140 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=352 (M+1).

Соединение 15b К перемешиваемому раствору соединения **14b** (130 мг, 0,370 ммоль) в этилформиате (3 мл, 37,3 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,85 мл, 3,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и распределяли между водн. KH_2PO_4 и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в EtOH (4 мл) и воде (0,4 мл) и обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (33,5 мг, 0,482 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **15b** (98 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=377 (M+1).

Соединение 16b К раствору соединения **15b** (90 мг, 0,239 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,33 мл, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между водн. KH_2PO_4 и EtOAc, и органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **16b** (66 мг, выход 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *m/z*=377 (M+1).

Соединение T3 К раствору соединения **16b** (60 мг, 0,159 ммоль) в бензоле (14 мл) прибавили DDQ (47 мг, 0,207 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T3** (22 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,89 (дд, J=6,7, 18,8 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,61 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=375 (M+1).

Соединение 14c Соединение **13** (50 мг, 0,17 ммоль), 3-пиколин-4-бороновую кислоту (35 мг, 0,26 ммоль), трифенилфосфин (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калия (108 мг, 0,51 ммоль) и ацетат палладия (7,6 мг, 0,034 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1,4 мл) и ДМФ (0,7 мл) в микроволновом флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **14c** (58 мг, выход 97%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=352 (M+1).

Соединение 15c К перемешиваемому раствору соединения **14c** (80 мг, 0,23 ммоль) в этилформиате (0,55 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,78 мл, 3,38 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,57 мл, 3,42 ммоль), EtOH (2,3 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (24 мг, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **15c** (63 мг, выход 74%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=377 (M+1).

Соединение 16c Соединение **15c** (55 мг, 0,15 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 50 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% KH_2PO_4. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая

соединение **16c** (48 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=377 (M+1).

T4 Соединение **16c** (38 мг, 0,10 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и бензоле (1 мл). Добавляли DDQ (25 мг, 0,11 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **T4** (22 мг, выход 58%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 8,60 (м, 2H), 7,91 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,90 (дд, J=6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=375 (M+1).

Соединение 14d Соединение **13** (150 мг, 0,51 ммоль), пиридин-4-бороновую кислота (93 мг, 0,76 ммоль), трифенилфосфин (51 мг, 0,19 ммоль), фосфат калия (324 мг, 1,52 ммоль) и ацетат палладия (22 мг, 0,10 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2,1 мл) и ДМФ (1,1 мл) в микроволновом флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **14d** (155 мг, выход 90%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=338 (M+1).

Соединение 15d К перемешиваемому раствору соединения **14d** (90 мг, 0,27 ммоль) в этилформиате (0,64 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,93 мл, 4,03 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль), EtOH (2,5 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (28 мг, 0,40 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **15d** (63 мг, выход 65%). *m/z*=363 (M+1).

Соединение 16d Соединение **15d** (63 мг, 0,17 ммоль)

растворяли в MeOH (1,7 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 60 µл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% KH_2PO_4. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **16d** (68 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=363 (M+1).

T5 Соединение **16d** (60 мг, 0,17 ммоль) растворяли в бензоле (3,3 мл). Добавляли DDQ (41 мг, 0,18 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 40 мин. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **T5** (30 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,79 (м, 2H), 8,30 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 2,90 (дд, J=5,9, 19,1 Гц, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,77 (дк, J=6,8, 13,5 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=361 (M+1).

Соединение 14e Соединение **13** (50 мг, 0,17 ммоль), 2-фторпиридин-4-бороновую кислоту (36 мг, 0,26 ммоль), трифенилфосфин (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калия (108 мг, 0,51 ммоль) и ацетат палладия (8 мг 0,036 ммоль) взвешивали во флаконе и хранили в вакууме. Добавляли 1,2-диметоксиэтан (0,73 мл) и ДМФ (0,37 мл) (продутые азотом в течение 5 минут). Флакон заполняли азотом и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 100 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% EtOAc в гексанах), получая соединение **14e** (58 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=356 (M+1).

Соединение 15e К перемешиваемому раствору соединения **14e** (53 мг, 0,15 ммоль) в этилформиате (0,36 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,52 мл, 2,25 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,37 мл, 2,22 ммоль), EtOH (1,5 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (16

мг, 0,23 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **15e** (37 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=381 (M+1).

Соединение 16e Соединение **15e** (37 мг, 0,097 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли карбонат калия (68 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и водн. 1 N HCl (1 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **16e** (32 мг, выход 86%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=381 (M+1).

T6 Соединение **16e** (27 мг, 0,071 ммоль) растворяли в бензоле (1,5 мл). Добавляли DDQ (18 мг, 0,079 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-15% ацетоном в гексане), получая соединение **T6** (8 мг, 30% выход) в виде желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (тд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 2,91 (дд, J=6,2, 18,9 Гц, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=379 (M+1).

Соединение 17. Соединение **13** (100 мг, 0,34 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (62 мг, 0,50 ммоль), трифенилфосфин (34 мг, 0,13 ммоль), фосфат калия (216 мг, 1,02 ммоль) и ацетат палладия (15 мг, 0,067 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1,4 мл) и ДМФ (0,7 мл) в микроволновом флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, получая соединение **17** (106 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=338 (M+1).

Соединение 18. К раствору соединения **17** (95 мг, 0,28 ммоль)

в ТГФ (1,4 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1 М в ТГФ, 0,42 мл, 0,42 ммоль) при –78 °С. После перемешивания смеси при –78 °С в течение 10 минут добавляли фенилселенилхлорид (82 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1,4 мл). Смесь перемешивали при –78 °С в течение дополнительных 1,5 ч. Добавляли водн. насыщ. NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением частично очищенного продукта. Полученный остаток растворяли в EtOAc (4 мл) и ТГФ (1,2 мл). Перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,14 мл, 1,37 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли водн. 10% Na_2SO_3. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением соединения **18** (46 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. m/z=336 (M+1).

Соединение 19. Раствор соединения **18** (36 мг, 0,11 ммоль) и иода (27 мг, 0, 11 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревали при 80 °С в течение 16 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% Na_2SO_3, водн. 1 N HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–40% EtOAc в гексанах), получая соединение **19** (23 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1).

T7 Смесь соединения **19** (21 мг, 0,046 ммоль), цианида цинка (17 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) продували азотом в течение 2 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (6 мг, 0,005 ммоль). Продувку азотом продолжали в течение еще 2 минут. Реакционную смесь нагревали до 80 °С в атмосфере азота в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–30% ацетона в гексане, с получением соединения **T7** (2,1 мг, выход 13%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,72 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,88 (дд, J=6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=361 (M+1).

Соединение 20. Соединение **13** (60 мг, 0,20 ммоль), 4-

пиридинамин (38 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (100 мг, 0,31 ммоль), ксантфос (8 мг, 0,014 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (4 мг, 0,004 ммоль) взвешивали во флаконе. Флакон был запечатан и содержался под вакуумом. Добавляли 1,4-диоксан (1 мл, продували азотом в течение 10 минут). Флакон наполняли азотом, нагревали при 100 °C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ацетон. Смесь фильтровали через слой силикагеля и элюировали ацетоном. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% ацетона в гексанах), получая соединение **20** (70 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=353 (M+1).

Соединение 21. К перемешиваемому раствору соединения **20** (60 мг, 0,17 ммоль) в этилформиате (0,41 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,58 мл, 2,51 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,42 мл, 2,52 ммоль), EtOH (2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (18 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение дополнительных 2,5 ч. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% ацетона в гексане), получая соединение **21** (52 мг, выход 81%). *m/z*=378 (M+1).

Соединение 22. Соединение **21** (45 мг, 0,12 ммоль) растворяли в MeOH (1,2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 42 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% NaH_2PO_4. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **22** в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=378 (M+1).

T8 Соединение **22** (все вышеуказанное) растворяли в бензоле (2,4 мл). Добавляли DDQ (30 мг, 0,13 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 40 мин. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенный органический

экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% ацетона в CH_2Cl_2), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **T8** (11 мг, 25% выход из соединения **21**) в виде желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,15 (уш. с. 1H), 4,04 (с, 3H), 2,77 (ддд, J=1,2, 7,3, 17,8 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H); *м/z*=376,2 (M+1).

Соединение 23. К перемешиваемому раствору соединения **13** (117 мг, 0,40 ммоль) в этилформиате (0,96 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,92 мл, 3,98 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (42 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч. Растворитель удаляли. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% EtOAc в гексанах), получая соединение **23** (93 мг, выход 73%). m/z=320 (M+1).

Соединение 25. Соединение **23** (50 мг, 0,16 ммоль), уинолон-4-бороновую кислоту (45 мг, 0,26 ммоль), трифенилфосфин (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калия (108 мг, 0,51 ммоль) и ацетат палладия (7,6 мг, 0,034) ммоль взвешивали во флаконе и хранили в вакууме. Добавляли 1,2-диметоксиэтан (0,7 мл) и ДМФ (0,35 мл) (продутые азотом в течение 5 минут). Флакон заполняли азотом и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% ацетоном в CH_2Cl_2), чтобы получить смесь соединений **24** и **25** (15 мг, выход 23%) в виде стеклообразного твердого вещества. Смесь растворяли в MeOH (0,72 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 13 мкл, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в

течение 1,5 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% KH_2PO_4. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **25**. *m/z*=413 (M+1).

T9 Соединение **25** (все вышеуказанное) растворяли в бензоле (0,7 мл). Добавляли DDQ (9 мг, 0,040 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 20 мин. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% ацетоном в CH_2Cl_2), получая соединение **T9** (6 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,77 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,95 (дд, J=6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H); m/z=411 (M+1).

Соединение 26. Соединение **13** (100 мг, 0,34 ммоль), карбонат цезия (333 мг, 1,02 ммоль), *трет*-бутил-N-[2-(трифторборадуил)этил] карбамат калия (85 мг, 0,34 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (14 мг, 0,019 ммоль) взвешивали во флаконе. Флакон содержали под вакуумом. Добавляли толуол (3 мл) и воду (0,5 мл) (оба растворителя продували азотом в течение 5 минут). Флакон наполняли азотом, нагревали при 100 °C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **26** (105 мг, 77% выход). *m/z*=404 (M+1).

Соединения 27 и 28 К перемешиваемому раствору соединения **26** (105 мг, 0,26 ммоль) в этилформиате (0,63 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,90 мл, 3,90 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,65 мл, 3,90 ммоль), EtOH (2,6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (28 мг, 0,40 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение дополнительных 2 ч. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь

экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **27** (28 мг, выход 25%) и соединение **28** (42 мг, выход 45%) в виде белого пенистого твердого вещества. Соединение **27** *m/z*=429 (M+1). Соединение **28** *m/z*=357 (M+1).

Соединение 29. Соединение **27** (28 мг, 0,065 ммоль) растворяли в MeOH (0,65 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 23 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% NaH_2PO_4. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **29**, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. *m/z*=429 (M+1).

T10 Соединение **29** (все вышеуказанное) растворяли в толуоле (0,65 мл). Добавляли DDQ (17 мг, 0,075 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 50 мин. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-15% ацетона в гексанах), получая соединение **T10** (19 мг, выход 68% из соединения **27**) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (с, 1H), 5,17 (уш. с. 1H), 3,99 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 3,03 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J=6,7, 18,4 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=427 (M+1).

Соединение 30. Соединение 28 (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в MeOH (1,1 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 39 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водн. 10% NaH_2PO_4. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **30**, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. *m/z*=357 (M+1).

T11 Соединение **30** (все вышеуказанное) растворяли в толуоле (1,1 мл). Добавляли DDQ (28 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 40 мин. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **T11** (20 мг, 50% выход из соединения **28**) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. **T11** представляет собой смесь формамидных таутомеров в соотношении 3:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,80 (с), 8,79 (с), 3: 1, 1H], [8,19 (уш. с.), 8,09 (д, J=12,1 Гц), 3: 1, 1H], [6,15 (уш. с.), 6,00 (шир.с), 3: 1, 1H], 3,99 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,08 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,80 (дд, J=6,7, 18,4 Гц, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=355 (M+1).

T12 К раствору соединения **T10** (9 мг, 0,021 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,2 мл) добавляли ТФК (50 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2, обрабатывали Et_3N (2 капли) и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **T12** (10 мг, количественный выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,17 (уш. с. 2H), 3,95 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 3,22 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,78 (дд, J=6,5, 18,4 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=327 (M+1).

Соединение 31. К смеси 4-амидинопиридина гидрохлорида (318 мг, 2,02 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли карбонат калия (560 мг, 4,06 ммоль) и раствор соединения **9** (500 мг, 1,69 ммоль) в EtOH (4 мл) последовательно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали. Добавляли EtOAc (20 мл) и воду (2 мл). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 минут. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **31** (400 мг, выход 65%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=368 (M+1).

Соединение 32. К раствору соединения **31** (938 мг, 2,56 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (V) (2,36 мл, 25,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при

100 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ для доведения pH до 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% ацетона в гексанах), получая соединение **32** (618 мг, выход 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=342 (M+1).

Соединение 33. Смесь соединения **32** (618 мг, 1,81 ммоль), фенилбороновой кислоты (331 мг, 2,71 ммоль), карбоната натрия (575 мг, 5,42 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) и воды (5 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (265 мг, 0,36 ммоль). Смесь продували азотом в течение еще 5 минут, нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **33** (640 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=384 (M+1).

Соединение 34. К перемешиваемому раствору соединения **33** (3,01 г, 7,87 ммоль) в этилформиате (19 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 27 мл, 116,9 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (20 мл, 120 ммоль), EtOH (79 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (830 мг, 11,9 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 4 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **34** (2,62 г, выход 82%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=409 (M+1).

T13 Соединение **34** (2,617 г, 6,41 ммоль) растворяли в MeOH (32 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до к. т. Добавляли MTBE и водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт

сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **T13** (2,363 г, выход 90%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (м, 2H), 8,34 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 3,92 (дд, J=5,7, 13,8 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=5,7, 13,7 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,60 (кв, J=6,5, 12,9 Гц, 1H), 2,28 (т, J=13,8 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,90 (дт, J=2,7, 12,4 Гц, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 3H); *m/z*=409 (M+1).

T14 и T15 Соединение **T13** (2,363 г, 5,79 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (14 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (828 мг, 2,90 ммоль) в ДМФ (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (1,4 мл, 17,3 ммоль). Реакцию нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой, водн. 10% Na_2SO_3 и водн. 10% NaH_2PO_4. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **T14** (1,515 г, выход 64%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (тдд, J=2,7, 6,0, 13,8 Гц, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=407 (M+1).

Из колонки фракции, содержащие соединение **T15**, объединяли и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (C18, элюирование MeCN 0-80% в воде), получая соединение **T15** (7 мг, выход 0,3%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (м, 2H), 8,38 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 5,32 (с, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,29 (м,, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,61 (тдд, J=6,2, 12,3, 18,6 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H); *м/z*=423 (M+1).

T16 Раствор соединения **T14** (100 мг, 0,25 ммоль) и гидридо(диметилфосфиновой кислоты-кП)[водород-бис(диметилфосфинито-кП)]платины (II) (10 мг, 0,023 ммоль) в водн. 90% EtOH/вода (2,75 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в CH_2Cl_2), получая

соединение **T16** (46 мг, выход 44%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,51 (с, 1H), 8,77 (м, 2H), 8,49 (уш. с. 1H), 8,42 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 5,69 (уш. с. 1H), 2,96 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,24 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,77 (ддт, J=7,0, 10,6, 13,4 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=425 (M+1).

Соединение 35 Раствор соединения **31** (2,16 г, 5,89 ммоль) и водн. 3 N HCl (20 мл, 60 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Образец концентрировали, охлаждали, подщелачивали водным 10% NH_4OH (50 мл), затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **35** (1,80 г, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. *m/z*=324 (M+1).

Соединение 36. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **35** (1,67 г, 5,16 ммоль) и этилформиата (21 мл, 260 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 4,8 мл). (25,6 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов раствор концентрировали, затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **36** (2,09 г) в виде оранжево-желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=352 (M+1).

Соединение 37. Смесь в атмосфере азота соединения **36** (все из последней стадии), уксусной кислоты (3 мл, 52,4 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (540 мг, 7,77 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая **соединение 37** (1,29 г, 72% от соединения **35**) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=349 (M+1).

Соединение 38. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **37** (1,29 г, 3,69 ммоль) в метаноле (37 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 3,5 мл, 18,7 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Водную фазу реэкстрагировали 20% MeOH в $CHCl_3$ (100 мл). Объединенный органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **38** (1,03 г, выход 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=349 (M+1).

T17 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **38** (1,03 г, 2,95 ммоль) в ДМФ (10 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (420 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин добавляли пиридин (2,4 мл, 29,7 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и 20% MeOH в $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **T17** (1,19 г, количественный выход) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,33 (уш. с. 1H), 8,87 (м, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,12 (дт, J=2,6, 12,7 Гц, 1H), 1,76 (кдд, J=6,6, 12,9, 19,5 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=347 (M+1).

T18 К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **T17** (1,19 г,≤2,95 ммоль), пиридина (0,84 мл, 10,38 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (50 мг) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли по каплям раствор *п-толуол*сульфонилхлорида (980 мг, 5,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). После перемешивания в течение 2 дней образец концентрировали, затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc, затем 5% MeOH в EtOAc), получая соединение **T18** (341 мг, выход 23%) и восстанавливали соединение **T17** (507 мг, выход 49%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. **T18** ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 8,77 (м, 2H), 8,01 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 3,07 (ддд, J=1,1, 6,8, 18,9 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J=7,6, 11,2,

18,9 Гц, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=501 (M+1).

Соединение 39 Соединение **8** (2,5 г, 10,5 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл). Добавляли бензальдегид (1,15 г, 10,8 ммоль) и метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 7,5 г, 41,7 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **39** (3,4 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=327 (M+1).

Соединение 40 Соединение **39** (3,4 г, 10,4 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли тиомочевину (6,3 г, 82,8 ммоль) и трет-бутоксид калия (1,18 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. 3 N HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом, получая соединение **40** (3,8 г, выход 94%) в виде грязно- белого твердого вещества. *m/z*=385 (M+1).

Соединение 41a Соединение **40** (800 мг, 2,08 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли тиофен-2-карбоксилат меди (I) (1,2 г, 6,29 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (120 мг, 0,10 ммоль) и фенилбороновую кислоту (380 мг, 3,11 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 100 °C в течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% EtOAc в гексанах), получая соединение **41a** (250 мг, выход 28%) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=427 (M+1).

Соединение 42a Соединение **41a** (250 мг, 0,59 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **42a** (220 мг, выход 98%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=383 (M+1).

Соединение 43a Соединение **42a** (220 мг, 0,57 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,6 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 420 мг, 2,3 ммоль). После того

как реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, ее нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **43a** (240 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=411 (M+1).

Соединение 44a Соединение **43a** (240 мг, 0,57 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (82 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **44a** (220 мг, выход 92%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1).

Соединение 45a Соединение **44a** (220 мг, 0,54 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 390 мг, 2,2 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи ее нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **45a** (220 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1).

T19 Соединение **45a** (220 мг, 0,54 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (95 мг, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T19** (90 мг, выход 41%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 8,54 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,51 (м, 6H), 2,95 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,77 (дд, J=7,0, 10,6, 13,3 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=406 (M+1).

Соединение 41b Соединение **40** (800 мг, 2,08 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли тиофен-2-карбоксилат меди (I) (1,2 г, 6,29 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (120 мг, 0,10 ммоль) и 4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (590 мг, 3,11 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 100 °C в

течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-20% EtOAc в гексанах), получая соединение **41b** (290 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 42b Соединение **41b** (290 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (2 мл, 6,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **42b** (265 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=451 (M+1).

Соединение 43b Соединение **42b** (265 мг, 0,58 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,6 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 425 мг, 2,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи ее нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **43b** (280 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

Соединение 44b Соединение **43b** (280 мг, 0,58 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (82 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, после чего промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **44b** (270 мг, выход 97%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 45b Соединение **44b** (270 мг, 0,57 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 400 мг, 2,2 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи ее нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **45b** (270 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

T20 Соединение **45b** (270 мг, 0,57 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (100 мг, 0,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при

0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T20** (105 мг, выход 39%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,6, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *м/z*=474 (M+1).

Соединение 46. К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота **T17** (1,39 г, 4,01 ммоль) и уинолонамина (2,8 мл, 20,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) по каплям добавляли раствор трифторметансульфонового ангидрида в CH_2Cl_2 (1,0 М, 6 мл, 6,0 ммоль). Образец перемешивали при 0 °C в течение 2,5 ч, затем концентрировали, затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **46** (905 мг, выход 47%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

T21 В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **46** (195 мг, 0,408 ммоль), 4-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (124 мг, 0,82 ммоль) и карбоната калия (170 мг, 1,23 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-[бис(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия (II) (30 мг, 0,041 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 48 часов. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T21** (20 мг, 11% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,54 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,1

Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,78 (ддт, J=7,1, 10,5, 13,3 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=437 (M+1).

Соединение 47a Соединение **39** (370 мг, 1,13 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли ацетат формамидина (240 мг, 2,30 ммоль) и трет-бутоксид калия (380 мг, 3,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток смешивали с водой (20 мл) и нейтрализовали водн. 3 N HCl. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме, получая соединение **47a** (305 мг, выход 76%) в виде твердого вещества. *m/z*=353 (M+1).

Соединение 48a Соединение **47a** (305 мг, 0,87 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 400 мг, 4,05 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая соединение **48a** (260 мг, выход 86%) в виде твердого вещества. *m/z*=351 (M+1).

Соединение 49a Соединение **48a** (400 мг, 1,14 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли 3 N HCl (2 мл, 6,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **49a** (350 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=307 (M+1).

Соединение 50a Соединение **49a** (350 мг, 1,14 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,6 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 800 мг, 4,44 ммоль). После того как смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, ее нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **50a** (380 мг, выход 99%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=335 (M+1).

Соединение 51a Соединение **50a** (380 мг, 1,14 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (140 мг, 2,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали,

получая соединение 51**a** (340 мг, выход 90%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=332 (M+1).

Соединение 52a Соединение **51a** (340 мг, 1,03 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 800 мг, 4,44 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, ее нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **52a** (340 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=332 (M+1).

T22 Соединение **52a** (340 мг, 1,03 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (180 мг, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T22** (150 мг, выход 44%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,49 (м, 5H), 2,93 (м, 2H), 2,59 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,21 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=330 (M+1).

Соединение 47b Соединение **39** (780 мг, 2,39 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли хлорид циклогексанкарбоксимидамида (650 мг, 4,00 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (560 мг, 4,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток смешивали с водой (20 мл), нейтрализовали водн. 3 N HCl и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **47b** (1,05 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=435 (M+1).

Соединение 48b Соединение **47b** (1,05 г, 2,42 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 600 мг, 6,07 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 суток при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая соединение **48b** (900 мг, 86% выход) в виде твердого

вещества. *m/z*=433 (M+1).

Соединение 49b Соединение **48b** (900 мг, 2,08 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **49b** (700 мг, выход 86%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=389 (M+1).

Соединение 50b Соединение **49b** (700 мг, 1,8 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 1300 мг, 7,2 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая пенистое соединение **50b** (745 мг, количественный выход). *m/z*=417 (M+1).

Соединение 51b Соединение **50b** (745 мг, 1,80 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (245 мг, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **51b** (650 мг, выход 88%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 52b Соединение **51b** (650 мг, 1,57 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1100 мг, 6,11 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, ее нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, после чего сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **52b** (350 мг, выход 54%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

T23 Соединение **52b** (350 мг, 0,84 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (150 мг, 0,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и

перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T23** (150 мг, выход 43%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 7,47 (м, 5H), 2,88 (м, 3H), 2,58 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,19 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,05 (м, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 3H); м/z=412 (M+1).

Соединение 53. К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **31** (1,00 г, 2,72 ммоль) и уинолонамина (1,9 мл, 13,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (27 мл) по каплям добавляли раствор трифторметансульфонового ангидрида в CH_2Cl_2 (1,0 М, 4 мл, 4,0 ммоль). Образец перемешивали при 0 °C в течение 45 мин. и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **53** (322 мг, выход 24%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=500 (M+1).

Соединение 54. В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **53** (257 мг, 0,514 ммоль), 4-(трифторметил) фенилбороновой кислоты (147 мг, 0,774 ммоль) и фосфата калия (330 мг, 1,55 ммоль) в DME (10 мл)., Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (59 мг, 0,051 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **54** (106 мг, выход 41%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 55. Раствор соединения **54** (106 мг, 0,214 ммоль) и водн. 3 N HCl (0,7 мл, 2,1 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Образец концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH (25 мл), затем экстрагировали $CHCl_3$ (2 × 25 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **55** (95 мг, выход 98%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 56. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **55** (95 мг, 0,21 ммоль) в этилформиате (2,0 мл, 24,8 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,20 мл, 1,07 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали и затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (10 мл) и $CHCl_3$ (10 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **56** (112 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 57. Смесь в атмосфере азота соединения **56** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (37 мг, 0,53 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **57** (98 мг, выход 98% из соединения **55**) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 58. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **57** (98 мг, 0,206 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,20 мл, 1,10 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **58** (46 мг, выход 47%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=477 (M+1).

T24 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **58** (42 мг, 0,088 ммоль) в ДМФ (3 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (13 мг, 0,045 ммоль) в ДМФ (1 мл). После того как смесь перемешивали при 0 °C

в течение 30 минут добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T24** (14 мг, выход 33%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,73 (д, J=7,7 Гц, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 60. В герметизируемом флаконе суспензию соединения **31** (1,31 г, 3,56 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (3,3 мл, 35,4 ммоль) в толуоле (7 мл) продували азотом. Флакон герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 1 ч. Раствор охлаждали и медленно выливали в перемешиваемую суспензию $NaHCO_3$ (15 г, 178 ммоль) в воде (100 мл). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (200 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая смесь соединений **59** и **60** (714 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=386 (**59**, M+1) и 342 (**60**, M+1).

Раствор вышеуказанной смеси соединений **59** и **60** (714 мг) и водн. 3 N HCl (5,5 мл, 16,5 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Образец концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH до pH ~ 9–10, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (2 × 50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **60** (616 мг, 50% выход из соединения **31**) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=342 (M+1).

Соединение 61a В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (243 мг, 0,711 ммоль), 3-пиридинилбороновой кислоты (130 мг, 1,06 ммоль) и фосфата калия (450 мг, 2,12 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл). Добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (82 мг, 0,071 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 48 часов. Темный образец охлаждали, концентрировали и затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc), получая соединение **61a** (257 мг, выход 94%) в виде темно-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=385 (M+1).

Соединение 62a К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61a** (257 мг, 0,668 ммоль) в этилформиате (4,5 мл, 55,9 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,63 мл, 3,36 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали и затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62a** (276 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=413 (M+1).

Соединение 63a Смесь в атмосфере азота соединения **62a** (276 мг, 0,668 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (230 мг, 3,31 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч., а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки и хроматографии (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **63a** (134 мг, выход 49%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1).

Соединение 64a К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63a** (134 мг, 0,327 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,31 мл, 1,65 ммоль), Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая

соединение **64a** (198 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=410 (M+1).

T25 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **64a** (все из последней стадии) в ДМФ (7 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (47 мг, 0,164 ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин добавляли пиридин (0,26 мл, 3,21 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T25** (68 мг, выход 51% из соединения **63a**) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,90 (дд, J=0,9, 2,3 Гц, 1H), 8,82 (м, 2H), 8,77 (дд, J=1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,98 (ддд, J=1,7, 2,3, 7,9 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=0,9, 4,9, 7,9 Гц, 1H), 3,02 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (ддд, J=2,8, 6,1, 12,0 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=7,0, 10,3, 13,5 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=408 (M+1).

Соединение 61b В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (327 мг, 0,956 ммоль), 3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (360 мг, 1,90 ммоль) и фосфата калия (610 мг, 2,87 ммоль) в DME (6 мл) и ДМФ (3 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (110 мг, 0,095 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 48 часов. Темный образец охлаждали, концентрировали и затем распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **61b** (556 мг) в виде темно-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 62b К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61b** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,90 мл, 4,80 ммоль). Через 16

ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62b** (567 мг) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 63b Смесь в атмосфере азота соединения **62b** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (170 мг, 2,45 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63b** (512 мг) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 64b К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63b** (все с последней стадии) в MeOH (25 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,90 мл, 4,80 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **64b** (468 мг) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=477 (M+1).

T26 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **64b** (все из последней стадии) в ДМФ (6 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (137 мг, 0,479 ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,77 мл, 9,52 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах),

получая соединение **T26** (26 мг, 6% выход из соединения **60**) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,36 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,68 (т, J=7,8 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,80 (ддт, J=6,8, 10,8, 13,4 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 61c В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (200 мг, 0,585 ммоль), 4-метилфенилбороновой кислоты (160 мг, 1,17 ммоль) и фосфата калия (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **61c** (273 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=398 (M+1).

Соединение 62c К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61c** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,65 мл, 3,46 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62c** (269 мг) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 63c Смесь в атмосфере азота соединения **62c** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63c** (257 мг) в виде желтовато-коричневого пенистого

твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 64c К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63c** (все с последней стадии) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,57 мл, 3,04 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **64c** (209 мг, выход 84% из соединения **60**) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=423 (M+1).

T27 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **64c** (209 мг, 0,495 ммоль) в ДМФ (6 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (71 мг, 0,248 ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,40 мл, 4,96 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T27** (84 мг, 40% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,79 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J=3,2, 6,3, 14,0 Гц, 1H), 1,77 (ддт, J=7,3, 10,3, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=421 (M+1).

Соединение 61d В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (200 мг, 0,585 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (180 мг, 1,15 ммоль) и фосфата калия (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым

раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **61d** (224 мг, выход 92%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=418 (M+1).

Соединение 62d К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61d** (224 мг, 0,536 ммоль) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,50 мл, 2,66 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62d** (288 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=446 (M+1).

Соединение 63d Смесь в атмосфере азота соединения **62d** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63d** (235 мг, выход 99% из соединения **61d**) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=443 (M+1).

Соединение 64d К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63d** (235 мг, 0,530 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,50 мл, 2,66 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **64d** (130 мг, выход 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=443 (M+1).

T28 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения **64d** (130 мг, 0,293 ммоль) в ДМФ (6 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (42 мг, 0,146

ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) и затем промывали Et_2O с получением соединения **T28** (40 мг, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (тдд, J=2,7, 6,0, 14,0 Гц, 1H), 1,79 (ддт, J=7,1, 10,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=441 (M+1).

Соединение 61e В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (200 мг, 0,585 ммоль), 4-пиридинилбороновой кислоты (140 мг, 1,14 ммоль) и фосфата калия (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-5% MeOH в EtOAc), получая соединение **61e** (90 мг, выход 40%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=385 (M+1).

Соединение 62e К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61e** (90 мг, 0,234 ммоль) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,22 мл, 1,17 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62e** (102 мг) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=413 (M+1).

Соединение 63e Смесь в атмосфере азота соединения **62e** (все

из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (41 мг, 0,59 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63e** (72 мг, выход 75% из соединения **61e**) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки., *m/z*=410 (M+1).

Соединение 64e К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63e** (72 мг, 0,176 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,17 мл, 0,91 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **64e** (58 мг, выход 80%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1).

T29 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения **64e** (58 мг, 0,142 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,11 мл, 1,36 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T29** (13 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,82 (м, 4H), 8,35 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H); *м/z*=408 (M+1).

Соединение 61f В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (200 мг, 0,585 ммоль), 4-метоксифенилбороновой кислоты (180 мг, 1,18 ммоль) и фосфата калия (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование от 50% до 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **61f** (249 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 62f К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61f** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,56 мл, 2,98 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62f** (253 мг, выход 98% из соединения **60**) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки., *m/z*=442 (M+1).

Соединение 63f Смесь в атмосфере азота соединения **62f** (253 мг, 0,573 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63f** (268 мг) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 64f К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63f** (все с последней стадии) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,57 мл, 3,04 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **64f** (158 мг, выход 62% из соединения **62f**) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=439 (M+1).

T30 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения **64f** (158 мг, 0,360 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (52 мг, 0,182 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T30** (54 мг, выход 34%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=437 (M+1).

Соединение 61g В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **60** (200 мг, 0,585 ммоль), 3,4-дихлорфенилбороновой кислоты (130 мг, 0,68 ммоль) и фосфата калия (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темный образец охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **61g** (206 мг, выход 78%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 62g К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **61g** (206 мг, 0,455 ммоль) в этилформиате (10 мл, 123 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,43 мл, 2,29 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4

(50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **62g** (234 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 63g Смесь в атмосфере азота соединения **62g** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (85 мг, 1,22 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали и осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **63g** (200 мг, выход 92% из соединения **61g**) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 64g К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **63 г** (200 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,39 мл, 2,08 ммоль), Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **64g** (128 мг, выход 64%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T31 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения 64g (128 мг, 0,268 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (38 мг, 0,133 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 мин добавляли пиридин (0,22 мл, 2,72 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), осушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T31** (74 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,82

(м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=2,1, 8,3 Гц, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (м, 2H), 1,80 (ддт, J=7,2, 10,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединения 65 и 66 Соединение **12** (1120 мг, 3,75 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Добавляли карбонат калия (770 мг, 5,58 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (270 мг, 0,37 ммоль) и фенилбороновую кислоту (456 мг, 3,73 ммоль). После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **65** (830 мг, выход 65%) и соединение **66** (220 мг, выход 17%) в виде пенистого твердого вещества. Соединение **65** *m/z*=341 (M+1). Соединение **66** *m/z*=341 (M+1).

Соединение 67 Соединение **65** (830 мг, 2,43 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане/ДМФ (3:1, 10 мл). Добавляли карбонат калия (550 мг, 3,99 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (190 мг, 0,26 ммоль) и хинолин-4-илбороновую кислоту (450 мг, 2,60 ммоль). После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 100 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **67** (160 мг, 15% выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=434 (M+1).

Соединение 68 К перемешиваемой смеси соединения **67** (160 мг, 0,37 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 300 мг, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **68** (170 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1).

Соединение 69 Соединение **68** (170 мг, 0,37 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (55 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение

69 (165 мг, выход 98%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=459 (M+1).

Соединение 70 Соединение **69** (165 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 300 мг, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **70** (165 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=459 (M+1).

T32 Соединение **70** (165 мг, 0,36 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (62 мг, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T32** (45 мг, выход 27%) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,74 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,53 (м, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,64 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (тдд, J=2,9, 6,1, 12,2 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); m/z=457 (M+1).

Соединение 71 Соединение **65** (450 мг, 1,32 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане/ДМФ (3:1, 10 мл). Добавляли карбонат калия (550 мг, 3,99 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (100 мг, 0,14 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-бороновую кислоту (400 мг, 2,62 ммоль). После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 100 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **71** (510 мг, выход 93%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 72 К перемешиваемой смеси соединения **71** (510 мг, 1,23 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 900 мг, 5,00 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи смесь

нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **72** (545 мг, количественный выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 73 Соединение **72** (545 мг, 1,23 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (175 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **73** (540 мг, выход 99%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 74 Соединение **73** (540 мг, 1,23 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 900 мг, 5,00 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **74** (410 мг, выход 76%) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

T33 Соединение **74** (410 мг, 0,93 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (165 мг, 1,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T33** (150 мг, 37% выход) в виде пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,33 (дд, J=0,7, 5,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=1,4, 5,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=0,7, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 4,02 (с, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (тдд, J=2,7, 6,2, 13,9 Гц, 1H), 1,77 (ддт, J=7,0, 10,6, 13,4 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=437 (M+1).

Соединение 75. Соединение **8** (5,04 г, 21,2 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл) и добавляли диэтилэфират бромида магния (13,08 г, 50,6 ммоль) с последующим добавлением *N*, *N*-диизопропилэтиламина (10,8 мл, 62,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли

бензоилхлорид (3,3 мл, 28,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл), водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, концентрировали и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с гексаном, и твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, получая соединение **75** (6,91 г, выход 95%) в виде желто-коричневого твердого вещества. *m/z*=343 (M+1).

Соединение 76. Соединение **75** (1,907 г, 5,57 ммоль) и карбонат гуанидина (1,20 г, 13,32 ммоль) смешивали в EtOH (50 мл) и добавляли метоксид натрия (5,4 М раствор в MeOH, 2,2 мл, 11,88 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), осушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **76** (744 мг, выход 37%) в виде светло-желтой пены. *m/z*=366 (M+1).

Соединение 77. Соединение **76** (681 мг, 1,86 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и водн. Добавляли 1 N HCl (6 мл). Раствор перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **77** в виде прозрачного стекла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. *m/z*=322 (M+1).

Соединения 78 и 79 Соединение **77** (все с последней стадии) растворяли в этилформиате (20 мл) и добавляли метоксид натрия (5,4 М раствор в MeOH, 1 мл, 5,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем распределяли между EtOAc (150 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (40 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая смесь соединения **78** и соединения **79** (0,63 г) в виде воскообразного стекла. *m/z*=350 (M+1, соединение **78**), 378 (M+1, соединение **79**).

Соединение 80. Соединение **78** и соединение **79** (0,62 г) смешивали с гидрохлоридом гидроксиламина (0,376 г, 5,41 ммоль) в EtOH (40 мл) и воде (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл).

Органический слой отделяли, промывали рассолом (30 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **80** (0,485 г, выход 75% из соединения **76**) в виде пены. *m/z*=347 (M+1).

Соединение 81. Соединение **80** (0,485 г, 1,40 ммоль) смешивали в ТГФ (30 мл) и MeOH (1 мл). Добавляли метоксид натрия (5,4 М раствор в MeOH, 1 мл, 5,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем распределяли между EtOAc (200 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$, концентрировали и сушили в вакууме, получая соединение **81** (0,498 г, количественный выход).

T34 Соединение **81** (0,49 г, 1,41 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0,227 г, 0,79 ммоль) и раствор перемешивали 1 ч при 0 °C. Добавляли пиридин (1 мл, 12,4 ммоль) и раствор нагревали при 65 °C в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический слой промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая неочищенный **T34** (152 мг), который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10% EtOAc в CH_2Cl_2). с получением соединения **T34** (18,8 мг, выход 4%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,46 (м, 5H), 4,99 (уш. с. 2H), 2,70 (м, 2H), 2,53 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,14 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=345 (M+1).

T35 Смесь **T34** (48 мг, 0,14 ммоль), пиридина (0,1 мл, 1,24 ммоль) и циклогексанкарбонилхлорида (48 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и добавляли EtOAc. Нерастворимый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая неочищенный **T35**, который растворяли в EtOAc и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **T35** (14,8 мг, выход 23%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,92 (уш. с. 1H), 7,49 (м, 5H), 2,86 (м, 2H), 2,56 (тд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,19 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13-1,25 (м, 13H), 1,49 (с, 3H),

1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=455 (M+1).

Соединение 82. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **8** (2,50 г, 10,49 ммоль) и *N, N*- диизопропилэтиламина (5,5 мл, 31,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (52 мл) добавляли одной порцией диэтилэфирата бромида магния (6,8 г, 26,3 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор фенилацетилхлорида (1,5 мл, 11,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Образец перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи и концентрировали. Остаток смешивали с водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой Celite® для удаления нерастворимого материала. Слои фильтрата были разделены. Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая сырое соединение **82** (4,15 г, количественный выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. *m/z*=357 (M+1).

Соединение 83. Смесь соединения **82** (2,08 г, предположительно 5,25 ммоль), 4-амидинопиридингидрохлорида (1,00 г, 6,34 ммоль) и карбоната калия (1,74 г, 12,59 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 дней. Образец концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением неочищенного соединения **83** (1,92 г, выход 83% из соединения **8**) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 84. Раствор соединения **83** (1,92 г, 4,34 ммоль) и водн. 3 N HCl (14,5 мл, 43,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Образец концентрировали, охлаждали и подщелачивали водн. 10% раствором NH_4OH (50 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 × 25 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **84** (69 мг, выход 4%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=398 (M+1).

Соединение 85. К перемешиваемому при комнатной температуре

в атмосфере азота раствору соединения **84** (69 мг, 0,17 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,16 мл, 0,85 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **85** (73 мг, количественный выход) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 86. Смесь в атмосфере азота соединения **85** (73 мг, 0,17 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (30 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **86** (67 мг, 93%) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 87. К перемешиваемому раствору при комнатной температуре в атмосфере азота соединения **86** (67 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,15 мл, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **87** (62 мг, 92%) в виде желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=423 (M+1).

T36 К перемешиваемому при 0 ° C в атмосфере азота раствору соединения **87** (62 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (21 мг, 0,073 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,12 мл, 1,49 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T36** (13 мг, 21%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 4,20 (с, 2H), 2,99 (дд, J=5,2, 16,0 Гц, 1H), 2,76 (ддд, J=7,4, 11,1, 18,3 Гц, 1H), 2,58 (кд, 6,8, 13,3 Гц, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,79 (дк, J=6,6, 13,1 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=421 (M+1).

Соединение 88. Соединение **8** (10 г, 42,0 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл). Добавляли 2-фторбензальдегид (4,9 мл, 46,2 ммоль) и фторид калия на оксиде алюминия (5,5 ммоль/г, 11,5 г, 63,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, смешивали с гексанами. Продукт осаждали, фильтровали и сушили в вакууме, получая грязно-белое твердое соединение **88** (10,8 г, выход 74%). *m/z*=345 (M+1).

Соединение 89 (MnO_2) Соединение **88** (4,4 г, 12,8 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (4 г, 19,3 ммоль) и K_2CO_3 (5,35 г, 38,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов.Реакционную смесь концентрировали и смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 10 г, 101,2 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **89** (6,1 г, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 89 (DDQ) Соединение **88** (1,10 г, 3,19 ммоль), 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (1,00 г, 4,82 ммоль) и K_2CO_3 (1,33 г, 9,62 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали водн. 10% NaH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде темно-зеленого пенистого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в $CH2Cl_2$ (21 мл). Добавляли DDQ (796 мг, 3,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 ч. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 5 минут и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **89** (1,43 г, выход 90%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 90. Соединение **89** (6,1 г, 12,3 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл). Водн. 3 N HCl (25 мл, 75 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **90** (5,4 г, выход 97%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 91. Соединение **90** (1,828 г, 4,0 ммоль) растворяли в этилформиате (9,8 мл, 121,9 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 9,4 мл, 41,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. HCl (6 N, 7,5 мл, 45,0 ммоль). pH реакционной смеси составляет ~ 2 (бумажные полоски для определения pH). Последовательно добавляли EtOH (40 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (425 мг, 6,1 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Органический экстракт отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **91** (1,660 г, выход 86%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 92 (T186) Соединение **91** (1,656 г, 3,5 ммоль) растворяли в MeOH (35 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,2 мл, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и нейтрализовали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4 (9,4 мл). MeOH удаляли выпариванием. Добавляли EtOAc (50 мл) и воду (25 мл). Органический экстракт отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией

(силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **92 (T186)** (1,570 г, выход 95%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1); смесь изомеров; ^{1}H ЯМР основного изомера (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,00 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 3,90 (дд, *J*=13,8, 5,7 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J*=13,6, 5,7 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,32 (т, *J*=13,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,95 (тд, *J*=12,4, 2,6 Гц, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,21 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).

T37 (способ A) Соединение **92** (1,364 г, 2,8 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (7 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (409 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (0,70 мл, 8,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Смесь промывали водой (4 × 40 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (30 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **T37** (1,190 г, выход 88%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,71 (дд, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (шир.д, J=8,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (ддд, J=10,3, 15,5, 18,3 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

T37 и T38 (способ B) Соединение **92** (5,2 г, 10,91 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (10 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (1,92 г, 12,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (5 мл, 61,96 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. и концентрировали. Остаток смешивали с водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и EtOAc (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество растворяли в CH_2Cl_2, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт смешивали с EtOAc (60 мл) и

нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали; осажденное твердое вещество собирали фильтрацией; и сушили в вакууме, получая соединение **T37** (3,1 г, выход 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=475 (M+1). Фильтрат трижды очищали флэш-хроматографией раза (силикагель, 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T38** (35 мг, выход 0,7%) в виде пены. **T38** ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,23 (шир.д, J=8,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,19 (ддд, J=3,1, 5,0, 13,8 Гц, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); *m/z*=473 (M+1).

Соединение 93. Соединение **9** (860 мг, 2,90 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли гидрохлорид хинолин-4-карбоксимидамида (1 г, 4,81 ммоль) и карбонат калия (800 мг, 5,80). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и концентрировали. Остаток смешивали с водой (20 мл) и EtOAc (100 мл), нагревали при 65 °C в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **93** (360 мг, 30% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=418 (M+1).

Соединения 94 и 95 Соединение **93** (345 мг, 0,83 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл). Добавляли оксихлорид фосфора (V) (1,3 г, 8,48 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® Initiator ™ при 100 °C в течение 30 минут, охлаждали и выливали в лед. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=436 (соединение **94**, M+1) и 392 (соединение **95**, M+1).

Соединение 96a и 97a Смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55 мг, 0,075 ммоль) и 3-фторфенилбороновую кислоту (190 мг, 1,36 ммоль).

После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **96a** и **97a** (300 мг) в виде пены. *m/z*=496 (соединение **96a**, M+1) и 452 (соединение **97a**, M+1).

Соединение 97a Смесь соединения **96a** и **97a** (300 мг) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **97a** (270 мг, 72% выход из соединения **93**) в виде пены. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 98a Соединение **97a** (270 мг, 0,60 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 250 мг, 1,39 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **98a** (290 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 99a Соединение **98a** (290 мг, 0,60 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **99a** (290 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 100a Соединение **99a** (290 мг, 0,60 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 250 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **100a** (290 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

T39 Соединение **100a** (290 мг, 0,60 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (110 мг,

0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T39** (80 мг, выход 28%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,71 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=1,5, 8,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=5,7, 8,0 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=1,3, 7,7 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=1,5, 2,6, 9,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,0, 2,6, 8,3 Гц, 1H) 3,04 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J=2,9, 6,0, 14,0 Гц, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 96b и 97b Смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55 мг, 0,075 ммоль) и 4-фторфенилбороновую кислоту (190 мг, 1,36 ммоль). После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-30% EtOAc в гексане) с получением смеси соединений **96b** и **97b** (340 мг) в виде пены. *m/z*=496 (соединение **96b**, M+1) и 452 (соединение **97b**, M+1).

Соединение 97b Смесь соединения **96b** и **97b** (340 мг) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **97b** (310 мг, 83% выход из соединения **93**) в виде пены. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 98b Соединение **97b** (310 мг, 0,69 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 400 мг, 2,22 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали,

получая соединение **98b** (330 мг, количественный выход). *m/z*=480 (M+1).

Соединение 99b Соединение **98b** (330 мг, 0,69 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **99b** (330 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 100b Соединение **99b** (330 мг, 0,69 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 400 мг, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **100b** (330 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

T40 Соединение **100b** (330 мг, 0,69 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (110 мг, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакцию перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль) и реакции давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали при 50 °C в течение 16 часов и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T40** (55 мг, 17% выход) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,71 (дд, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J=3,2, 6,3, 14,1 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J=7,3, 10,4, 13,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,36 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединения 101 и 102 Смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг) растворяли в ТГФ (4 мл). Добавляли раствор гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 115 мг, 2,88 ммоль) и 2-пропанол (1 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая

смесь соединений **101** и **102** (300 мг). *m/z*=460 (соединение **101**, M+1) и 416 (соединение **102**, M+1).

Соединение 102. Смесь соединения **101** и **102** (300 мг) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **102** (270 мг, 78% выход из соединения **93**) в виде пены. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 103. Соединение **102** (270 мг, 0,65 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 250 мг, 1,39 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **103** (290 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=444 (M+1).

Соединение 104. Соединение **103** (290 мг, 0,65 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **104** (290 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=441 (M+1).

Соединение 105. Соединение **104** (290 мг, 0,65 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 250 мг, 1,39 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **105** (260 мг, выход 91%) в виде пены. *m/z*=441 (M+1).

T41 Соединение **105** (260 мг, 0,59 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (110 мг, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакцию перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T41** (25 мг, 10% выход) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, J=6,7, 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединения 106 и 107 Смесь соединения **94** и соединения **95** (410 мг, ~ 0,94 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Карбонат калия (400 мг, 2,99 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (70 мг, 0,095 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (320 мг, 1,90 ммоль). После продувки азотом в течение 10 минут смесь нагревали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединений **106** и **107** (410 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=442 (соединение **106**, M+1) и 398 (соединение **107**, M+1).

Соединения 108 и 109 Смесь соединений **106** и **107** (410 мг, ~ 0,93 ммоль) и 10% палладия на угле (35 мг) в ТГФ (15 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая смесь соединения **108** и **109** (410 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=444 (соединение **108**, M+1) и 400 (соединение **109**, M+1).

Соединение 109. Смесь соединения **108** и **109** (410 мг, ~ 0,93 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **109** (270 мг, выход 72%) в виде пены. *m/z*=400 (M+1).

Соединение 110. Соединение **109** (270 мг, 0,67 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 400 мг, 2,22 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали

EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **110** (290 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 111. Соединение **110** (290 мг, 0,67 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **111** (275 мг, выход 95%) в виде пены. *m/z*=425 (M+1).

Соединение 112. Соединение **111** (275 мг, 0,65 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 400 мг, 2,22 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая соединение **112** (250 мг, выход 91%) в виде пены. *m/z*=425 (M+1).

T42 Соединение **112** (250 мг, 0,59 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (105 мг, 0,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T42** (45 мг, выход 18%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,83 (д, J=1,4, 8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,2 Гц, 1H), 3,32 (септет, J=6,7 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=6,7, 18,2 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J=7,4, 11,1, 18,2 Гц, 1H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,6 Гц, 3H); *m/z*=423 (M+1).

Соединение 113. В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **65** (175 мг, 0,513 ммоль), 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты (105 мг, 0,767 ммоль) и карбоната калия (210 мг, 1,52 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и ДМФ (2 мл). Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (38 мг,

0,052 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Темную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (50 мл), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **113** (154 мг, выход 75%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=398 (M+1).

Соединение 114. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **113** (154 мг, 0,387 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,36 мл, 1,92 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **114** (162 мг, выход 98%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 115. Смесь в атмосфере азота соединения **114** (162 мг, 0,381 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (67 мг, 0,964 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч., а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **115** (156 мг, выход 97%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 116. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **115** (156 мг, 0,369 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,35 мл, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в

гексанах), получая соединение **116** (104 мг, выход 67%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=423 (M+1).

T43 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **116** (104 мг, 0,245 ммоль) в ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (35 мг, 0,122 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин добавляли пиридин (0,20 мл, 2,48 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T43** (28 мг, выход 27%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,2, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (кд, J=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=421 (M+1).

Соединение 117. В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **65** (403 мг, 1,18 ммоль), пинаколового эфира *N*-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (550 мг, 1,78 ммоль) и фосфата калия (750 мг, 3,53 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (140 мг, 0,12 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение ночи. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (50 мл), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **117** (724 мг) в виде желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z*=488 (M+1).

Соединение 118. Смесь соединения **117** (все с последней стадии) и 10% палладия на угле (70 мг) в EtOAc (25 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 10% палладия на угле (100 мг) и смесь гидрировали (давление в баллоне) при

комнатной температуре еще в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **118** (334 мг, выход 58% из соединения **65**) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 119. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **118** (334 мг, 0,68 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,64 мл, 3,41 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **119** (356 мг, количественный выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=518 (M+1).

Соединение 120. Смесь в атмосфере азота соединения **119** (356 мг, 0,68 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (71 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч. и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **120** (305 мг, выход 87%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=515 (M+1).

Соединение 121. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **120** (305 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,56 мл, 2,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **121** (273 мг, выход 89%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=515 (M+1).

T44 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения **121** (273 мг, 0,53 ммоль) в ДМФ (8 мл) по каплям

добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (76 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,43 мл, 5,32 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T44** (164 мг, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 7,48 (м, 5H), 4,24 (уш. с. 2H), 3,07 (тт, J=3,6, 11,6 Гц, 1H), 2,89 (м, 4H), 2,58 (м, 1H), 2,19 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 3H), 1,88 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J=7,2 Гц, 3H); *м/z*=457 (M-C_4H_7).

T45 Раствор **T44** (140 мг, 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали хлористым водородом (4 N раствор в 1,4-диоксане, 0,70 мл, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. и концентрировали до смолистого твердого вещества, которое растирали с Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме, получая соединение **T45** (101 мг, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (уш. с. 1H), 9,49 (уш. с. 1H), 8,86 (с, 1H), 7,47 (м, 5H), 3,59 (м, 2H), 3,19 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,44 (м, 4H), 2,20 (уш. т, J=12,0 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H); *м/z*=413 (M+1).

T46 Смесь **T45** (48 мг, 0,11 ммоль) и ацетата натрия (88 мг, 1,07 ммоль) в уксусном ангидриде (1 мл, 10,58 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 48 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **T46** (34 мг, выход 69%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. **T46** представляет собой смесь амидных изомеров 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,90 (с), 8,88 (с), 1:1, 1H], 7,48 (м, 5H), 4,75 (уш. д, J=14,3 Гц, 1H), 3,97 (уш. т, J=13,0 Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,82 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), [2,17 (с), 2,15 (с), 1:1, 3H], 1,94 (м, 7H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=455 (M+1).

Соединение 122. В герметизируемом флаконе дегазировали

смесь соединения **65** (287 мг, 0,842 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6 -дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилата (260 мг, 0,841 ммоль) и фосфат калия (750 мг, 3,53 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (62 мг, 0,085 ммоль) и смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение ночи. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (50 мл), перемешивали в течение 30 минут и затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **122** (220 мг, выход 54%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1).

Соединение 123. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **122** (220 мг, 0,451 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,42 мл, 2,24 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов раствор концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **123** (250 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=516 (M+1).

Соединение 124. Смесь в атмосфере азота соединения **123** (все из последней стадии) и гидрохлорида гидроксиламина (47 мг, 0,676 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 ч. и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **124** (181 мг, 78% от соединения **122**) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=513 (M+1).

Соединение 125. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **124** (181 мг, 0,353 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,33 мл, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток

распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **125** (139 мг, выход 77%) в виде желтого пенистого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=513 (M+1).

T47 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере азота соединения **125** (139 мг, 0,271 ммоль) в ДМФ (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (51 мг, 0,178 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,29 мл, 3,59 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **T47** (55 мг, выход 40%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 7,49 (м, 6H), 4,54 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,58 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,20 (дт, J=2,6, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=511 (M+1).

T48 Раствор **T47** (42 мг, 0,082 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали хлористым водородом (4 N раствор в 1,4-диоксане, 0,40 мл, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали до смолистого твердого вещества, которое растирали с Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме, получая соединение **T48** (37 мг, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ10,21 (уш. с. 1H), 10,13 (уш. с. 1H), 8,84 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,48 (м, 5H), 4,36 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,59 (кд, J=6,6, 13,3 Гц, 1H), 2,21 (т, J=12,6 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=411 (M+1).

T49 Смесь **T48** (32 мг, 0,071 ммоль) и ацетата натрия (60 мг, 0,73 ммоль) в уксусном ангидриде (1 мл, 10,58 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 48 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc) с получением

соединения **T49** (11 мг, выход 34%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. **T49** представляет собой смесь амидных изомеров 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,91 (с), 8,88 (с), 1: 1, 1H], 7,50 (м, 6H), [4,78 (дд, J=2,6, 18,6 Гц), 4,62 (дд, J=2,6, 18,6 Гц), 1: 1, 1H], 4,54 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,46 (м, 2H), [2,22 (с), 2,19 (с), 1: 1, 3H], 2,14 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), [1,31 (д, J=6,7 Гц), 1,30 (д, J=6,7 Гц), 1: 1, 3H]; *m/z*=453 (M+1).

Соединение 126. В сосуде под давлением смесь соединения **8** (5,00 г, 20,98 ммоль), 4-фторбензальдегида (6,7 мл, 62,4 ммоль) и фторида калия на оксиде алюминия (5,5 ммоль/г, 7,6 г, 41,8 ммоль) в 2-пропаноле (42 мл) продували азотом и герметизировали. После нагрева при 60 °C в течение 4 ч. и перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **126** (6,28 г, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=345 (M+1).

Соединение 127. Смесь соединения **126** (7,34 г, 21,31 ммоль), гидрохлорида 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида (Bolli, *et al.*, 2003) (5,50 г, 32,04 ммоль) и карбоната калия (7,4 г, 53,5 ммоль) в EtOH (43 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 48 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и твердое вещество промывали EtOH (100 мл). Объединенный фильтрат и промывку концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая необработанный дигидропиримидин (12,38 г) в виде ярко-желтого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1).

Смесь неочищенного дигидропиримидина (12,38 г) и оксида марганца (IV) (88%, 9,26 г, 93,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20-50% EtOAc в гексанах), получая

соединение **127** (8,72 г, выход 89%) в виде смолистого светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 128. Раствор соединения **127** (8,72 г, 18,98 ммоль) в MeOH (63 мл) обрабатывали водн. 3 N раствором HCl (63 мл, 189 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония до pH ~ 9-10 и затем экстрагировали $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **128** (8,57 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 129. К перемешиваемому при 0 °C (под сушильной трубкой) раствору соединения **128** (все с последней стадии) в этилформиате (80 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 17,6 мл, 94,8 ммоль). После добавления ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную оранжево-коричневую суспензию концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (150 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **129** (8,26 г, выход 98%) в виде оранжево-розового пенистого твердого вещества. *m/z*=444 (M+1).

Соединение 130. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **129** (8,26 г, 18,64 ммоль) и уксусной кислоты (10,7 мл, 186,9 ммоль) в EtOH (93 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,94 г, 27,92 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток распределяли между водн. 10% NH_4OH (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **130** (9,23 г, количественный выход) в виде коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 131 (T187) Смесь соединения **130** (все с последней стадии) и карбоната калия (5,5 г, 39,8 ммоль) в MeOH (79 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между Et_2O (50 мл) и водой (50 мл). Основный водный экстракт охлаждали,

подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4 (150 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **131 (T187)** (5,63 г, выход 68%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1); смесь изомеров; ^{1}H ЯМР основного изомера (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (дд, *J*=5,2, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (ддд, *J*=5,3, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 3,92 (дд, *J*=13,6, 5,6 Гц, 1H), 3,59 (дд, *J*=13,6, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,60 (дк, *J*=12,8 6,4 Гц, 1H), 2,26 (т, *J*=13,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,89 (тд, *J*=12,5, 2,6 Гц, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,20 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).

T50 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **131** (5,56 г, 12,62 ммоль) в дегазированном ДМФ (50 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (1,98 г, 6,92 ммоль) в дегазированном ДМФ (10 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (10,2 мл, 126,4 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (200 мл) и $CHCl_3$ (200 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50-100% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт. Образец суспендировали в дегазированном EtOH (100 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрировали досуха. Этот процесс был повторен дважды. В третий раз смесь концентрировали до 25 мл, охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали холодным дегазированным EtOH и сушили в вакууме, получая соединение **T50** (3,25 г, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,68 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (тдд, J=2,6, 5,8, 13,6 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединение 132. В герметизируемом флаконе смесь соединения **9** (2,61 г, 8,81 ммоль), 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида

гидрохлорида (1,80 г, 10,49 ммоль) и карбоната калия (2,9 г, 21,0 ммоль) в EtOH (9 мл) продували азотом, герметизировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл) и нагревали при 65 °C до тех пор, пока все твердое вещество не окажется в растворе (15 мин). Слои разделяли. Органический экстракт промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-5% MeOH в EtOAc), получая соединение **132** (2,00 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=382 (M+1).

Соединение 133. В сосуде для микроволновой обработки смесь соединения **132** (1,00 г, 2,62 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (2,4 мл, 25,4 ммоль) в толуоле (10 мл) продували азотом. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем осторожно выливали в перемешиваемый раствор $NaHCO_3$ (11 г, 131 ммоль) в воде (100 мл). После перемешивания в течение 30 мин. смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая смесь кетона и кетала (1,14 г). Образец смешивали с водн. 3 N HCl (8,7 мл, 26,1 ммоль) в MeOH (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **133** (0,81 г, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=356 (M+1).

Соединение 134. В герметизируемом флаконе дегазировали азотом смесь соединения **133** (0,37 г, 1,04 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (0,22 г, 1,56 ммоль), фосфата калия (0,66 г, 3,11 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,12 г, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и затем распределяли между водн. 1 N раствором NaOH (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым

раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **134** (0,47 г, количественный выход) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 135. К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **134** (все из последней стадии) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,97 мл, 5,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **135** (0,41 г, выход 89%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=444 (M+1).

Соединение 136. К раствору соединения **135** (0,41 г, 0,92 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,53 мл, 9,26 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,10 г, 1,44 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч. и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **136** (0,38 г, выход 93%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 137. К раствору соединения **136** (0,34 г, 0,77 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,72 мл, 3,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **137** (0,24 г, выход 71%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

T51 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **137** (0,24 г, 0,54 ммоль) в дегазированном ДМФ (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,077 г, 0,27 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,44 мл, 5,44 ммоль).

Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T51** (0,13 г, выход 55%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,19 (уш. с., 1H), 8,15 (дд, J=1,2, 4,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,35 (тт, J=1,2, 7,6, 1H), 7,22 (шир. т, J=8,8 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 2,26 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединение 138. В сосуде под давлением смесь соединения **8** (2,50 г, 10,49 ммоль), 2,4-дифторбензальдегида (1,72 мл, 15,72 ммоль) и фторида калия (40 мас.% на оксиде алюминия, 3,0 г, 20,65 ммоль) в 2- пропаноле (21 мл) продували азотом. Флакон запечатывали, нагревали до 60 °C в течение 4 ч. и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. раствором KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с гексаном (50 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая соединение **138** (1,93 г, выход 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=363 (M+1, 100%).

Соединение 139. Стадия 1. Смесь соединения **138** (2,22 г, 6,12 ммоль), 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорида (1,91 г, 9,20 ммоль) и карбоната калия (2,5 г, 18,4 ммоль) в EtOH (61 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 48 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и твердое вещество промывали EtOH (100 мл). Объединенный фильтрат и промывку концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая сырой дигидропиримидин (3,0 г) в виде ярко-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=516 (M+1).

Смесь неочищенного дигидропиримидина (3,0 г) и оксида

марганца (IV) (88%, 3,0 г, 30,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **139** (2,39 г, выход 76%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 140. Раствор соединения **139** (2,39 г, 4,65 ммоль) в MeOH (47 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (16 мл, 48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония до pH ~ 9-10 и затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **140** (2,38 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 141. К перемешиваемому при 0 °C (под сушильной трубкой) раствору соединения **140** (все с последней стадии) в этилформиате (20 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 2,6 мл, 13,9 ммоль). После добавления ледяную баню убирали. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **141** (2,69 г, количественный выход) в виде темно-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=498 (M+1).

Соединение 142. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **141** (все из последней стадии) и уксусной кислоты (2,7 мл, 47,2 ммоль) в EtOH (46 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,49 г, 7,05 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **142** (2,21 г, выход 96%) в виде оранжево-темно-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 143. Смесь соединения **142** (2,21 г, 4,47 ммоль) и

карбоната калия (3,1 г, 22,4 ммоль) в MeOH (45 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **143** (1,54 г, выход 69%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

T52 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **143** (1,54 г, 3,11 ммоль) в дегазированном ДМФ (10 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,49 г, 1,71 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (2,5 мл, 31,0 ммоль). Ледяную баню убирали. Образец нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта. Образец растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли дегазированный EtOH (20 мл). Смесь концентрировали для удаления большей части CH_2Cl_2 и охлаждали. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме, получая соединение **T52** (0,73 г, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,68 (дд, J=0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=6,3, 8,4 Гц, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,00 (ддд, J=2,5, 8,7, 10,2 Гц, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=493 (M+1).

Соединение 144. Соединение **88** (1,08 г, 3,14 ммоль), гидрохлорид 2-хлорпиридин-4-карбоксимидамида (900 мг, 4,69 ммоль) и K_2CO_3 (1,30 г, 9,42 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 120 °C в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли MTBE. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 0–50% EtOAc в гексанах), получая продукт (914 мг, выход 61%) в виде желтого пенистого твердого вещества. Продукт (903 мг, 1,88 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (18 мл). Добавляли DDQ (510 мг, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли MTBE и водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 5 минут. Продукт экстрагировали MTBE. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–20% EtOAc в гексанах), получая соединение **144** (832 г, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 145. Смесь соединения **144** (300 мг, 0,63 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (90 мг, 1,05 ммоль), фосфата калия (660 мг, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфина (54 мг, 0,19 ммоль), ацетата палладия (24 мг, 0,11 ммоль), толуола (4 мл) и воды (0,2 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 130 °C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–30% EtOAc в гексанах), получая соединение **145** (254 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 146. Соединение **145** (306 мг, 0,63 ммоль) растворяли в ТГФ (2,1 мл) и MeOH (2,1 мл). Водн. 3 N HCl (2,1 мл, 6,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ до pH ~8 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **146** (296 мг) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 147. Соединение **146** (все вышеуказанное) растворяли в этилформиате (1,6 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,7 мл, 10,2 ммоль), EtOH (6,6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (71 мг, 1,02 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в

течение ночи и концентрировали. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную фазу обрабатывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **147** (242 мг, выход 82% из соединения **145**) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 148. Соединение **147** (240 мг, 0,52 ммоль) растворяли в MeOH (2,6 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,18 мл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **148** (224 мг, выход 93%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T53 Соединение **148** (224 мг, 0,48 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (72 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часов. Добавляли пиридин (120 мкл, 1,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой, водн. насыщ. $NaHCO_3$ и водн. 10% Na_2SO_3. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-25% ацетона в гексанах) с получением соединения **T53** (167 мг, выход 75%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,61 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=0,9, 1,7 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (шир. Т, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (шир. Т, J=9,2 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,24 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); *m/z*=465 (M+1).

Соединение 149. Смесь соединения **88** (3,50 г, 10,16 ммоль), тиомочевины (850 мг, 11,18 ммоль) и *трет*-бутоксида калия (1,15

г, 10,27 ммоль) в EtOH (14 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 120 °C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли MTBE. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **149** (3,25 г, выход 79%) в виде белой пены. *m/z*=403 (M+1).

Соединение 150. К раствору соединения **149** (5,40 г, 13,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (135 мл) добавляли DDQ (4,70 г, 20,70 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут смесь разбавляли MTBE и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **150** (3,90 г, выход 72%) в виде белой пены. *m/z*=799 (M+1).

Соединение 151. К раствору соединения **150** (3,90 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (12 мл) и EtOH (48 мл) последовательно добавляли иодметан (3,04 мл, 48,85 ммоль) и боргидрид натрия (1,50 г, 39,65 ммоль) при 0 °C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (0,50 г, 13,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 45 минут и затем распределяли между EtOAc и водн. 10% Na_2SO_3. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **151** (3,50 г, выход 86%) в виде белой пены. *m/z*=415 (M+1).

Соединение 152a Смесь соединения **151** (414 мг, 1,00 ммоль), тиофен-2-карбоксилата меди (I) (570 мг, 3,00 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-бороновой кислоты (381 мг, 2,00 ммоль) и ТГФ (10 мл) в сосуде под давлением продували азотом в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (58 мг, 0,05 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Бутылку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 14 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водн. 1 N NaOH и

водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **152a** (273 мг, выход 53%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 153a Соединение **152a** (271 мг, 0,53 ммоль) растворяли в ТГФ (1,75 мл) и MeOH (1,75 мл). Водн. Добавляли 3 N HCl (1,75мл, 52,5 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрации добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **153a** (248 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 154a Соединение **153a** (246 мг, 0,52 ммоль) растворяли в этилформиате (1,3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,8 мл, 7,79 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,3 мл, 7,8 ммоль), EtOH (5,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (55 мг, 0,79 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **154a** (140 мг, выход 54%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 155a Соединение **154a** (137 мг, 0,28 ммоль) растворяли в MeOH (1,4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 96 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **155a** (117 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

T54 Соединение **155a** (117 мг, 0,24 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,8 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (34 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (58 мкл, 0,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2,5 часов и

охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T54** (107 мг, выход 91%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=0,8, 1,2 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=1,5, 5,1 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,36 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,63 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,81 (дк, J=7,1, 13,1 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=493 (M+1).

Соединение 152b Смесь соединения **151** (414,5 мг, 1,00 ммоль), тиофен-2-карбоксилата меди (I) (570 мг, 2,99 ммоль), 3-пиколин-4-бороновой кислоты (274 мг, 2,00 ммоль) и ТГФ (10 мл) в сосуде под давлением продували азот в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (58 мг, 0,05 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Бутылку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 14 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водн. 1 N NaOH и водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **152b** (50 мг, выход 11%) в виде белой пены. *m/z*=460 (M+1). Исходное соединение **151** (340 мг, выход 82%) также восстанавливали после флэш-хроматографии.

Соединение 153b К раствору соединения **152b** (115 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (0,8 мл) и ТГФ (0,8 мл) добавляли водн. 3 N HCl (0,8 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **153b** (100 мг, выход 96%) в виде белой пены. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 154b Соединение **153b** (100 мг, 0,24 ммоль) растворяли в этилформиате (0,6 мл, 7,46 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,823 мл, 3,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,6 мл, 3,6 ммоль) для доведения pH реакционной смеси до ~ 2. Последовательно добавляли EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (27 мг, 0,39 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-**50%** ацетоном в гексанах), получая соединение **154b** (54 мг, выход 51%) в виде белой пены. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 155b (T55) К раствору соединения **154b** (54 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (0,6 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,07 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч, охлаждали до 0 °C, а затем нейтрализовали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **155b** (24 мг, выход 44%) в виде бледно-желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,30 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 3,89 (дд, J=5,7, 13,8 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=5,7, 13,7 Гц, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,26 (т, J=13,7 Гц, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,91 (дт, J=2,7, 12,5 Гц, 1H), 1,70 (дк, J=7,6, 13,1 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 3H); *m/z*=441 (M+1).

T56 Соединение **155b** (23 мг, 0,052 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,6 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (7,5 мг, 0,026 ммоль) в ДМФ (0,3 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0 °C в течение 1 часа добавляли пиридин (0,012 мл, 0,15 ммоль). Реакцию нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь промывали водой (4 × 10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **T56** (14 мг, выход 61%) в виде

светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (м, 2H), 7,88 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,43 (дт, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 2,27 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединение 152c Смесь соединения **151** (275 мг, 0,664 ммоль), гидрата 3-фторпиридин-4-бороновой кислоты (214,4 мг, 1,349 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (382,2 мг, 2,004 ммоля), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (39,3 мг, 0,034 ммоль) и ТГФ (5 мл) продували N_2 в течение 3 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 17 часов. Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc (75 мл) и CH_2Cl_2 (25 мл). Объединенный элюент концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-85% EtOAc в гексанах), получая соединение **152c** (237 мг, чистота 70%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 153c Суспензию неочищенного соединения **152c** (237 мг), водн. 3 N HCl (4,8 мл, 14,4 ммоль), MeOH (4,8 мл) и ТГФ (2,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл, затем 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-75% EtOAc в гексанах), получая соединение **153c** (175 мг, выход 63% из **151**) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=420 (M+1).

Соединение 154c Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 1 мл, 4,37 ммоль) добавляли к раствору соединения **153c** (175 мг, 0,417 ммоль) в этилформиате (4 мл, 49,73 ммоль) с температурой 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 1,5 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,73 мл, 4,38 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (47,3 мг, 0,681 ммоль) и EtOH (10 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 20 часов. Смесь концентрировали до 4 мл; разбавляли EtOAc (100 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-75% EtOAc в гексанах), получая соединение **154c** (168,5 мг, выход 91%) в виде твердого вещества белой пены. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 155c Раствор метоксида натрия (25% в MeOH, 0,13 мл, 0,57 ммоль) добавляли к смеси соединения **154c** (168 мг, 0,378 ммоль) в MeOH (1,9 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч., разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) и экстрагировали MTBE (75 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование 0-75% EtOAc в гексанах), получая соединение **155c** (150 мг, выход 89%) в виде твердого вещества белой пены. *m/z*=445 (M+1).

T57 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (46,9 мг, 0,164 ммоль) в ДМФ (1,4 мл) добавляли к раствору соединения **155c** (144,5 мг, 0,325 ммоль) в ДМФ (3,6 мл) при температуре 0 °C. Через 1,5 часа добавляли пиридин (0,08 мл, 0,99 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T57** (98,2 мг, выход 68%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=5,0, 6,6 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (дт, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,33 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J*=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,62 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *м/z*=443 (M+1).

Соединение 152d Смесь соединения **151** (419,4 мг, 1,012 ммоль), (3-метил-5-пиридил)бороновой кислоты (281 мг, 2,052 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (583 мг, 3,057 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (87,9 мг, 0,0761 ммоль) и ТГФ (10 мл) продували азотом в течение 3 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь

фильтровали через слой Celite®, элюировали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) и ацетоном (40 мл); и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование **0-75%** EtOAc в гексанах), получая соединение **152d** (131,3 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 153d Суспензия соединения **152d** (197,5 мг, 0,430), водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (2,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл, затем 25 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **153d** (165 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 154d Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,91 мл, 3,98 ммоль) добавляли к раствору соединения **153d** (165 мг, 0,395 ммоль) в этилформиате (6 мл, 74,60 ммоль) с температурой 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 2 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (46,4 мг, 0,668 ммоль) и EtOH (10 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) и экстрагировали MTBE (75 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **154d** (146,4 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 155d Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,12 мл, 0,53 ммоль) добавляли к смеси соединения **154d** (146 мг, 0,332 ммоль) в MeOH (1,7 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч., разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (25 мл) и экстрагировали MTBE (75 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **155d** (85,9 мг, выход 59%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

T58 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (27,9 мг, 0,0976 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли к раствору соединения **155d** (85,9 мг, 0,195 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) температуры 0 °C. Через 2 часа добавляли пиридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (125 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая **T58** (64,7 мг, выход 76%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,49 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,33 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J*=1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,62 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (дт, *J*=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединение 152e Смесь соединения **151** (419,4 мг, 1,012 ммоль), 3-хинолинбороновой кислоты (343,6 мг, 1,986 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (571,8 мг, 2,998 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (87,9 мг, 0,0761 ммоль) и ТГФ (10 мл) продували N_2 в течение 2 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали через слой Celite®; элюировали EtOAc (25 мл), CH_2Cl_2 (25 мл) и ацетоном (25 мл); и концентрировали. Полученный материал разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 30 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **152e** (**204,4** мг, выход 41%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 153e Суспензию соединения **152e** (**204,4** мг, 0,412 ммоль), водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (2,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл, затем 50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах),

получая соединение **153e** (182,1 мг, выход 98%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 154e Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,92 мл, 4,02 ммоль) добавляли к раствору соединения **153e** (182,1 мг, 0,401 ммоль) в этилформиате (6,1 мл, 75,84 ммоль) с температурой 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 1 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (44,8 мг, 0,645 ммоль) и EtOH (10,2 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (75 мл, затем 25 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **154e** (163,2 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 155e Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,20 мл, 0,88 ммоль) добавляли к смеси соединения **154e** (163 мг, 0,342 ммоль) в MeOH (6,8 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 часов, разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (30 мл) и экстрагировали MTBE (100 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование **0-75%** EtOAc в гексанах), получая соединение **155e** (126,3 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T59 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (14,8 мг, 0,0518 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли к раствору соединения **155e** (48,8 мг, 0,102 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температуры 0 °C. Через 1 час добавляли пиридин (0,04 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (125 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-75% EtOAc в гексанах), получая **T59** (34,3 мг, выход 71%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 9,24 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,19 (д,

J=8,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, *J*=1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,79 (ддд, *J*=1,5, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, *J*=1,2, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,64 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475,2 (M+1).

Соединение 152f Смесь соединения **151** (418,5 мг, 1,010 ммоль), уинолон-6-бороновой кислоты (344,5 мг, 1,992 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (574,7 мг, 3,014 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (86,9 мг, 0,0752 ммоль) и ТГФ (10 мл) продували азотом в течение 3 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 21 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали через слой Celite®; элюировали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) и ацетоном (40 мл); и концентрировали. Полученный материал разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **152f** (155,6 мг, выход 31%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=496,2 (M+1).

Соединение 153f Суспензия соединения **152f** (156 мг, 0,314 ммоль), водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (2,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **153f** (134,4 мг, выход 95%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=452,2 (M+1).

Соединение 154f Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,68 мл, 2,97 ммоль) добавляли к раствору соединения **153f** (134,4 мг, 0,296 ммоль) в этилформиате (6,5 мл, 80,82 ммоль) температуры 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 2 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,50 мл, 3,0 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (30,9 мг, 0,445 ммоль) и EtOH (7,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (75 мл, затем 25 мл). Объединенные

органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование 0-75% EtOAc в гексанах), получая соединение **154f** (122 мг, выход 86%) в виде твердого вещества белой пены. *m/z*=477,2 (M+1).

Соединение 155f Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,15 мл, 0,66 ммоль) добавляли к смеси соединения **154f** (122 мг, 0,256 ммоль) в MeOH (5,1 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 часов, разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (50 мл) и экстрагировали MTBE (100 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **155f** (51,4 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=477,2 (M+1).

T60 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (15,8 мг, 0,0553 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли к раствору соединения **155f** (51,4 мг, 0,108 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температуры 0 °C. Через 2 часа добавляли пиридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (125 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл), водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая **T60** (34,8 мг, выход 68%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,98 (дд, J=1,8, 4,3 Гц, 1H), 8,87 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,23 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475,2 (M+1).

Соединение 152g Смесь соединения **151** (418,6 мг, 1,010 ммоль), *N*-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)уинолон-2-ил)ацетамида (524,6 мг, 2,001 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (575,6 мг, 3,018 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (89,5 мг, 0,0774 ммоль) и ТГФ (10 мл) продували азотом в течение 3 мин. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 18 часов.

После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали через слой Celite®; элюировали EtOAc (25 мл), CH_2Cl_2 (25 мл) и ацетоном (25 мл); и концентрировали. Полученный материал разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 35 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **152g** (74,9 мг, 15% выход) в виде стеклообразного твердого вещества. *m/z*=503,2 (M+1).

Соединение 153g Суспензию соединения **152g** (74,9 мг, 0,149 ммоль), водн. 3 N HCl (2,4 мл, 7,2 ммоль), MeOH (2,4 мл) и ТГФ (1,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, концентрировали и загружали непосредственно на диоксид кремния и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексане), получая соединение **153g** (40,3 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=459,2 (M+1).

Соединение 154g Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,20 мл, 0,87 ммоль) добавляли к раствору соединения **153 г** (40,3 мг, 0,0879 ммоль) в этилформиате (4 мл, 49,73 ммоль) температуры 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 3 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,15 мл, 0,90 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (9,4 мг, 0,135 ммоль) и EtOH (2,3 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение 154g (32,7 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=484,2 (M+1).

Соединение 155g Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,04 мл, 0,18 ммоль) добавляли к смеси соединения **154g** (32,7 мг, 0,0676 ммоль) в MeOH (1,4 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 часов, разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) и экстрагировали MTBE (50 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **155g**

(34,7 мг, количественный выход), которое использовали как есть в последующей реакции.

T61 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (4,5 мг, 0,016 ммоль) в ДМФ (0,6 мл) добавляли к раствору соединения **155g** (15,1 мг, 0,0312 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) температуры 0 °C. Через 2 часа добавляли пиридин (15 мкл, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (75 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (10 мл) и солевым раствором (10 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая **T61** (9,1 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (уш. с., 1H), 9,00 (с, 1H), 8,42 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,35 (уш. с., 1H), 8,08 (дд, *J*=1,5, 5,2 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,32 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J*=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=482,2 (M+1).

Соединение 152h Смесь соединения **151** (424,2 мг, 1,023 ммоль), 8-хинолинилбороновой кислоты (230,5 мг, 1,333 ммоль), меди (I)-тиофен-2-карбоксилата (574 мг, 3,01 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (86,6 мг, 0,0749 ммоль) и ТГФ (10 мл) продували азотом в течение 5 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали через слой Celite®, элюировали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) и ацетоном (40 мл); и концентрировали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **152h** (75,5 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. m/z=496,2 (M+1).

Соединение 153h Суспензию соединения **152h** (75,5 мг, 0,152 ммоль), водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль), MeOH (2 мл) и ТГФ (1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, затем 20 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученное необработанное соединение **153 ч** (66,6 мг) использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 154h Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,34 мл, 1,49 ммоль) добавляли к раствору соединения **153h** (66,6 мг, ≤ 0,147 ммоль) в этилформиате (2,2 мл, 27,35 ммоль) температуры 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, нагревали до комнатной температуры в течение дополнительных 3 часов. Смесь охлаждали до 0 °C; подкисляли водн. 6 N HCl (0,25 мл, 1,5 ммоль); добавляли гидрохлорид гидроксиламина (18,3 мг, 0,263 ммоль) и EtOH (3,7 мл) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) и экстрагировали MTBE (75 мл) и EtOAc (25 мл). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование **0-100%** EtOAc в гексанах), получая соединение **154h** (57,2 мг, 79% выход из соединения **152h**) в виде белого твердого вещества. *m/z*=477,2 (M+1).

Соединение 155h Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 0,05 мл, 0,22 ммоль) добавляли к смеси соединения **154h** (57,2 мг, 0,120 ммоль) в MeOH (2 мл) комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водн. 10% NaH_2PO_4 (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **155h** (48,3 мг, выход 84%) в виде стеклообразного твердого вещества. *m/z*=477,2 (M+1).

T62 Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (14,5 мг, 0,0507 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли к раствору соединения **155h** (48,3 мг, 0,101 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температуры 0 °C. Через 1 часа добавляли пиридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл); промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) и солевым раствором (25 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая **T62** (31,5 мг, выход 65%) в виде желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,17 (дд, *J*=0,8, 1,2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J*=0,8, 5,5 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,32 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,9 Гц, 1H), 2,16

(м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475,2 (M+1).

Соединение 157. Смесь соединения **156** (500 мг, 2,56 ммоль), бис(пинаколато)диборона (712 мг, 2,80 ммоль), ацетата калия (626 мг, 6,38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (98 мг, 0,013 ммоль) и 1,4-диоксана (6 мл) во флаконе продували N_2 в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали до 125 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc и водой. Органическую фазу фильтрата отделяли, промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **157** (475 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=206 (M-C_6H_9).

Соединение 158. Смесь соединения **151** (231 мг, 0,56 ммоль), тиофен-2-карбоксилата меди (I) (320 мг, 1,68 ммоль), соединения **157** (200 мг, 0,70 ммоль) и ТГФ (5 мл) в сосуде под давлением продували N_2 в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (32 мг, 0,028 ммоль). Продувание N_2 продолжали в течение еще 2 минут. Бутылку герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 14 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водн. 1 N NaOH и водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **158** (65 мг, выход 22%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=528 (M+1).

Соединение 159. Соединение **158** (64 мг, 0,12 ммоль) растворяли в MeOH (0,8 мл). Водн. Добавляли 3 N HCl (0,4 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрации добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **159** (60 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 160. Соединение **159** (57 мг, 0,12 ммоль) растворяли в этилформиате (0,28 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,41 мл, 1,77

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,3 мл, 1,8 ммоль), EtOH (1,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (13 мг, 0,18 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 6 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **160** (46 мг, выход 77%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 161. Соединение **160** (46 мг, 0,090 ммоль) растворяли в MeOH (0,9 мл). Добавляли карбонат калия (38 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **161** (39 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

T63 Соединение **161** (39 мг, 0,077 ммоль) растворяли в бензоле (1 мл). Добавляли DDQ (20 мг, 0,088 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 5 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T63** (15 мг, выход 38%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,38 (тд, J=1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=507 (M+1).

Соединение 162. Смесь соединения **144** (161 мг, 0,33 ммоль), морфолина (59 μ L, 0,68 ммоль), Xphos (19 мг, 0,040 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (12 мг, 0,013 ммоль), *трет*-бутоксида натрия (48 мг, 0,50 ммоль) и толуола (1 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 мин. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при

100 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **162** (125 мг, выход 70%) в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. m/z=531 (M+1).

Соединение 163. Соединение **162** (439 мг, 0,83 ммоль) растворяли в ТГФ (2,8 мл) и MeOH (2,8 мл). Водн. Добавили 3 N HCl (2,8 мл, 8,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрации добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **163** (387 мг, выход 96%) в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=487 (M+1).

Соединение 164. Соединение **163** (385 мг, 0,79 ммоль) растворяли в этилформиате (1,9 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 2,7 мл, 11,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (2,0 мл, 12,0 ммоль), EtOH (11,9 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (84 мг, 1,21 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **164** (309 мг, выход 76%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1).

Соединение 165. Соединение **164** (306 мг, 0,60 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,21 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **165** (273 мг, выход 89%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1).

T64 Соединение **165** (128 мг, 0,25 ммоль) растворяли в бензоле (2,5 мл). Добавляли DDQ (60 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. и затем

охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **T64** (98 мг, 77% выход) в виде желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,37 (дд, J=0,7, 5,3 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,69 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 3,86 (дд, J=4,0, 5,8 Гц, 4H), 3,62 (дд, J=3,8, 6,0 Гц, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (дк, J=7,1, 12,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=510 (M+1).

Соединение 166. Смесь соединения **144** (166 мг, 0,35 ммоль), фенилбороновой кислоты (55 мг, 0,45 ммоль), карбоната калия (239 мг, 1,73 ммоль), толуола (2 мл), EtOH (1 мл) и воды (1 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (12 мг, 0,010 ммоль). Продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-25% EtOAc в гексанах), получая соединение **166** (180 мг, количественный выход) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 167. Соединение **166** (210 мг, 0,40 ммоль) растворяли в ТГФ (1,4 мл) и MeOH (1,4 мл). Водн. Добавили 3 N HCl (1,4 мл, 8,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрации добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **167** (189 мг, выход 98%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 168. Соединение **167** (187 мг, 0,39 ммоль) растворяли в этилформиате (945 мкл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,4 мл, 6,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,98 мл, 5,88 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (42 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-25% EtOAc в гексанах), получая соединение **168** (132 мг, выход 67%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

Соединение 169. Соединение **168** (130 мг, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (1,3 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 90 мкл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **169** (112 мг, выход 86%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

T65 Соединение **169** (82 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часа. Добавляли пиридин (40 мкл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T65** (63 мг, выход 76%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,88 (дд, J=0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,76 (дд, J=0,9, 1,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,35 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (тд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,28 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=501 (M+1).

Соединение 170a Смесь соединения **88** (1,30 г, 3,77 ммоль), 4-изохинолинкарбоксимидамида гидрохлорида (1,21 г, 5,81 ммоль) и карбоната калия (1,56 г, 11,28 ммоль) в EtOH (38 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь

охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 1,63 г, 16,50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **170a** (0,70 г, выход 38%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 171a Раствор соединения **170a** (0,70 г, 1,42 ммоль) и водн. 3 N HCl (4,7 мл, 14,1 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171a** (0,63 г, выход 98%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 172a К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения 171a (0,63 г, 1,40 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,80 мл, 4,26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172a** (0,60 г, выход 88%) в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 173a К раствору соединения **172a** (0,60 г, 1,25 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли уксусную кислоту (0,70 мл, 12,23 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,13 г, 1,87 ммоль). Смесь нагревали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173a** (0,57 г, выход 96%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 174a Смесь соединения **173a** (0,57 г, 1,20 ммоль) и карбоната калия (0,83 г, 6,00 ммоль) в MeOH (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **174a** (0,37 г, выход 65%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T66 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **174a** (0,37 г, 0,78 ммоль) в дегазированном ДМФ (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,12 г, 0,42 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,6 мл, 7,44 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах), получая соединение **T66** (0,13 г, 35% выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,79 (ддд, J=0,8, 1,6, 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=1,1, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H) 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 170b Смесь соединения **88** (1,30 г, 3,77 ммоль), неочищенного пиразоло [1,5-*a*]пиридин-3-карбоксимидамида гидрохлорида (<5,78 ммоль) и карбоната калия (1,56 г, 11,28 ммоль) в EtOH (38 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и обрабатывали диоксидом марганца

(88%, 1,7 г, 17,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **170b** (0,15 г, выход 8%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=485 (M+1).

Соединение 171b Раствор соединения **170b** (0,15 г, 0,31 ммоль) и водн. 3 N HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171b** (0,13 г, выход 96%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 172b К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **171b** (0,13 г, 0,30 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,28 мл, 1,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (25 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172b** (0,11 г, выход 80%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=469 (M+1).

Соединение 173b К раствору соединения **172b** (0,11 г, 0,23 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,15 мл, 2,62 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,025 г, 0,36 ммоль). Смесь нагревали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173b** (0,10 г, выход 91%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 174b Смесь соединения **173b** (0,10 г, 0,21 ммоль) и карбоната калия (0,15 г, 1,08 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25

мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах), получая соединение **174b** (0,073 г, выход 73%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

T67 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **174b** (0,073 г, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,025 г, 0,087 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T67** (0,031 г, выход 42%) в виде желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (тд, J=1,1, 6,9 Гц, 1H), 8,50 (тд, J=1,3, 9,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,5 Гц, 1H), 6,92 (дт, J=1,4, 6,9 Гц, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,77 (тдд, J=7,0, 13,0, 19,3 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H). 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=464 (M+1).

Соединение 170c Смесь соединения **88** (1,50 г, 4,36 ммоль), гидрохлорида 8-метил-4-хинолинкарбоксимидамида (1,21 г, 5,46 ммоль) и карбоната калия (1,81 г, 13,10 ммоль) в EtOH (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл), обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **170c** (1,49 г, выход 67%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 171c Раствор соединения **170c** (1,49 г, 2,92 ммоль) и водн. 3 N HCl (10 мл, 30 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования смесь охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171c** (1,44 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 172c К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **171c** (все с последней стадии) в этилформиате (12 мл, 148 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 1,6 мл, 8,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172c** (1,34 г, выход 92%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 173c К раствору соединения **172c** (1,34 г, 2,71 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли уксусную кислоту (1,6 мл, 27,9 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,28 г, 4,03 ммоль). Смесь нагревали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173c** (1,31 г, выход 98%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 174c Смесь соединения **173c** (1,31 г, 2,67 ммоль) и карбоната калия (1,84 г, 13,31 ммоль) в MeOH (27 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **174c** (0,94 г, выход 72%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

T68 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **174c** (0,94 г, 1,91 ммоль) в дегазированном ДМФ (10 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,30 г, 1,05 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (1,5 мл, 18,5 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T68** (0,30 г, выход 32%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 7,97 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,63 (тд, J=1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,63 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 170d Смесь соединения **1** (1,50 г, 4,36 ммоль), гидрохлорида 2-метил-4-хинолинкарбоксимидамида (1,21 г, 5,46 ммоль) и карбоната калия (1,81 г, 13,10 ммоль) в EtOH (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **170d** (1,44 г, выход 65%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 171d Раствор соединения **170d** (1,44 г, 2,83 ммоль) и водн. 3 N HCl (9,5 мл, 28,5 ммоль) в MeOH (28 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171d** (1,41 г,

количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 172d К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **171d** (все из последней стадии) в этилформиате (12 мл, 148 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 1,6 мл, 8,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172d** (1,34 г, выход 95%) в виде темно-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 173d К раствору соединения **172d** (1,34 г, 2,71 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли уксусную кислоту (1,6 мл, 27,9 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,28 г, 4,03 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173d** (1,28 г, выход 96%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 174d Смесь соединения **173d** (1,28 г, 2,62 ммоль) и карбоната калия (1,81 г, 13,10 ммоль) в MeOH (26 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **174d** (0,80 г, выход 63%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

T69 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **174d** (0,80 г, 1,64 ммоль) в дегазированном ДМФ (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,26 г, 0,91 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (1,3 мл, 16,1 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), а затем кристаллизовали из EtOH, получая соединение **T69** (0,14 г, выход 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,57 (дд, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,12 (ддд, J=0,8, 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,33 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H) 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 170e Смесь соединения **88** (1,51 г, 4,38 ммоль), неочищенного гидрохлорида 2,4-диметил-5-тиазолкарбоксимидамида (<6,58 ммоль) и карбоната калия (3,0 г, 21,7 ммоль) в EtOH (44 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи, Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **170e** (1,12 г, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 171e Раствор соединения **170e** (1,12 г, 2,33 ммоль) и водн. 3 N HCl (8 мл, 24 ммоль) в MeOH (23 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH, а затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171e** (1,01 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1).

Соединение 172e К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **171e** (1,01 г, 2,33 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 1,3 мл, 7,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50

мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172e** (1,11 г, количественный выход) в виде темно-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 173e К раствору соединения **172e** (все с последней стадии) в EtOH (25 мл) добавляли уксусную кислоту (1,4 мл, 24,4 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,25 г, 3,60 ммоль). Смесь нагревали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173e** (1,08 г, количественный выход) в виде коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 174e Смесь соединения **173e** (1,08 г, 2,33 ммоль) и карбоната калия (1,62 г, 11,72 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **174e** (0,72 г, выход 67%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

T70 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **174e** (0,72 г, 1,57 ммоль) в дегазированном ДМФ (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,25 г, 0,87 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (1,3 мл, 16,1 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией повторно (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексане), получая соединение **T70** (0,21 г, выход 29%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,41 (дт, J=1,2, 7,6 Гц,

1H), 7,30 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,59 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,22 (дт, J=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,75 (дк, J=7,1, 13,0 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=459 (M+1).

Соединение 170f Смесь соединения **88** (1,45 г, 4,21 ммоль), 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксимидамида гидрохлорида (0,86 г, 5,29 ммоль) и карбоната калия (1,74 г, 12,59 ммоль) в EtOH (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **170f** (0,64 г, выход 34%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=451 (M+1).

Соединение 171f Раствор соединения **170f** (0,64 г, 1,42 ммоль) и водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) в MeOH (14 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и затем экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171f** (0,62 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=407 (M+1).

Соединение 172f К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **171f** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,8 мл, 4,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172f** (0,63 г, количественный выход) в виде ярко-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=435 (M+1).

Соединение 173f К раствору соединения **172f** (все с последней стадии) в EtOH (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,8 мл, 14,1

ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,15 г, 2,16 ммоль). Смесь нагревали при 60 ° С в атмосфере азота в течение 2 ч., перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **173f** (0,33 г, выход 55%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=432 (M+1).

Соединение 174f Смесь соединения **173f** (0,33 г, 0,76 ммоль) и карбоната калия (0,32 г, 2,32 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах и затем 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **174f** (0,080 г, выход 24%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=432 (M+1).

T71 К перемешиваемому при 0 °С в атмосфере азота раствору соединения **174f** (0,080 г, 0,18 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0,029 г, 0,10 ммоль). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,15 мл, 1,85 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °С в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **T71** (0,045 г, выход 56%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,29 (дт, J=1,2, 7,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 9,9 Гц, 1H), 2,86 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=430 (M+1).

Соединение 170g Соединение **88** (850 мг, 2,45 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидрохлорид 1-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-3-карбоксимидамида (2,1 г, 10 ммоль) и

карбонат калия (2,8 г, 20,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 1,3 г, 13,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **170g** (1,05 г, выход 84%) в виде пены. *m/z*=499 (M+1).

Соединение 171g Соединение **170g** (1,05 г, 2,11 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171g** (0,95 г, выход 99%) в виде пены. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 172g Соединение **171g** (0,95 г, 2,09 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 0,75 г, 4,17 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172g** (0,96 г, выход 95%) в виде пены. *m/z*=483 (M+1).

Соединение 173g Соединение **172g** (0,96 г, 1,99 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,4 г, 20 ммоль) и уксусную кислоту (1,2 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173g** (0,83 г, выход 87%) в виде пены. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 174g Соединение **173g** (830 мг, 1,73 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (1,2 г, 8,68 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым

раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **174g** (410 мг, выход 49%) в виде пены. *m/z*=480 (M+1).

T72 Соединение **174g** (410 мг, 0,85 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (135 мг, 0,47 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 2 часов добавляли пиридин (3 мл, 37,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T72** (105 мг, выход 26%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (с, 1H), 8,78 (дд, J=1,7, 7,9 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=1,6, 4,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=478 (M+1).

Соединение 170h Соединение **88** (1 г, 2,90 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидрохлорид 6-метилхинолин-4-карбоксимидамида (820 мг, 3,70 ммоль) и карбонат калия (1,1 г, 7,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 1,35 г, 13,66 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **170h** (660 мг, выход 45%) в виде пены. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 171h Соединение **170h** (660 мг, 1,30 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали,

получая соединение **171h** (0,61 г, количественный выход) в виде пены. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 172h Соединение **171h** (0,61 г, 1,30 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 0,47 г, 2,61 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172h** (0,59 г, выход 92%) в виде пены. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 173h. Соединение **172h** (0,59 г, 1,20 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,83 г, 11,94 ммоль) и уксусную кислоту (0,72 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173h** (0,57 г, выход 97%) в виде пены. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 174h Соединение **173h** (570 мг, 1,16 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (0,8 г, 5,79 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **174h** (400 мг, выход 70%) в виде пены. *m/z*=491 (M+1).

T73 Соединение **174h** (400 мг, 0,82 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (130 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 2 часов добавляли пиридин (3 мл, 37,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T73** (250 мг, выход 62%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,58

(с, 3H), 2,33 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 170i Соединение **88** (0,7 г, 2,03 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 4-хиназолинкарбоксимидамида гидрохлорид (1,6 г, 7,67 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,0 г, 20,24 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **170i** (130 мг, выход 13%) в виде пены. *m/z*=497 (M+1).

Соединение 171i Соединение **170i** (130 мг, 0,26 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171i** (120 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 172i Соединение **171i** (0,12 г, 0,26 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 0,10 г, 0,56 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172i** (0,12 г, выход 94%) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 173i Соединение **172i** (0,12 г, 0,25 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (175 мг, 2,52 ммоль) и уксусную кислоту (150 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173i** (0,11 г, выход 92%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 174i Соединение **173i** (110 мг, 0,23 ммоль)

растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (160 мг, 1,15 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **174i** (60 мг, выход 55%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

T74 Соединение **174i** (60 мг, 0,13 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 2 часов добавляли пиридин (1 мл, 12,4 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T74** (20 мг, выход 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,40 (ддд, J=0,8, 1,6, 8,3 Гц, 1H), 8,18 (тд, J=0,8, 8,6 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,31 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (тдд, J=3,0, 6,2, 13,8 Гц, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=476 (M+1).

Соединение 170j Соединение **88** (0,65 г, 1,88 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). 1-изохинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (790 мг, 3,80 ммоль) и карбонат калия (1,2 г, 8,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая дигидропиримидин. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 1,1 г, 11,14 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **170j** (190 мг, 20% выход) в виде пены. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 171j Соединение **170j** (190 мг, 0,38 ммоль)

растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171j** (175 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 172j Соединение **171j** (175 мг, 0,38 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 0,15 г, 0,83 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172j** (0,18 г, выход 98%) в виде пены. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 173j Соединение **172j** (0,18 г, 0,38 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (260 мг, 3,74 ммоль) и уксусную кислоту (225 мг, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173j** (0,17 г, выход 94%) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 174j Соединение **173j** (170 мг, 0,36 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (250 мг, 1,81 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **174j** (110 мг, выход 65%) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

T75 Соединение **174j** (330 мг, 0,69 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (110 мг, 0,38 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 2 часов добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах),

получая соединение **T75** (165 мг, выход 50%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,72 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,30 (кд, J=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (тд, J=0,9, 8,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=0,9, 5,7 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=1,2, 6,9, 8,2 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,3, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,5 Гц, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 170k Смесь соединения **88** (1,01 г, 2,95 ммоль), гидрохлорида 7-фтор-4-хинолинкарбоксимидамида (1,0 г, 4,43 ммоль) и карбоната калия (1,22 г, 8,85 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 44 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая необработанный дигидропиримидин в виде желтого стекла. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и раствор обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,27 г, 23,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 22 часов, после чего фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **170k** (1,16 г, выход 77%) в виде белого стекла. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 171k Раствор соединения **170k** (1,13 г, 2,20 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (7,3 мл, 21,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171k** (1,03 г, количественный выход) в виде белого стекла. m/z=470 (M+1).

Соединение 172k Раствор соединения **171k** (1,03 г, 2,19 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 M раствор в MeOH, 2,04 мл, 11,02 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым

раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172k** (1,03 г, выход 94%) в виде грязно-белого стекла. *m/z*=498 (M+1).

Соединение 173k Раствор соединения **172k** (1,03 г, 2,07 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1,19 мл, 20,7 ммоль) и EtOH (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (216 мг, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли in vacuo и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173k** (942 мг, выход 92%) в виде бледно-желтого стекла. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 174k Смесь соединения **173k** (942 мг, 1,90 ммоль) и карбоната калия (525 мг, 3,80 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **174k** (646 мг, выход 69%) в виде белого стекла. *m/z*=495 (M+1).

T76 Раствор соединения **174k** (646 мг, 1,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (10 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (206 мг, 0,72 ммоль) в дегазированном ДМФ (3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (1,06 мл, 13,13 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T76** (401 мг, выход 62%) в виде светло-желтого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,79 (дд, J=6,1, 9,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,5 Гц, 1H),

7,84 (дд, J=2,7, 9,9 Гц, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,33 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=493 (M+1).

Соединение 1701 Смесь соединения **88** (285 мг, 0,83 ммоль), гидрохлорида 8-фтор-4-хинолинкарбоксимидамида (280 мг, 1,24 ммоль) и карбоната калия (343 мг, 2,48 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 66 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая необработанный дигидропиримидин в виде желтого стекла. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и раствор обрабатывали диоксидом марганца (88%, 625 мг, 6,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 23 часов, после чего фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **1701** (316 мг, выход 74%) в виде белого стекла. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 1711 Раствор соединения **1701** (316 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (2,05 мл, 6,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **1711** (276 мг, выход 95%) в виде белого стекла. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 1721 Раствор соединения **1711** (477 мг, 1,02 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 M раствор в MeOH, 0,94 мл, 5,08 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **1721** (495 мг, выход 98%) в виде желтого стекла. *m/z*=498 (M+1).

Соединение 1731 Раствор соединения **1721** (490 мг, 0,99

ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,57 мл, 9,85 ммоль) и EtOH (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (103 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 19 часов. Растворитель удаляли in vacuo и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173 л** (567 мг) в виде оранжевого стекла. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 1741 Смесь соединения **173l** (все с последней стадии) и карбоната калия (272 мг, 1,97 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 22 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 50% EtOAc в гексане), получая соединение **1741** (300 мг, выход 62%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=495 (M+1).

T77 Раствор соединения **1741** (300 мг, 0,606 ммоль) в дегазированном ДМФ (10 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (95 мг, 0,332 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,49 мл, 6,07 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T77** (210 мг, выход 70%) в виде прозрачного стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,52 (тд, J=1,1, 8,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=493 (M+1).

Соединение 170m Смесь соединения **88** (1,06 г, 3,08 ммоль), гидрохлорида 6-метил-4-пиримидинкарбоксимидамида (800 мг, 4,63 ммоль) и карбоната калия (1,28 г, 9,26 ммоль) в EtOH (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 96 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин в виде желтого стекла. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и раствор обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,38 г, 24,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 22 часов, после чего фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование **30-100%** EtOAc в гексанах), получая соединение **170m** (518 мг, выход 36%) в виде стекла. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 171m Раствор соединения **170m** (514 мг, 1,12 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (3,73 мл, 11,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование от 65 до 100% EtOAc в гексане), получая соединение **171m** (264 мг, выход 57%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=417 (M+1).

Соединение 172m Раствор соединения **171m** (264 мг, 0,633 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 0,59 мл, 3,19 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172m** (274 мг, выход 97%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 173m Раствор соединения **172m** (270 мг, 0,607 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,36 мл, 6,30 ммоль) и EtOH (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (66 мг, 0,950

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173m** (267 мг, количественный выход) в виде оранжево-коричневого стекла. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 174m Смесь соединения **173m** (267 мг, 0,605 ммоль) и карбоната калия (167 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **174m** (126 мг, выход 47%) в виде желтого стекла. *m/z*=442 (M+1).

T78 Раствор соединения **174m** (126 мг, 0,285 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали по каплям раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (45 мг, 0,156 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,23 мл, 2,85 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **T78** в виде желтого стекла (83 мг, выход 66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,33 (дд, J=0,8, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=440 (M+1).

Соединение 170n Смесь соединения **88** (701 мг, 2,03 ммоль),

4-пиридазинкарбоксимидамида гидрохлорида (484 мг, 3,05 ммоль) и карбоната калия (842 мг, 6,09 ммоль) в EtOH (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 67 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин в виде темно-оранжевого стекла. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и раствор обрабатывали диоксидом марганца (88%, 1,56 г, 15,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 26 часов, после чего фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **170n** в виде маслянистой жидкости, которая кристаллизовалось при стоянии (276 мг, выход 30%). *m/z*=447 (M+1).

Соединение 171n Раствор соединения **170n** (273 мг, 0,611 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (2,04 мл, 6,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. и концентрировали. Остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **171n** (256 мг, количественный выход) в виде стекла. *m/z*=403 (M+1).

Соединение 172n Раствор соединения **171n** (245 мг, 0,609 ммоль) в этилформиате (8 мл, 99,5 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 0,56 мл, 3,02 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **172n** (258 мг, выход 98%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=431 (M+1).

Соединение 173n Раствор соединения **172n** (258 мг, 0,599 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,35 мл, 5,99 ммоль) и EtOH (5 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (62 мг, 0,892 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 21 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно

распределяли между водн. 10% NH_4OH и CH_2Cl_2. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **173n** (236 мг, выход 92%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 174n Смесь соединения **173n** (236 мг, 0,552 ммоль) и карбоната калия (153 мг, 1,10 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 100% EtOAc), получая соединение **174n** (164 мг, выход 69%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=428 (M+1).

T79 Раствор соединения **174n** (164 мг, 0,384 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (60 мг, 0,210 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,31 мл, 3,84 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 80% EtOAc в гексанах), получая соединение **T79** (115 мг, выход 70%) в виде желтой маслянистой жидкости, которая кристаллизовалось при стоянии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,19 (дд, J=1,3, 2,3 Гц, 1H), 9,40 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,47 (дд, J=2,3, 5,3 Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,44 (дт, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,81 (дд, J=7,2, 10,5, 13,2 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=426 (M+1).

Соединение 175. Соединение **88** (172 мг, 0,50 ммоль), 6,7-дигидро-циклопента *[б]* пиридин-4-карбоксимидамида гидрохлорид (176 мг, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (207 мг, 1,50 ммоль) в EtOH (2,5 мл)

нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 120 °C в течение 11 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-90% ацетона в гексанах), получая частично очищенный продукт (210 мг) в виде желтого пенистого твердого вещества. m/z=488. Продукт (210 мг, 0,43 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл). Добавляли DDQ (107 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексанах), получая соединение **175** (159 г, выход 66% из соединения **98**) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 176. Соединение **175** (157 мг, 0,32 ммоль) растворяли в ТГФ (1,1 мл) и MeOH (1,1 мл). Водн. Добавляли 3 N HCl (1,1 мл, 3,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **176** (146 мг) в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 177. Соединение **176** (все вышеуказанное) растворяли в этилформиате (0,8 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,14 мл, 4,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,82 мл, 4,92 ммоль), EtOH (3,3 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (35 мг, 0,50 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 4 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **177** (102 мг, 68% выход из соединения **175**) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 178. Соединение **177** (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в MeOH (2,1 мл). Добавляли карбонат калия (89 мг,

0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексанах), получая соединение **178** (100 мг, количественный выход) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T80 Соединение **178** (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (52 мкл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексанах), получая соединение **T80** (56 мг, выход 56%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1H), 8,51 (тд, J=0,9, 5,3 Гц, 1H), 8,00 (тд, J=0,8, 5,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 3,47 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,12 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,22 (м, 4H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=465 (M+1).

Соединения 179 и 180 Смесь соединения **12** (1,203 г, 4,00 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (559 мг, 4,02 ммоль), карбоната натрия (1,28 г, 12,1 ммоль), 1,4-диоксана (15 мл) и воды (5 мл) в сосуде под давлением продували азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (294 мг, 0,40 ммоль). Продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Бутылку герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **179** (675 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=359 (M+1). Из колонки также получают соединение **180** (135 мг, 8% выход) в виде белого

пенистого твердого вещества. *m/z*=419 (M+1).

Соединение 181. Соединение **180** (135 мг, 0,32 ммоль) растворяли в этилформиате (0,78 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,1 мл, 4,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,79 мл, 4,74 ммоль), EtOH (3,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (34 мг, 0,49 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 16 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **181** (71 мг, выход 50%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=444 (M+1).

Соединение 182. Соединение **181** (70 мг, 0,16 ммоль) растворяли в MeOH (1,6 мл). Добавляли карбонат калия (65 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **182** (67 мг, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=444 (M+1).

T81 Соединение **182** (67 мг, 0,15 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,75 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (37 мкл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетоном в гексанах), получая соединение **T81** (18 мг, выход 27%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,11 (дт, J=1,9, 7,8, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,24 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=442 (M+1).

Соединение 184. К раствору соединения **183** (290 мг, 1,41 ммоль) в MeCN (7 мл) добавляли тригидрат фторида тетрабутиламмония (887 мг, 2,82 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч. реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 1/1 CH_2Cl_2/толуол и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% ацетона в гексанах), получая соединение **184** (72 мг, 35% выход) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Соединение 185. Смесь соединения **184** (70 мг, 0,48 ммоль), бис(пинаколато)диборона (244 мг, 0,96 ммоль), ацетата калия (141 мг, 1,44 ммоль). [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (18 мг, 0,025 ммоль) и 1,4-диоксан (1,5 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 мин. Флакон герметично закрывали и нагревали до 130 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая частично очищенное соединение **185** (103 мг) в виде вязкой маслянистой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=156 (M-C_6H_9).

Соединение 187a Смесь 4-хлор-6-фтор-2-метилхинолина (**186a**, 250 мг, 1,28 ммоль), бис(пинаколато)диборона (357 мг, 1,41 ммоль), ацетата калия (314 мг, 3,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (47 мг, 0,064 ммоль) и 1,4-диоксана (3 мл) в пробирке продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали до 125 °C в течение 5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **187a** (140 мг, выход 38%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=206 (M-C_6H_9).

Соединение 187b Смесь 4-хлор-6-фторхинолина (**186b**, 463 мг, 2,55 ммоль), бис(пинаколато)диборона (712 мг, 2,80 ммоль), ацетата калия (626 мг, 6,38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (98 мг, 0,13

ммоль) и 1,4-диоксана (6 мл) в пробирке продували N_2 в течение 5 мин. Флакон герметично закрывали и нагревали до 125 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах) с получением соединения **187b** (131 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества.

Соединение 187c Смесь 4-хлор-6,8-дифторхинолина (**186c**, 508 мг, 2,55 ммоль), бис(пинаколато)диборона (712 мг, 2,80 ммоль), ацетата калия (626 мг, 6,38 ммоль) [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (98 мг, 0,13 ммоль) и 1,4-диоксана (6 мл) в пробирке продували N_2 в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали до 125 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-**100%** EtOAc в гексанах), получая соединение **187c** (442 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 188a Смесь соединения **179** (550 мг, 1,53 ммоль), 2-(гидроксиметил)пиридин-4-бороновой кислоты (351 мг, 2,29 ммоль), карбоната натрия (487 мг, 4,59 ммоль), 1,4-диоксана (6 мл) и воды (2 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (112 мг, 0,15 ммоль). Продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Флакон закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **188a** (213 мг, выход 32%) в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=432 (M+1).

Соединение 189a Соединение **188a** (211 мг, 0,49 ммоль) растворяли в этилформиате (1,2 мл) и охлаждали до 0 °C.

Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,7 мл, 7,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,23 мл, 7,38 ммоль), EtOH (4,8 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (52 мг, 0,75 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 16 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **189a** (165 мг, выход 74%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=457 (M+1).

Соединение 190a Соединение **189a** (62 мг, 0,14 ммоль) растворяли в MeOH (1,4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 47 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **190a** (56 мг, выход 90%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=457 (M+1).

T82 Соединение **190a** (55 мг, 0,12 ммоль) растворяли в бензоле (1,2 мл). Добавляли DDQ (30 мг, 0,13 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 30 мин. и охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-**50%** ацетоном в гексанах), получая соединение **T82** (36 мг, выход 66%) в виде коричневого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,52 (дддд, J=1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,81 (уш. с., 1H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,26 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=455 (M+1).

Соединение 188b Смесь соединения **179** (100 мг, 0,28 ммоль), соединения **185** (частично очищенного, 100 мг), карбоната натрия (89 мг, 0,84 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (20 мг, 0,027

ммоль), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,3 мл) в пробирке продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 120 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **188b** (46 мг, выход 38%) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=434 (M+1).

Соединение 189b Соединение **188b** (46 мг, 0,11 ммоль) растворяли в этилформиате (0,26 мл) и охлаждали до 0 ° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,36 мл, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,26 мл, 1,56 ммоль), EtOH (1 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (12 мг, 0,17 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **189b** (30 мг, выход 62%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=459 (M+1).

Соединение 190b Соединение **189b** (28 мг, 0,061 ммоль) растворяли в MeOH (0,6 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 22 µл, 0,095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **190b** (23 мг, выход 82%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=459 (M+1).

T83 Соединение **190b** (23 мг, 0,050 ммоль) растворяли в бензоле (0,5 мл). Добавляли DDQ (12 мг, 0,053 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 30 мин. и охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали до получения фазового раствора и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в

гексанах), получая соединение **T83** (19 мг, выход 83%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,53 (дддд, J=1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H) 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 5,61 (д, J=46,3 Гц, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=457 (M+1).

Соединение 188c Смесь соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль), уинолон-5-бороновой кислоты (108 мг, 0,62 ммоль), карбоната натрия (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (31 мг, 0,042 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **188c** (192 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 189c Соединение **188c** (192 мг, 0,42 ммоль) растворяли в этилформиате (1,0 мл) и охлаждали до 0 ° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,5 мл, 6,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. и добавляли дополнительное количество ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,08 мл, 6,48 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (45 мг, 0,65 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **189c** (160 мг, выход 79%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 190c Соединение **189c** (157 мг, 0,33 ммоль)

растворяли в MeOH (3,3 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,12 мл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **190c** (150 мг, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T84 Соединение **190c** (150 мг, 0,32 ммоль) растворяли в бензоле (3,2 мл). Добавляли DDQ (75 мг, 0,33 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 10 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **T84** (122 мг, выход 81%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (ддд, J=0,9, 1,8, 8,7 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,97 (дд, J=1,7, 4,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=1,3, 7,3 Гц, 1H) 8,27 (тд, J=1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 188d Смесь соединения **179** (157 мг, 0,437 ммоль), соединения **187a** (138 мг, 0,481 ммоль), карбоната натрия (139 мг, 1,311 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) продували азотом в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,2 мг, 0,050 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **188d** (220 мг, количественный выход) в виде белой пены. *m/z*=484,2 (M+1).

Соединение 189d Соединение **188d** (220 мг,≤0,437 ммоль) растворяли в этилформиате (1,1 мл, 13,65 ммоль) и охлаждали до 0

° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,6 мл, 6,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (47,4 мг, 0,682 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **189d** (170 мг, выход 76%) в виде желтой пены. *m/z*=509,2 (M+1).

Соединение 190d К раствору соединения **189d** (170 мг, 0,334 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,115 мл, 0,503 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4 (4 мл). MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **190d** (130 мг, выход 76%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=509,2 (M+1).

T85 Смесь соединения **190d** (130 мг, 0,256 ммоль), DDQ (70,0 мг, 0,307 ммоль) и бензола (3 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **T85** (50 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,37 (дд, J=2,9, 10,9 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=5,6, 9,3 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,65 (кд, J=6,6, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=507,2 (M+1).

Соединение 191. Смесь соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль), изохинолин-5-бороновой кислоты (108 мг, 0,62 ммоль), карбоната натрия (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (31 мг, 0,042 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) в пробирке продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали

и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **191** (89 мг, выход 47%) в виде коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 192. Соединение **191** (87 мг, 0,19 ммоль) растворяли в этилформиате (0,46 мл) и охлаждали до 0 ° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,67 мл, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,48 мл, 2,88 ммоль), EtOH (2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (20 мг, 0,29 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексане), получая соединение **192** (75 мг, выход 82%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 193. Соединение **192** (73 мг, 0,15 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). Добавляли карбонат калия (63 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. EtOAc и водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **193** (66 мг, выход 90%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T86 Соединение **193** (65 мг, 0,14 ммоль) растворяли в бензоле (1,4 мл). Добавляли DDQ (33 мг, 0,15 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 10 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **T86** (37 мг, выход 57%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (с,

1H), 8,99 (с, 1H), 8,67 (тд, J=0,9, 6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,51 (тд, J=0,9, 7,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=1,1, 8,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,3, 8,1 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тт, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=475 (M+1).

Соединение 194a Смесь соединения **179** (258 мг, 0,72 ммоль), 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (152 мг, 1,08 ммоль), карбоната натрия (229 мг, 2,16 ммоль), 1,4-диоксана (2,7 мл) и воды (0,9 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (53 мг, 0,073 ммоль). Продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **194a** (279 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=420 (M+1).

Соединение 195a Соединение **194a** (277 мг, 0,66 ммоль) растворяли в этилформиате (1,6 мл) и охлаждали до 0 ° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,7 мл, 10,2 ммоль), EtOH (6,6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (70 мг, 1,01 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 4 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **195a** (250 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 196a Соединение **195a** (247 мг, 0,56 ммоль) растворяли в MeOH (5,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,19 мл, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах),

получая соединение **196a** (217 мг, выход 88%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1).

T87 Соединение **196a** (217 мг, 0,49 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (34 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часов. Добавляли пиридин (0,12 мл, 1,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T87** (177 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,40 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,30 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,24 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,76 (дк, J=7,3, 13,1 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=443 (M+1).

Соединение 194b Смесь соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль), 2-метилпиридин-5-бороновой кислоты (86 мг, 0,63 ммоль), карбоната натрия (133 мг, 1,25 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) во флаконе продували азот в течение 5 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31 мг, 0,042 ммоль). Продувание азотом продолжали в течение еще 2 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **194b** (132 мг, выход 76%) в виде розового пенистого твердого вещества. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 195b Соединение **194b** (130 мг, 0,31 ммоль) растворяли в этилформиате (0,75 мл) и охлаждали до 0 ° Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,1 мл, 4,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,8 мл, 4,8 ммоль), EtOH (1,6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (33

мг, 0,47 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 6 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **195b** (102 мг, выход 74%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

Соединение 196b Соединение **195b** (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в MeOH (2,2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,1 мл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **196b** (96 мг, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=441 (M+1).

T88 Соединение **196b** (96 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,55 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (53 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **T88** (71 мг, выход 74%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,62 (дд, J=2,3, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,44 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 2,25 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=439 (M+1).

Соединение 194c Смесь соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль), соединения **187b** (125 мг, 0,45 ммоль), карбоната натрия (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (15 мг, 0,021 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) в пробирке продували N_2 в течение 5 минут. Флакон герметично

закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **194c** (162 мг, выход 83%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 195c Соединение **194c** (160 мг, 0,34 ммоль) растворяли в этилформиате (0,82 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,79 мл, 3,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,57 мл, 3,42 ммоль), EtOH (3,4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (36 мг, 0,52 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **195c** (133 мг, выход 79%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 196c Соединение **195c** (131 мг, 0,27 ммоль) растворяли в MeOH (2,6 мл) и ТГФ (0,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 92 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **196c** (113 мг, выход 86%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

T89 Соединение **196c** (112 мг, 0,23 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,55 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (32 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (55 мкл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией

(силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T89** (73 мг, выход 65%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,51 (дд, J=2,9, 11,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 9,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=493 (M+1).

Соединение 194d Смесь соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль), соединения **187c** (182 мг, 0,63 ммоль), карбоната натрия (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (15 мг, 0,021 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) в пробирке продували N_2 в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную смывку экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая частично очищенное соединение **194d** (225 мг, количественный выход) в виде белого пенистого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшего очистки. *m/z*=488 (M+1).

Соединение 195d Соединение **194d** (222 мг, 0,46 ммоль) растворяли в этилформиате (1,1 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,6 мл, 6,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,2 мл, 7,2 ммоль), EtOH (4,5 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (48 мг, 0,69 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **195d** (130 мг, выход 56%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=513 (M+1).

Соединение 196d Соединение **195d** (128 мг, 0,25 ммоль) растворяли в MeOH (2,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.%

в метаноле, 86 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **196d** (103 мг, выход 80%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=513 (M+1).

T90 Соединение **196d** (103 мг, 0,20 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (29 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (49 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T90** (74 мг, выход 72%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,38 (ддд, J=1,7, 2,7, 10,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,47 (дт, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (м, 3H), 2,90 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=511 (M+1).

Соединение 197. К раствору соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль) в метилпирролидоне (0,6 мл) добавляли 1-метилпиперазин (200 мкл 1,80 ммоль). Смесь нагревали при 100 °C в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **197** (157 мг, выход 89%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 198. Соединение **197** (210 мг, 0,50 ммоль) растворяли в этилформиате (1,2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,7 мл, 7,36 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч., при комнатной температуре в течение 4 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,25 мл, 7,50 ммоль),

EtOH (5 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (53 мг, 0,76 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-15% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **198** (192 мг, выход 86%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 199. Соединение **198** (188 мг, 0,42 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл). Добавляли карбонат калия (174 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **199** (176 мг, выход 94%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=448 (M+1).

T91 Соединение **199** (175 мг, 0,39 ммоль) растворяли в бензоле (4 мл). Добавляли DDQ (97 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 10 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в CH_2Cl_2), получая соединение **T91** (119 мг, выход 68%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 7,41 (дддд, J=1,9, 5,2, 7,2, 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,24 (дт, J=1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J=1,1, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 3,87 (т, J=5,1 Гц, 4H), 2,52 (м, 7H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=446 (M+1).

Соединение 200. Смесь соединения **88** (900 мг, 2,61 ммоль), гидробромида N-амидиноморфолина (823 мг, 3,92 ммоль) и карбоната калия (1,08 г, 7,81 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 70 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин в виде желтого стекла. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и раствор обрабатывали диоксидом марганца (88%, 2,01 г,

20,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **200** (749 мг, выход 63%) в виде прозрачной вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=454 (M+1).

Соединение 201. Раствор соединения **200** (745 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (5,47 мл, 16,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **201** (565 мг, выход 84%) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=410 (M+1).

Соединение 202. Раствор соединения **201** (564 мг, 1,38 ммоль) в этилформиате (18 мл, 224 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 1,28 мл, 6,91 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **202** (604 мг, количественный выход) в виде оранжевой маслянистой жидкости. *m/z*=438 (M+1).

Соединение 203. Раствор соединения **202** (604 мг, 1,38 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,80 мл, 13,8 ммоль) и EtOH (12 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (144 мг, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 22 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **203** (541 мг, выход 90%) в виде светло-коричневого стекла. *m/z*=435 (M+1).

Соединение 204. Смесь соединения **203** (541 мг, 1,25 ммоль) и карбоната калия (346 мг, 2,50 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и

подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **204** (383 мг, выход 71%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=435 (M+1).

T92 Раствор соединения **204** (327 мг, 0,752 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали по каплям раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (118 мг, 0,413 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,61 мл, 7,56 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-3% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T92** (160 мг, выход 49%) в виде стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (с, 1H), 7,42 (ддд, J=1,9, 5,2, 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,14 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 3,82 (м, 8H), 2,55 (м, 3H), 2,14 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,67 (дк, J=7,4, 13,2 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=433 (M+1).

Соединение 205. Смесь соединения **95** (245 мг, 0,63 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (90 мг, 1,05 ммоль), фосфата калия (660 мг, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфина (54 мг, 0,19 ммоль), ацетата палладия (24 мг, 0,11 ммоль), толуола(4 мл) и воды (0,2 мл) в пробирке продували N_2 в течение 3 мин. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 130 °C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **205** (123 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=398 (M+1).

Соединение 206. Соединение **205** (121 мг, 0,30 ммоль)

растворяли в этилформиате (0,73 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,05 мл, 4,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,76 мл, 4,56 ммоль), EtOH (3 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (43 мг, 0,62 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 55 °C (масляная баня) и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **206** (72 мг, выход 56%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 207. Соединение **206** (72 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (1,7 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 60 µл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексанах), получая соединение **207** (54 мг, выход 75%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=423 (M+1).

T93 Соединение **207** (54 мг, 0,13 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (31 мкл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетоном в гексанах), получая соединение **T93** (35 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,67 (дд, J=1,2, 8,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J=1,2, 6,8, 17,9 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J=7,7, 11,2, 18,3 Гц, 1H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,22 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,91 (ддт, J=6,8, 11,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H),

1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,17 (м, 2H); m/z=421,2 (M+1).

Соединение 94. Соединение **93** (1 г, 2,40 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Добавляли оксихлорид фосфора (V) (4 г, 26,09 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® Initiator ™ при 100 °C в течение 60 минут, охлаждали и выливали в лед. После выдерживания в течение 10 мин смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт смешивали в бензоле (100 мл) и обрабатывали этиленгликолем (1 г, 16,11 ммоль) и моногидратом *п-толуол*сульфоновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов с ловушкой Дина-Старка, охлаждали до комнатной температуры и промывали водой. Органический раствор сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **94** (550 мг, выход 53%) в виде твердого вещества светлого цвета. *m/z*=436 (M+1).

Соединение 208. Смесь соединения **94** (550 мг, 1,26 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли циклобутанол (200 мг, 2,77 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 120 мг, 3,00 ммоль). Реакцию перемешивали при 60 °C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **208** (500 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 209. Смесь соединения **208** (500 мг, 1,06 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **209** (450 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 210. Соединение **209** (450 мг, 1,05 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 200 мг, 1,11 ммоль). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **210** (430 мг, выход 90%) в виде пены. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 211. Соединение **210** (430 мг, 0,94 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (660 мг, 9,50 ммоль) и уксусную кислоту (550 мг, 9,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **211** (425 мг, выход 99%) в виде пены. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 212. Соединение **211** (425 мг, 0,94 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (650 мг, 4,70 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **212** (235 мг, выход 55%) в виде пены. *m/z*=453 (M+1).

T94 Соединение **212** (235 мг, 0,52 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (82 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T94** (115 мг, выход 49%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,95 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 2,96 (ддд, J=1,1, 6,8, 18,8 Гц, 1H), 2,72 (ддд, J=7,6, 11,3, 18,9 Гц, 1H), 2,61 (тд, J=6,7, 12,8 Гц, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,80 (м, 3H) 1,51 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=451 (M+1).

Соединение 213. К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли циклобутанметанол (86 мкл, 0,91 ммоль) при комнатной

температуре. Раствор соединения **94** (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., при 50 °C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **213** (203 мг, выход 91%).

Соединение 214. К перемешиваемому раствору соединения **213** (203 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляли водн. 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **214** (193 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 215. Соединение **214** (193 мг,≤0,42 ммоль) в этилформиате (1,9 мл, 23,62 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 2,7 мл, 11,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и добавляли ТГФ (0,5 мл). После перемешивания в течение еще 1,5 часов добавляли дополнительное количество ТГФ (0,5 мл). Реакцию перемешивали в течение дополнительного 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (2,0 мл, 12 ммоль), EtOH (8 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (84 мг, 1,21 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 55 °C (масляная баня) и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **215** (145 мг, выход 71%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 216. Соединение **215** (143 мг, 0,31 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли карбонат калия (123 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией

(силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **216** (122 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T95 Соединение **216** (121 мг, 0,26 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,3 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (37 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли пиридин (63 мкл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **T95** (87 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,77 (ддд, J=0,6, 1,5, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (тд, J=1,0, 8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,45 (дд, J=6,5, 10,8 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J=1,0, 6,6, 18,7 Гц, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H) 2,17 (м, 4H), 1,92 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=465 (M+1).

Соединение 217a К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли циклогексанол (0,097 мл, 0,92 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли при 0 °C к раствору соединения **94** (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., при 50 °C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **217a** (208 мг, выход 90%) в виде белой пены.

Соединение 218a К перемешиваемому раствору **217a** (208 мг, 0,416 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляли водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой,

сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **218a** (200 мг, количественный выход) в виде белой пены. *m/z*=456,2 (M+1).

Соединение 219a Соединение **218a** (200 мг,≤0,416 ммоль) растворяли в этилформиате (1,06 мл, 13,16 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,5 мл, 6,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,09 мл, 6,54 ммоль), EtOH (2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (46 мг, 0,66 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **219a** (88 мг, выход 44%) в виде бледно-желтой пены.

Соединение 220a К раствору соединения **219a** (88 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,063 мл, 0,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4 (3 мл). MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **220a** (42 мг, выход 48%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=481,2 (M+1).

T96 Соединение **220a** (42 мг, 0,087 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (12,5 мг, 0,043 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (0,021 мл, 0,262 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2, и смесь промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T96** (20 мг, выход 48%) в виде белого пенистого

твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,99 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,4, 6,7, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,32 (тт, J=3,8, 8,4 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=6,7, 18,6 Гц, 1H), 2,72 (ддд, J=7,5, 11,2, 18,8 Гц, 1H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,55 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=479,2 (M+1).

Соединение 217b К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли циклопентанол (0,084 мл, 0,92 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли при 0 °C к раствору соединения **94** (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., при 50 °C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **217b** (160 мг, выход 72%) в виде белой пены.

Соединение 218b К перемешиваемому раствору **217b** (160 мг, 0,329 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли водн. 3 N HCl (1,1 мл, 3,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **218b** (150 мг, количественный выход) в виде белой пены. *m/z*=442,2 (M+1).

Соединение 219b Соединение **218b** (150 мг,≤0,329 ммоль) растворяли в этилформиате (0,82 мл, 10,2 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,2 мл, 5,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,85 мл, 5,10 ммоль), EtOH (2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (35,4 мг, 0,51 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **219b** (100 мг, выход 65%) в виде белой пены. *m/z*=467,2 (M+1).

Соединение 220b К раствору соединения **219b** (100 мг, 0,214 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,074 мл, 0,323 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4 (4 мл). MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **220b** (88 мг, выход 88%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467,2 (M+1).

T97 Соединение **220b** (87 мг, 0,186 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,0 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (26,6 мг, 0,093 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (0,045 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T97** (55 мг, выход 64%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,81 (ддд, J=0,6, 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,21 (ддд, J=0,7, 1,4, 8,5 Гц, 1H) 7,98 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,63 (тт, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,90 (дд, J=6,4, 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 1,97 (м, 11H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=465,2 (M+1).

Соединение 221a и 221b Смесь соединения **94** (600 мг, 1,37 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл). Добавляли метансульфонамид (660 мг, 6,94 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 170 мг, 4,25 ммоль). Реакцию перемешивали при 80 °C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над

$MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **221a** (250 мг, 37% выход) и **221b** (225 мг, 37% выход) в виде пенистого твердого вещества. *m/z*=495 (соединение **221a**, M+1). *m/z*=445 (соединение **221b**, M+1).

Соединение 222a Соединение **221a** (250 мг, 0,51 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **222a** (180 мг, выход 79%) в виде пены. *m/z*=451 (M+1).

Соединение 223a Соединение **222a** (180 мг, 0,40 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 150 мг, 0,83 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **223a** (175 мг, выход 92%) в виде пены. *m/z*=479 (M+1).

Соединение 224a Соединение **223a** (175 мг, 0,37 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (255 мг, 3,67 ммоль) и уксусную кислоту (220 мг, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **224a** (130 мг, выход 75%) в виде пены. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 225a Соединение **224a** (130 мг, 0,27 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (230 мг, 1,66 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **225a** (110 мг, выход 85%) в виде пены. *m/z*=476 (M+1).

T98 Соединение **225a** (110 мг, 0,23 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (37 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T98** (45 мг, выход 41%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,85 (м, 2H), 8,23 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,80 (дд, J=6,8, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=6,9, 8,5 Гц, 1H), 3,44 (уш. с., 3H), 2,83 (дд, J=6,7, 17,7 Гц, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,28 (дд, J=7,6, 14,1 Гц, 1H), 2,19 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,36 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=474 (M+1).

Соединение 222b Соединение **221b** (225 мг, 0,51 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **222b** (205 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=401 (M+1).

Соединение 223b Соединение **222b** (205 мг, 0,51 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 210 мг, 1,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **223b** (220 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=429 (M+1).

Соединение 224b Соединение **223b** (220 мг, 0,51 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (360 мг, 5,18 ммоль) и уксусную кислоту (310 мг, 5,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **224b** (200 мг, выход 92%) в виде пены. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 225b Соединение **224b** (200 мг, 0,47 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (390 мг, 2,82 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт

промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **225b** (140 мг, выход 70%) в виде пены. *m/z*=426 (M+1).

T99 Соединение **225b** (140 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (52 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T99** (45 мг, выход 32%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,99 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,75 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,16 (с, 6H), 2,91 (м, 2H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=424 (M+1).

Соединение 226a Смесь соединения **94** (300 мг, 0,69 ммоль), 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (145,4 мг, 1,03 ммоль), карбоната натрия (219 мг, 2,06 ммоль), 1,4-диоксана (2,7 мл) и воды (0,9 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50 мг, 0,069 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **226a** (290 мг, выход 85%) в виде белой пены. *m/z*=497,2 (M+1).

Соединение 227a К смеси соединения **226a** (290 мг, 0,584 ммоль) в MeOH (1,9 мл) и ТГФ (1,9 мл) добавляли водн. 3 N HCl (1,9 мл, 5,7 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч. смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **227a** (240 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=453,2 (M+1).

Соединение 228a Соединение **227a** (240 мг, 0,530 ммоль)

растворяли в этилформиате (1,3 мл, 16,2 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,8 мл, 7,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °C Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,3 мл, 7,8 ммоль), EtOH (2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (55 мг, 0,79 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **228a** (220 мг, выход 87%) в виде белой пены. *m/z*=478,2 (M+1).

Соединение 229a К раствору соединения **228a** (220 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,16 мл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **229a** (160 мг, выход 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=478,2 (M+1).

T100 Соединение **229a** (160 мг, 0,335 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (47,9 мг, 0,168 ммоль) в ДМФ (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (0,081 мл, 1,0 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% ацетона в гексанах), получая соединение **T100** (20 мг, выход 13%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,03 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (кд, J=6,6, 13,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (м, 2H),

1,89 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H); *м/z*=476,2 (M+1).

Соединение 226b Смесь соединения **94** (300 мг, 0,69 ммоль), 4-(бензил(метил) карбамоил)фенилбороновой кислоты (278 мг, 1,03 ммоль), карбоната натрия (219 мг, 2,06 ммоль), 1,4-диоксана (3,3 мл) и воды (1,1 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (50 мг, 0,069 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **226b** (416 мг, выход 97%) в виде светло-желтой пены. *m/z*=625,3 (M+1).

Соединение 227b К раствору соединения **226b** (416 мг, 0,665 ммоль) в MeOH (2,2 мл) и ТГФ (2,2 мл) добавляли водн. 3 N HCl (2,2 мл, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч. смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **227b** (359 мг, выход 93%) в виде желтой пены. *m/z*=581,3 (M+1).

Соединение 228b Соединение **227b** (355 мг, 0,611 ммоль) растворяли в этилформиате (1,5 мл, 18,6 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 2,1 мл, 9,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,53 мл, 9,2 ммоль), EtOH (9 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (63,7 мг, 0,92 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **228b** (183 мг, выход 49%) в виде белой пены. *m/z*=606,3 (M+1).

Соединение 229b К раствору соединения **228b** (183 мг, 0,302 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,105 мл, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали

водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **229b** (140 мг, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=606,2 (M+1).

T101 Соединение **229b** (140 мг, 0,231 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (33 мг, 0,115 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (0,056 мл,0,693 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% ацетона в гексанах), получая соединение **T101** (110 мг, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. **T101** представляет собой смесь амидных изомеров 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (м, 1H), 8,93 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,22 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (м, 5H), 7,36 (м, 4H), 7,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), [4,79 (с), 4,56 (с), 1:1, 2H], [3,07 (с), 2,91 (с), 1:1, 3H], 3,02 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,24 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=604,2 (M+1).

Соединение 230a Смесь соединения **94** (250 мг, 0,573 ммоль), 2-фуранбороновой кислоты (96,3 мг, 0,86 ммоль), карбоната натрия (182 мг, 1,72 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (1 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42 мг, 0,057 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование EtOAc 0-60% в гексанах), получая соединение **230a** (226 мг, выход 84%) в виде белой пены. *m/z*=468,2 (M+1).

Соединение 231a К раствору соединения **230a** (226 мг, 0,483

ммоль) в MeOH (1,6 мл) и ТГФ (1,6 мл) добавляли водн. 3 N HCl (1,6 мл, 4,8 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **231a** (190 мг, выход 93%) в виде желтой пены. *m/z*=424,2 (M+1).

Соединение 232a Соединение **231a** (190 мг, 0,449 ммоль) растворяли в этилформиате (1,1 мл, 13,7 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,5 мл, 6,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (46,8 мг, 0,67 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% ацетона в гексанах), получая соединение **232a** (171 мг, выход 85%) в виде белой пены. *m/z*=449,2 (M+1).

Соединение 233a К раствору соединения **232a** (171 мг, 0,381 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,13 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **233a** (110 мг, выход 64%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=449,2 (M+1).

T102 Смесь соединения **233a** (90 мг, 0,201 ммоль), DDQ (55 мг, 0,241 ммоль) и бензола (2 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T102** (67 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,23 (м,

1H), 8,05 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=0,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=0,8, 3,6 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J=0,6, 1,8, 3,6 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=6,5, 18,9 Гц, 1H), 3,28 (ддд, J=7,4, 11,2 18,8 Гц, 1H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,28 (м, 2H), 1,92 (дк, J=6,4, 13,1 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=447,1 (M+1).

Соединение 230b Смесь соединения **94** (216 мг, 0,496 ммоль), **2-бензофуранбороновой кислоты** (120,4 мг, 0,74 ммоль), карбоната натрия (158 мг, 1,49 ммоль), 1,4-диоксана (3 мл) и воды (1 мл) продували азотом в течение 10 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36,2 мг, 0,049 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **230b** (230 мг, выход 90%) в виде белой пены. *m/z*=518,2 (M+1).

Соединение 231b К раствору соединения **230b** (230 мг, 0,444 моль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **231b** (195 мг, выход 93%) в виде желтой пены. *m/z*=474,2 (M+1).

Соединение 232b Соединение **231b** (195 мг, 0,412 ммоль) растворяли в этилформиате (0,99 мл, 12,32 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,4 мл, 6,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (42,9 мг, 0,617 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **232b** (136 мг, выход

66%) в виде белой пены. *m/z*=499,2 (M+1).

Соединение 233b К раствору соединения **232b** (130 мг, 0,261 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,089 мл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **233b** (93 мг, выход 71%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=499,2 (M+1).

T103 Смесь соединения **233b** (93 мг, 0,186 ммоль), DDQ (50,8 мг, 0,224 ммоль) и бензола (2 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **T103** (38 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J=1,3, 7,1, 8,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=6,5, 18,9 Гц, 1H), 3,46 (ддд, J=7,7, 11,2, 18,9 Гц, 1H), 2,67 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=497,2 (M+1).

Соединение 234. Смесь соединения **94** (250 мг, 0,57 ммоль), сложного пинаколового эфира 5-метил-2-фуранбороновой кислоты (0,17 мл, 0,86 ммоль) и карбоната натрия (182 мг, 1,72 ммоль) продували азотом в течение 6 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42 мг, 0,057 ммоль) и смесь выдерживали в потоке азота в течение 1 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 110 °C в микроволновом синтезаторе Biotage® в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **234** (345 мг) в виде белой пены. *m/z*=482,2 (M+1).

Соединение 235. К смеси соединения **234** (345 мг,≤0.57 mmol)

in MeOH (2.2 mL) and THF (2.2 mL) was added aq. 3 N HCl (2,2 мл, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч. смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $NaSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **235** (207 мг, выход 82% из соединения **94**). *m/z*=438,2 (M+1).

Соединение 236. Соединение **235** (206 мг, 0,47 ммоль) растворяли в этилформиате (1,6 мл, 19,8 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,6 мл, 7,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,2 мл, 7,2 ммоль), EtOH (3 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (49 мг, 0,71 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-65% ацетона в гексанах), получая соединение **236** (107 мг, 49% выход). *m/z*=463,2 (M+1).

Соединение 237. К раствору соединения **236** (107 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (3,3 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,08 мл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-65% ацетона в гексанах), получая соединение **237** (76 мг, выход 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=463,2 (M+1).

T104 Соединение **237** (76 мг, 0,17 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,8 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (24,5 мг, 0,086 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч. и добавляли пиридин (0,041 мл, 0,51 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (100 мл). Смесь промывали водн. насыщ. NaHCO3 (10 мл), водн. 10% Na2SO3 (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли

азеотропным испарением с толуолом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-65% ацетона в гексанах), получая соединение **T104** (42 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,81 (дд, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,26 (м, 1H), 3,45 (дд, J=6,2, 19,0 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J=7,7, 11,2, 18,7 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=461,2 (M+1).

Соединение 238. Смесь соединения **94** (510 мг, 1,17 ммоль), цианида цинка (206 мг, 1,85 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (135 мг, 0,12 ммоль) взвешивали во флаконе. Флакон был запечатан и содержался под вакуумом. Добавляли *N,N*-диметилацетамид (продували N_2 в течение 5 минут, 5 мл). Флакон наполняли аргоном, нагревали при 120 °C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **238** (433 мг, выход 87%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=427 (M+1).

Соединение 239. К суспензии соединения **238** (100 мг, 0,23 ммоль) в воде (1,25 мл) добавляли водн. H_2SO_4 (получают разбавлением *концентрированной* H $_2SO_4$ (1,25 мл, 22,5 ммоль) водой (0,63 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали в течение ночи при 100 °C, охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед (30 г). pH смеси доводили до ~ 8, используя водн. 1 N NaOH и экстрагировали EtOAc. Водную фазу обрабатывали NaH_2PO_4 для доведения pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **239** (90 мг, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 240. Соединение **239** (88 мг, 0,22 ммоль) в этилформиате (0,53 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,76 мл, 3,29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и добавляли ТГФ (0,5 мл). Реакцию перемешивали в течение

дополнительного 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,55 мл, 3,30 ммоль), EtOH (2,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (23 мг, 0,33 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 55 °C (масляная баня) и концентрировали. Добавляли CH_2Cl_2 и воду. Смесь несколько раз экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (C18, элюирование 0-50% MeCN в воде), получая соединение **240** (51 мг, выход 55%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=427 (M+1).

Соединение 241. К смеси соединения **240** (50 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) добавляли оксалилхлорид (24 мкл, 0,30 ммоль) и ДМФ (1 капля) последовательно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали. Неочищенный хлорангидрид растворяли в CH_2Cl_2 (1,2 мл) и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли триэтиламин (65 мкл, 0,47 ммоль) и ацетамидоксим (13 мг, 0,18 ммоль). После того как реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-65% ацетона в гексанах), получая соединение **241** (25 мг, выход 44%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=483 (M+1).

Соединение 242. Соединение **241** (25 мг, 0,052 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. Смесь очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексане), получая соединение **242** (21 мг, выход 44%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 243. Соединение **242** (20 мг, 0,043 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл). Добавляли карбонат калия (18 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетоном в гексанах), получая соединение **243** (15 мг, выход 75%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

T105 Соединение **243** (15 мг, 0,032 ммоль) растворяли в

бензоле (1 мл). Добавляли DDQ (8 мг, 0,035 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **T105** (11 мг, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,12 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=6,1, 19,7 Гц, 1H), 3,38 (ддд, J=7,8, 11,1, 19,5 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=463 (M+1).

Соединение 244. Смесь гидрохлорида гидроксиламина (66 мг, 0,94 ммоль) и $NaHCO_3$ (79 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Добавляли соединение **238** (200 мг, 0,47 ммоль) и EtOH (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли EtOAc и воду. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение **244** (198 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 246. К смеси соединения **244** (196 мг, 0,43 ммоль) в AcOH (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (60 мкл, 0,64 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, нагревали при 100 °C в течение 16 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли толуол и смесь концентрировали досуха с получением смеси соединения **245** и **246.** Смесь растворяли в MeOH (2,8 мл). Водн. Добавляли 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **246** (159 мг, выход 85%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=440 (M+1).

Соединение 247. Соединение **246** (155 мг, 0,35 ммоль) в

этилформиате (0,85 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,81 мл, 3,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,58 мл, 3,48 ммоль), EtOH (3,5 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (37 мг, 0,53 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 6 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **247** (67 мг, выход 41%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 248. Соединение **247** (67 мг, 0,14 ммоль) растворяли в MeOH (1,4 мл). Добавляли карбонат калия (60 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **248** (53 мг, выход 79%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

T106 Соединение **248** (53 мг, 0,11 ммоль) растворяли в бензоле (1,1 мл). Добавляли DDQ (29 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH_2Cl_2 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% MeOH в CH_2Cl_2) соединение **T106** (28 мг, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,69 (дд, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,04 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,5 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,29 (ддд, J=7,6, 11,1, 19,2 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (кв, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=463 (M+1).

Соединение 249 Смесь соединения **94** (250 мг, 0,573 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) продували N_2 в течение 10 минут. Последовательно добавляли 2-(три-н-бутилстаннил)тиазол (0,144 мл, 0,459 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (26,5 мг, 0,023 ммоль), и продувание азотом продолжали в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и обрабатывали водн. 10% KF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтровали. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **249** (168 мг, выход 60%) в виде белой пены. *m/z*=485,2 (M+1).

Соединение 250 К раствору соединения **249** (168 мг, 0,346 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **250** (112 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=441,1 (M+1).

Соединение 251 Соединение **250** (112 мг, 0,254 ммоль) растворяли в этилформиате (0,613 мл, 7,62 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,872 мл, 3,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,64 мл, 3,84 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (27 мг, 0,389 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% ацетона в гексанах), получая соединение **251** (50 мг, выход 42%) в виде желтой пены. *m/z*=466,1 (M+1).

Соединение 252. К раствору соединения **251** (50 мг, 0,107 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли карбонат калия (22,2 мг, 0,161

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **252** (20 мг, выход 40%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=466,1 (M+1).

T107 Смесь соединения **252** (20 мг, 0,043 ммоль), DDQ (11,7 мг, 0,051 ммоль) и бензола (1 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T107** (5,4 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,80 (дд, J=1,3, 8,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,33 (ддд, J=1,4, 6,9, 17,8 Гц, 1H), 3,20 (ддд, J=7,5, 10,9, 18,0 Гц, 1H), 2,67 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,41 (м, 1H) 2,33 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,39 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=464,1 (M+1).

Соединение 253. В герметизируемом флаконе продували азотом смесь соединения **9** (предположительно 16,78 ммоль), гидрохлорида 2-метил-4-хинолинкарбоксимидамида (3,90 г, 17,59 ммоль) и карбоната калия (4,86 г, 35,16 ммоль) в EtOH (17 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали до 40 °C в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл) и нагревали при 65 °C до тех пор, пока все твердое вещество не окажется в растворе (~ 1,5 ч). Слои разделяли и органический экстракт промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **253** (5,35 г, выход 74%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=432 (M+1).

Соединение 254. В сосуде для микроволновой обработки смесь соединения **253** (1,78 г, 4,12 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (3,8 мл, 40,7 ммоль) в толуоле (12 мл) продували азотом. Флакон

герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 100 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно выливали в перемешиваемую суспензию $NaHCO_3$ (17 г, 205 ммоль) в воде (100 мл). После перемешивания в течение 30 минут смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая смесь кеталя и кетона (1,70 г) в виде темно-желтого пенистого твердого вещества. Необработанный продукт растворяли в бензоле (50 мл) и обрабатывали этиленгликолем (2,3 мл, 41,2 ммоль) и моногидратом *п-толуол*сульфоновой кислоты (0,078 г, 0,41 ммоль). Смесь кипятили с ловушкой Дина-Старка в течение 4 ч., охлаждали и распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **254** (1,56 г, выход 84%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=450 (M+1).

Соединение 255a В герметизируемом флаконе дегазировали азотом смесь соединения **254** (0,40 г, 0,89 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (0,19 г, 1,36 ммоль), фосфата калия (0,57 г, 2,68 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,10 г, 0,088 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между водн. 1N NaOH (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **255a** (0,40 г, выход 88%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 256a Раствор соединения **255a** (0,40 г, 0,79 ммоль) и водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **256a** (0,32 г, выход 88%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 257a К перемешиваемому при комнатной температуре

раствору соединения **256a** (0,32 г, 0,68 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,37 мл, 2,05 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **257a** (0,29 г, выход 85%) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 258a К раствору соединения **257a** (0,29 г, 0,59 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,34 мл, 5,93 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,062 г, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч, при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **258a** (0,27 г, выход 94%) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 259a Раствор соединения **258a** (0,27 г, 0,55 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,38 г, 2,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **259a** (0,18 г, выход 67%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=491(M+1).

T108 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **259a** (0,18 г, 0,37 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,057 г, 0,20 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,30 мл, 3,72 ммоль). Ледяную баню убирали, и смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T108** (0,069 г, выход 39%) в виде светло-

желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,58 (дд, J=0,8, 8,4, 1H), 8,13 (дд, J=0,4, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=1,2, 7,7 Гц, 1H) 7,34 (ддд, J=1,6, 2,6, 9,3 Гц, 1H), 7,22 (ддт, J=1,0, 2,6, 8,3 Гц, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J=2,8, 5,8, 12,2 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J=7,4, 10,1 13,5 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 255b В герметизируемом дегазировали азотом флаконе смесь соединения **254** (0,40 г, 0,89 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,19 г, 1,36 ммоль), фосфата калия (0,57 г, 2,69 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,10 г, 0,088 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали до 90 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали и распределяли между водн. 1 N NaOH (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **255b** (0,39 г, выход 86%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 256b Раствор соединения **255b** (0,39 г, 0,77 ммоль) и водн. 3 N HCl (2,6 мл, 7,8 ммоль) в MeOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **256b** (0,35 г, выход 98%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 257b К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **256b** (0,35 г, 0,75 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,41 г, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **257b** (0,31 г, выход 83%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 258b Раствор соединения **257b** (310 мг, 0,627 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,36 мл, 6,28 ммоль) и EtOH

(10 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (65 мг, 0,935 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **258b** (357 мг) в виде желтого стекла. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 259b Смесь соединения **258b** (все с последней стадии) и карбоната калия (201 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4. Подкисленную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **259b** (167 мг, 54% выход из соединения **257b**) в виде белого стекла. *m/z*=491 (M+1).

T109 Раствор соединения **259b** (167 мг, 0,34 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали по каплям раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (53 мг, 0,185 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,27 мл, 3,35 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T109** (90 мг, выход 54%) в виде белого аморфного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,58 (дд, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,13 (ддд, J=0,6, 1,3, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,56 (ддд, J=1,3, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,20 (тдд, J=2,8, 5,9, 13,7 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J=7,2, 10,2, 13,5 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7

Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 260a Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,066 г, 1,65 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору циклобутанола (0,12 г, 1,66 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь перемешивали в течение 1 часа и обрабатывали соединением **254** (0,50 г, 1,11 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере азота в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и гасили водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Растворитель выпаривали *in vacuo* и остаток экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **260a** (0,54 г, количественный выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 261a Раствор соединения **260a** (0,54 г, предположительно 1,11 ммоль) и водн. 3 N HCl (3,7 мл, 11,1 ммоль) в MeOH (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **261a** (0,52 г) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 262a К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **261a** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,61 мл, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **262a** (0,51 г, выход 98% из соединения **260a**) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 263a К раствору соединения **262a** (0,51 г, 1,08 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,62 мл, 10,83 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,12 г, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч., при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая

соединение **263a** (0,47 г, выход 93%) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 264a Раствор соединения **263a** (0,47 г, 1,01 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,71 г, 5,14 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **264a** (0,33 г, выход 70%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T110 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **264a** (0,33 г, 0,71 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,11 г, 0,38 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,57 мл, 7,06 ммоль). Ледяную баню убирали, и смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T110** (0,11 г, выход 33%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (с, 1H), 8,61 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (ддд, J=1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 2,95 (ддд, J=0,8, 6,8, 18,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,72 (ддд, J=7,6, 11,5, 18,8 Гц, 1H), 2,60 (кд, J=6,9, 13,8 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,80 (м, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=465 (M+1).

Соединение 260b Соединение **254** (800 мг, 1,78 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли циклопентанол (600 мг, 6,97 ммоль) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 280 мг, 7,00 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **260b** (850 мг, выход 95%) в виде пены. *m/z*=500 (M+1).

Соединение 261b Смесь соединения **260b** (850 мг, 1,70 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **261b** (775 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 262b Соединение **261b** (775 мг, 1,70 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 600 мг, 3,33 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **262b** (825 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 263b Соединение **262b** (825 мг, 1,70 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,2 г, 17,26 ммоль) и AcOH (1 г, 16,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **263b** (820 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 264b Соединение **263b** (820 мг, 1,70 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (1,2 г, 8,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **264b** (570 мг, выход 70%) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

T111 Соединение **264b** (570 мг, 1,19 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (210 мг, 1,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Ледяную

баню убирали. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T111** (75 мг, выход 13%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 8,66 (дд, J=1,3, 8,7 Гц, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H) 7,54 (ддд, J=1,3, 6,7, 8,3 Гц, 1H), 5,62 (тт, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,81 (м, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=479 (M+1).

Соединение 265. Соединение **9** (1,1 г, 3,71 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид хиназолин-4-карбоксимидамида (0,6 г, 2,88 ммоль) и карбонат калия (1 г, 7,24). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 дней, охлаждали и концентрировали. Остаток обрабатывали водой (20 мл) и EtOAc (100 мл) и нагревали при 65 °C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **265** (1,05 г, выход 68%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=419 (M+1).

Соединение 266. Соединение **265** (1,05 г, 2,51 ммоль) растворяли в толуоле (8 мл). Добавляли оксихлорид фосфора (V) (4 г, 26,09 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® Initiator ™ при 100 °C в течение 60 минут, охлаждали и выливали в лед. После выдерживания в течение 10 мин смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая смесь кеталя и кетона (600 мг). Смесь смешивали в бензоле (100 мл) и обрабатывали этиленгликолем (1 г, 16,11 ммоль) и моногидратом *п-толуол*сульфоновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов с ловушкой Дина-Старка, охлаждали до комнатной температуры и промывали водой. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **266** (300 мг, выход 27%) в виде твердого вещества светлого цвета. *m/z*=437 (M+1).

Соединение 267. Соединение **266** (300 мг, 0,69 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли циклобутанол (75 мг, 1,04 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 45 мг, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **267** (300 мг, выход 92%) в виде пены. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 268. Смесь соединения **267** (300 мг, 0,63 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **268** (220 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=429 (M+1).

Соединение 269. Соединение **268** (200 мг, 0,47 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 170 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **269** (215 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=457 (M+1).

Соединение 270. Соединение **269** (215 мг, 0,47 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (335 мг, 4,82 ммоль) и уксусную кислоту (280 мг, 4,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **270** (210 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=454 (M+1).

Соединение 271. Соединение **270** (210 мг, 0,46 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (310 мг, 2,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт

промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **271** (70 мг, выход 33%) в виде пены. *m/z*=454 (M+1).

T112 Соединение **271** (70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T112** (45 мг, выход 65%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,50 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,30 (ддд, J=0,7, 1,5, 8,5 Гц, 1H), 8,17 (тд, J=0,9, 8,6 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 5,37 (м, 1H), 2,97 (ддд, J=0,9, 6,7, 19,0 Гц, 1H), 2,74 (ддд, J=7,6, 11,3, 18,8 Гц, 1H), 2,60 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,47 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=452 (M+1).

Соединение 272a Соединение **266** (760 мг, 1,74 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл). Добавляли карбонат калия (725 мг, 5,24 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (200 мг, 0,27 ммоль) и 3-фторфенилбороновую кислоту (365 мг, 2,61 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 минут и перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **272a** (510 мг, выход 59%) в виде пены. *m/z*=497 (M+1).

Соединение 273a Соединение **272a** (510 мг, 1,02 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **273a** (460 мг, выход 99%) в виде пены. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 274a Соединение **273a** (460 мг, 1,01 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид

натрия (30 мас.% в метаноле, 200 мг, 1,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **274a** (490 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 275a Соединение **274a** (490 мг, 1,01 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (710 мг, 10,22 ммоль) и уксусную кислоту (615 мг, 10,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **275a** (440 мг, выход 91%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 276a Соединение **275a** (440 мг, 0,92 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (650 мг, 4,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **276a** (270 мг, выход 61%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

T113 Соединение **276a** (270 мг, 0,57 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (90 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T113** (115 мг, выход 43%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,37 (ддд, J=0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,19 (тд, J=0,9, 8,4 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=1,1, 1,6, 7,7 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J=1,5, 2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,20 (ддт, J=1,1, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,22 (тдд, J=3,2, 5,9, 13,6 Гц, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H);

m/z=476 (M+1).

Соединение 272b Соединение **266** (780 мг, 1,79 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл). Добавляли карбонат калия (740 мг, 5,35 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (210 мг, 0,29 ммоль) и 4-фторфенилбороновую кислоту (375 мг, 2,68 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 минут и перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **272b** (650 мг, выход 73%) в виде пены. *m/z*=497 (M+1).

Соединение 273b Соединение **272b** (650 мг, 1,31 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **273b** (595 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 274b Соединение **273b** (595 мг, 1,31 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 186 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 230 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **274b** (620 мг, выход 98%) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 275b Соединение **274b** (620 мг, 1,29 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (900 мг, 12,95 ммоль) и уксусную кислоту (780 мг, 12,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **275b** (540 мг, выход 88%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 276b Соединение **275b** (540 мг, 1,13 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (650 мг, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением водн.

насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **276b** (290 мг, выход 54%) в виде пены. *m/z*=478 (M+1).

T114 Соединение **276b** (290 мг, 0,61 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (96 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (1 мл) и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T114** (125 мг, выход 43%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,37 (ддд, J=0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,19 (тд, J=0,9, 8,5 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J=1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,64 (кв., J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,22 (тдд, J=3,1, 6,0, 13,8 Гц, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=476 (M+1).

Соединение 277. Смесь соединения **170d** (0,99 г, 1,94 ммоль) и диоксида селена (0,44 г, 3,96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **277** (0,87 г, выход 85%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=524 (M+1).

Соединение 278. Раствор соединения **277** (0,46 г, 0,88 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (0,033 г, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **278** (0,45 г, выход 98%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=526 (M+1).

Соединение 279. К раствору соединения **278** (0,45 г, 0,86 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл) температуры 0 °C добавляли раствор трифторида (диэтиламино)серы (0,28 г, 1,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (2

мл). Полученный синий раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 ч., затем распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **279** (0,27 г, выход 60%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=528 (M+1).

Соединение 280. Раствор соединения **279** (0,27 г, 0,51 ммоль) и водн. 3 N HCl (1,7 мл, 5,1 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **280** (0,25 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 281. Раствор соединения **280** (0,25 г, 0,51 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) при комнатной температуре обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% в метаноле, 0,30 мл, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **281** (0,25 г, выход 95%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1).

Соединение 282. Раствор соединения **281** (0,25 г, 0,48 ммоль) и уксусной кислоты (0,28 мл, 4,89 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (0,051 г, 0,73 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч. при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **282** (0,23 г, выход 92%) в виде оранжево-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 283. Смесь соединения **282** (0,23 г, 0,45 ммоль) и карбоната калия (0,31 г, 2,24 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток осторожно распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **283** (0,14 г, выход 61%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

T115 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **283** (0,14 г, 0,28 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0,043 г, 0,15 ммоль). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,22 мл, 2,72 ммоль). Ледяную баню убирали и смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T115** (0,071 г, выход 51%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,64 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,79 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,5 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,75 (д, J=46,9 Гц, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=507 (M+1).

Соединение 284. Раствор соединения **278** (0,815 г, 1,55 ммоль) и водн. 3 N HCl (5,2 мл, 15,6 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали; остаток осторожно распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **284** (0,69 г, выход 92%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=482 (M+1).

Соединение 285. К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соединения **284** (0,69 г, 1,43 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,81 мл, 4,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **285** (0,707 г, выход 97%) в

виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 286. Раствор соединения **285** (0,707 г, 1,39 ммоль) и уксусной кислоты (0,80 мл, 13,99 ммоль) в EtOH (25 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (0,14 г, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч., после чего при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, остаток распределяли между водн. насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **286** (0,43 г, выход 61%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=507 (M+1).

Соединение 287. Смесь соединения **286** (0,43 г, 0,85 ммоль) и карбоната калия (0,62 г, 4,49 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали; остаток осторожно распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **287** (0,30 г, выход 70%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=507 (M+1).

T116 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **287** (0,30 г, 0,59 ммоль) в бензоле (10 мл) добавляли одной порцией DDQ (0,15 г, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. Na_2CO_3 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование от 25% до 75% EtOAc в гексанах), получая соединение **T116** (0,047 г, выход 16%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,31 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,73 (дд, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,88 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H) 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=503 (M+1).

Неочищенное соединение **288** (0,075 г) также получали в виде темно-желтого твердого вещества из колонки. Образец снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **288** (0,028 г, 9% выход из соединения **287**) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества, которое все еще оставалось неочищенным. *m/z*=505 (M+1).

T117 Смесь соединения **288** (0,028 г, 0,055 ммоль) и ацетата натрия (50 мг, 0,61 ммоль) в уксусном ангидриде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая **T117** (0,015 г, выход 50%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,64 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,65 (кд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=547 (M+1).

Соединение 289. К перемешиваемому раствору соединения **4** (30,37 г, предположительно 145,2 ммоль) и *п-толуол*сульфоната пиридиния (3,60 г, 14,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) по каплям добавляли 3,4-дигидро-2*H*- пиран (14,6 мл, 160,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (400 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (400 мл). Органический экстракт промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (400 мл), солевым раствором (400 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **289** (26,86 г, выход 66%) в виде вязкой бесцветной маслянистой жидкости. *m/z*=279 (M+1).

Соединение 290. К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота раствору соединения **289** (10,16 г, 36,49 ммоль) в бензоле (145 мл) порциями добавляли *трет*-бутоксид калия (4,09 г, 36,45 ммоль) в течение 30 минут. После добавления полученную темную суспензию нагревали при 60 °C в течение 30 мин, охлаждали до 0 °C и обрабатывали по каплям добавлением иодметана (6,8 мл, 109,2 ммоль). Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи и гасили водн. насыщ. KH_2PO_4 (200 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (200 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах), получая соединение **290** (8,60 г, выход 80%) в виде вязкой светло-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=293 (M+1).

Соединение 291. Раствор соединения **290** (10,63 г, 36,35 ммоль) и *п-толуол*сульфоната пиридиния (0,91 г, 3,62 ммоль) в EtOH (100 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между водн. 1 N HCl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **291** (6,32 г, выход 83%) в виде белого воскообразного твердого вещества. *m/z*=209 (M+1).

Соединение 292. Раствор соединения **291** (6,32 г, 30,34 ммоль), этиленгликоля (17 мл, 305 ммоль) и моногидрата *п-толуол*сульфоновой кислоты (0,58 г, 3,05 ммоль) в бензоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **292** (7,68 г, количественный выход) в виде желтого воскообразного твердого вещества. *m/z*=253 (M+1).

Соединение 293. Смесь соединения **292** (1,39 г, 5,51 ммоль) и 20 мас.% гидроксида палладия на угле (0,30 г) в MeOH (60 мл) гидрировали (1 атм) при комнатной температуре в течение 7 дней. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, получая смесь кеталя и кетона (1,42 г). Смесь растворяли в бензоле (100 мл) и обрабатывали этиленгликолем (3,1 мл, 55,6 ммоль) и моногидратом *п*-толуолсульфоновой кислоты (0,11 г, 0,58 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в ловушке Дина-Старка в течение 4 часов, затем охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **293** (0,92 г, выход 66%) в виде смолистого белого твердого вещества. *m/z*=237 (M-OH).

Соединение 294. Соединение **293** (0,92 г, 3,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) обрабатывали $MgSO_4$ (0,44 г, 3,66 ммоль) и дихроматом пиридиния (6,82 г, 18,13 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов добавляли дополнительное количество дихромата пиридиния (3,41 г, 9,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение второй ночи и концентрировали. Остаток разбавляли Et_2O (50 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая соединение **294** (0,81 г, выход 88%) в виде грязно-белого смолистого твердого вещества. *m/z*=253 (M+1).

Соединение 295. Раствор соединения **294** (0,61 г, 2,43 ммоль), 2-фторбензальдегида (0,33 г, 2,66 ммоль) и фторида калия (40 мас.% на оксиде алюминия, 0,53 г, 3,65 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **295** (0,59 г, выход 68%) в виде светло-желтого воскообразного твердого вещества. *m/z*=359 (M+1).

Соединение 296a Смесь соединения **295** (0,59 г, 1,65 ммоль), 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорида (0,51 г, 2,46 ммоль) и карбоната калия (0,68 г, 4,92 ммоль) в EtOH (16 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 0,81 г, 8,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **296a** (0,62 г, выход 74%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 297a Раствор соединения **296a** (0,62 г, 1,22 ммоль) и водн. 3 N HCl (2,0 мл, 6,0 ммоль) в MeOH (12 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **297a** (0,60 г, количественный выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 298a Раствор соединения **297a** (все с последней стадии) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,70 мл, 3,73 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. раствором KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **298a** (0,58 г, выход 96%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 299a К раствору соединения **298a** (0,58 г, 1,17 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли уксусную кислоту (0,70 мл, 12,23 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,13 г, 1,87 ммоль). Смесь перемешивали при 60 ° C в атмосфере азота в течение 2 ч, при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **299a** (0,56 г, выход 97%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 300a Смесь соединения **299a** (0,56 г, 1,14 ммоль) и карбоната калия (0,79 г, 5,72 ммоль) в MeOH (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали и остаток осторожно распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **300a** (0,41 г, выход 73%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

T118 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **300a** (0,41 г, 0,84 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл)

по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,13 г, 0,45 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,7 мл, 8,67 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T118** (0,22 г, выход 54%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,69 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=0,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,2, 6,6, 7,9 Гц, 1H), 7,63 (тдд, J=1,0, 6,8, 7,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (дд, J=4,7, 8,6 Гц, 2H), 2,39 (дд, J=2,9, 12,2 Гц, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 296b Смесь соединения **295** (0,54 г, 1,51 ммоль), гидрохлорида 2-метил-4-хинолинкарбоксимидамида (0,42 г, 1,89 ммоль) и карбоната калия (0,63 г, 4,56 ммоль) в EtOH (5 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая дигидропиримидин. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (88%, 0,75 г, 7,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **296b** (0,62 г, выход 78%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=524 (M+1).

Соединение 297b Раствор соединения **296b** (0,24 г, 0,45 ммоль) и водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **297b** (0,22 г, количественный

выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 298b Раствор соединения **297b** (0,22 г, 0,45 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 0,26 мл, 1,39 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **298b** (0,20 г, выход 86%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=508 (M+1).

Соединение 299b К раствору соединения **298b** (0,20 г, 0,39 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли уксусную кислоту (0,23 мл, 4,02 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,042 г, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч. при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **299b** (0,18 г, выход 91%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 300b Смесь соединения **299b** (0,18 г, 0,36 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,74 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **300b** (0,088 г, выход 49%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

T119 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **300b** (0,088 г, 0,17 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,027 г, 0,094 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,14 мл, 1,73 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **T119** (0,031 г, выход 36%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,90 (дд, J=4,6, 8,4 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,39 (дд, J=2,8, 12,1 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,29 (с, 3H); *m/z*=503 (M+1).

Соединение 301. Смесь соединения **260b** (0,90 г, 1,80 ммоль) и диоксида селена (0,40 г, 3,60 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая соединение **301** (0,92 г, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 302. Раствор соединения **301** (0,92 г, 1,79 ммоль) в EtOH (18 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (0,068 г, 1,79 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в атмосфере азота в течение 1 часа смесь концентрировали и остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **302** (0,92 г, количественный выход) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=516 (M+1).

Соединение 303. К раствору соединения **302** (0,92 г, 1,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли раствор трифторида диэтиламиносеры (0,58 г, 3,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0 °C. Полученный синий раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, а затем распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **303** (0,47 г, выход 51%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=518 (M+1).

Соединение 304. Раствор соединения **303** (0,47 г, 0,91 ммоль) и водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) в MeOH (45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали

$CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **304** (0,43 г, количественный выход) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 305. Раствор соединения **304** (0,43 г, 0,91 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,51 мл, 2,72 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **305** (0,47 г) в виде темно-желтой маслянистой жидкости. *m/z*=502 (M+1).

Соединение 306. Раствор соединения **305** (все из последней стадии) и уксусной кислоты (0,51 мл, 8,92 ммоль) в EtOH (25 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (0,10 г, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч. при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **306** (0,40 г, выход 88%) в виде оранжево-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=499 (M+1).

Соединение 307. Смесь соединения **306** (0,40 г, 0,80 ммоль) и карбоната калия (0,56 г, 4,05 ммоль) в MeOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **307** (0,23 г, выход 58%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=499 (M+1).

T120 К перемешиваемому раствору соединения **307** (0,23 г, 0,46 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,071 г, 0,25 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,37 мл, 4,59 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн.

насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T120** (0,12 г, выход 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (с, 1H), 8,74 (дд, J=0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,73 (д, J=46,8 Гц, 2H), 5,63 (тт, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,91 (дд, J=6,3, 18,9 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,86 (м, 5H), 1,68 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=497 (M+1).

Соединение 308. Соединение **9** (1,25 г, 4,22 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид 8-фторхинолин-4-карбоксимидамида (0,95 г, 4,21 ммоль) и карбонат калия (1,2 г, 8,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 дней, охлаждали и концентрировали. Остаток смешивали с водой (20 мл) и EtOAc (100 мл) и нагревали при 65 °C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **308** (1,6 г, выход 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1).

Соединение 309. К раствору соединения **308** (1,25 г, 2,87 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли оксихлорид фосфора (V) (4,4 г, 28,70 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® Initiator ™ при 100 °C в течение 60 минут, охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Смесь перемешивали в течение 30 мин. и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая смесь кеталя и кетона. Неочищенный продукт смешивали с бензолом (100 мл) и обрабатывали этиленгликолем (1,8 г, 29,00 ммоль) и моногидратом *п*-толуолсульфоновой кислоты (100 мг, 0,52 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов с ловушкой Дина-Старка, охлаждали до комнатной температуры и промывали водой. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **309** (950 мг, выход 73%) в виде твердого вещества

светлого цвета. *m/z*=454 (M+1).

Соединение 310. Соединение **309** (950 мг, 2,09 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли циклопентанол (1 г, 11,61 ммоль) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 400 мг, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **310** (420 мг, выход 40%) в виде твердого вещества светлого цвета. *m/z*=504 (M+1).

Соединение 311. Смесь соединения **310** (420 мг, 0,83 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **311** (385 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 312. К смеси соединения **311** (385 мг, 0,83 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль) добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 160 мг, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **312** (405 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=488 (M+1).

Соединение 313. Соединение **312** (405 мг, 0,83 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (570 мг, 8,20 ммоль) и AcOH (500 мг, 8,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **313** (350 мг, выход 87%) в виде пены. *m/z*=485 (M+1).

Соединение 314. Соединение **313** (350 мг, 0,72 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (500 мг, 3,62 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт

промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **314** (250 мг, выход 71%) в виде пены. *m/z*=485 (M+1).

T121 Соединение **314** (250 мг, 0,51 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (91 мг, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (2 мл, 24,8 ммоль). Ледяную баню убирали. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T121** (155 мг, выход 62%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,61 (тд, J=1,1, 8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=5,3, 7,7, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=1,3, 7,7, 10,3 Гц, 1H), 5,61 (тт, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J=1,1, 6,8 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,83 (м, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=483 (M+1).

Соединение 315. Смесь соединения **296b** (0,36 г, 0,69 ммоль) и диоксида селена (0,15 г, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере азота в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая соединение **315** (0,32 г, выход 87%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=538 (M+1).

Соединение 316. Раствор соединения **315** (0,32 г, 0,60 ммоль) в EtOH (50 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (0,023 г, 0,61 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в атмосфере азота в течение 1 ч. смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **316** (0,28 г, выход 87%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=540 (M+1).

Соединение 317. К раствору соединения **316** (0,28 г, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли раствор трифторида диэтиламиносеры (0,17 г, 1,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °C. Полученный синий раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл).

Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **317** (0,16 г, выход 57%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=542 (M+1).

Соединение 318. Раствор соединения **317** (0,16 г, 0,30 ммоль) и водн. 3 N HCl (1 мл, 3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток охлаждали, подщелачивали водн. 10% NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **318** (0,15 г, количественный выход) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=498 (M+1).

Соединение 319. Раствор соединения **318** (0,15 г, 0,30 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,16 мл, 0,86 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **319** (0,14 г, выход 88%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=526 (M+1).

Соединение 320. Раствор соединения **319** (0,14 г, 0,26 ммоль) и уксусной кислоты (0,15 мл, 2,62 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (0,027 г, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 ч. при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **320** (0,13 г, выход 93%) в виде оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=523 (M+1).

Соединение 321. Смесь соединения **320** (0,13 г, 0,25 ммоль) и карбоната калия (0,17 г, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **321** (0,11 г, выход 85%) в виде светло-желтого

пенистого твердого вещества. *m/z*=523 (M+1).

T122 К перемешиваемому раствору соединения **321** (0,11 г, 0,21 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,034 г, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли пиридин (0,17 мл, 2,11 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах), получая **T122** (0,057 г, выход 52%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (с, 1H), 8,63 (дд, *J*=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,79 (ддд, *J*=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=1,6, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,75 (д, J=46,8 Гц, 2H), 2,92 (дд, *J*=4,7, 8,5 Гц, 2H), 2,40 (дд, *J*=2,8, 12,1 Гц, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,29 (с, 3H); *m/z*=521 (M+1).

Соединение 322. Раствор соединения **277** (530 мг, 1,01 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли по каплям метилмагнийбромид (3,0 М раствор в Et_2O, 0,67 мл, 2,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и выливали в водн. насыщ. NH_4Cl. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл) и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **322** (432 мг, выход 79%) в виде желтого стекла. *m/z*=540 (M+1).

Соединение 323. Раствор соединения **322** (432 мг, 0,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) обрабатывали диоксидом марганца (88%, 395 мг, 4,00 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в атмосфере азота в течение 24 часов смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **323** (388 мг, выход 90%) в виде прозрачной вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=538 (M+1).

Соединение 324. К суспензии метилтрифенилфосфонийбромида

(1,38 г, 3,86 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) в атмосфере азота порциями добавляли при перемешивании *трет*-бутоксид калия (434 мг, 3,87 ммоль) при 0 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и снова охлаждали до 0 °C. Раствор соединения **323** (520 мг, 0,967 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах), получая соединение **324** (478 мг, выход 92%) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=536 (M+1).

Соединение 325. Раствор соединения **324** (477 мг, 0,890 ммоль) в MeOH (15 мл) и EtOAc (15 мл) обрабатывали 10% Pd/C (50 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 1 атм при комнатной температуре в течение 22 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **325** (333 мг, выход 70%) в виде белого стекла. *m/z*=538 (M+1).

Соединение 326. Раствор соединения **325** (403 мг, 0,749 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (2,50 мл, 7,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **326** (370 мг, количественный выход) в виде прозрачной вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 327. Раствор соединения **326** (390 г, 0,790 ммоль) в этилформиате (12 мл, 149 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 0,73 мл, 3,94 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали,

получая соединение **327** (384 мг, выход 93%) в виде желтого стекла. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 328. Раствор соединения **327** (382 мг, 0,732 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,43 мл, 7,52 ммоль) и EtOH (7 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (76 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 20 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая бледно-желтое стекло (351 мг), которое растирали с MeOH, получая соединение **328** (237 мг, выход 62%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества., *m/z*=519 (M+1).

Соединение 329. Суспензию соединения **328** (237 мг, 0,456 ммоль) и карбоната калия (187 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 19 часов и нагревали при 50 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4. Нейтрализованную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **329** (176 мг, выход 74%) в виде белого стекла. *m/z*=519 (M+1).

T123 Раствор соединения **329** (176 мг, 0,339 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (53 мг, 0,185 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 45 мин добавляли безводный пиридин (0,27 мл, 3,39 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T123** (126 мг, выход 72%) в виде грязно-белого стекла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H),

8,51 (дд, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 3,36 (гепт, J=7,0 Гц, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,64 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=517 (M+1).

Соединение 330. Раствор соединения **90** (605 мг, 1,34 ммоль) и 2-иодоксибензойной кислоты (1,50 г, 5,36 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 65 °C в атмосфере азота в течение 26 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **330** (437 мг, выход 73%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=450 (M+1).

Соединение 331. К перемешиваемой суспензии гидрида калия (30% дисперсия в минеральном масле, 280 мг, 2,09 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере азота при 0 °C добавляли по каплям раствор соединения **330** (316 мг, 0,703 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). После перемешивания смеси в течение 30 мин при 0 °C добавляли аллилбромид (0,61 мл, 7,05 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение дополнительных 3 часов, гасили водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **331** (152 мг, выход 44%) в виде светло-желтого стекла. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 332. Смесь соединения **331** (152 мг, 0,310 ммоль) и 10% палладия на угле (~ 50 мг) в MeOH (15 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 1 атм при комнатной температуре в течение 24 часов. Катализатор отфильтровывали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **332** (116 мг, выход 76%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 333. Раствор соединения **332** (115 мг, 0,232 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 M раствор в MeOH, 0,21 мл, 1,13 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **333** (114 мг, выход 94%) в виде грязно-белого стекла, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 334. Раствор соединения **333** (113 мг, 0,218 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,13 мл, 2,27 ммоль) и EtOH (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (23 мг, 0,331 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **334** (101 мг, выход 90%) в виде стекла, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=519 (M+1).

Соединение 335. Смесь соединения **334** (100 мг, 0,192 ммоль) и карбоната калия (53 мг, 0,383 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 17 часов с последующим нагреванием при 50 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и Et_2O. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой, подкисляли водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **335** (54 мг, выход 54%) в виде белого стекла. *m/z*=519 (M+1).

T124 Раствор соединения **335** (53 мг, 0,102 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (16 мг, 0,056 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,082 мл, 1,02 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T124** (41 мг, выход 78%) в виде грязно-белого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (дд, J=0,9, 4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,2, 7,0, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (тт, J=1,0, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,94 (м, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,33 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,08 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); *m/z*=517 (M+1).

Соединение 336 Соединение **146** (435 мг, 0,98 ммоль) растворяли в этилформиате (2,4 мл, 29,84 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 3,4 мл, 14,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов; разбавляли водой; доводили до pH ~ 7 с помощью водн. 1 N HCl; и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **336** (460 мг, выход 99%) в виде розоватой пены, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=470,2 (M+1).

Соединение 337 К раствору соединения **336** (200 мг, 0,43 ммоль) и *N*-метиланилина (0,102 мл, 0,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при комнатной температуре добавляли сульфат магния (205 мг, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, обрабатывали моногидратом *п-толуол*сульфоновой кислоты (8,1 мг, 0,042 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 48 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **337** (120 мг, выход 50%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=559,3 (M+1).

Соединение 338 К раствору *трет*-бутоксида калия (71,7 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор соединения **337** (119 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и обрабатывали иодметаном (0,04 мл, 0,64 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение дополнительных 2 ч. реакцию гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl (3 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах),

получая соединение **338** (93 мг, выход 76%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=573,2 (M+1).

Соединение 339 К раствору соединения **338** (90 мг, 0,157 ммоль) в EtOH (1,6 мл) добавляли 1 N водн. HCl (0,32 мл, 0,32 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (16,4 мг, 0,236 ммоль) последовательно при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **339** (43 мг, выход 57%) в виде белой пены. *m/z*=481,2 (M+1).

Соединение 340 К раствору соединения **339** (40 мг, 0,083 ммоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,03 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч, охлаждали до 0 °C, а затем нейтрализовали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **340** (38 мг, выход 95%) в виде прозрачной пленки, которую использовали на последующем этапе без дальнейшей очистки. *m/z*=481,2 (M+1).

T125 Соединение **340** (38 мг, 0,079 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,5 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11,3 мг, 0,040 ммоль) в ДМФ (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (0,019 мл, 0,24 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 4 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T125** (24 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,60 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,34 (дд, J=2,7, 12,3 Гц, 1H), 2,21 (тт, J=4,9, 8,1 Гц, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,32 (с, 3H),

1,27 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); *m/z*=479,2 (M+1).

Соединение 341 К смеси соединения **90** (500 мг, 1,11 ммоль) и этилформиата (2,65 мл, 32,95 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 2,55 мл, 11,14 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 6 N HCl (1,86 мл, 11,10 ммоль) и EtOAc. Смесь промывали водн. 10% NaH_2PO_4. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **341** (550 мг, количественный выход) в виде светло-желтой пены, которую использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 342 Смесь соединения **341** (550 мг,≤1,11 ммоль) и *N*-метиланилина (0,126 мл, 1,16 ммоль) в бензоле нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение 16 часов. Растворитель удаляли перегонкой. Полученную неочищенную маслянистую жидкость нагревали до 110 °C в течение еще 3 ч.; охлаждали до комнатной температуры; и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **342** (315 мг, выход 50%) в виде желтой пены. *m/z*=569,2 (M+1).

Соединение 343. К раствору *трет*-бутоксида калия (62 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор соединения **342** (105 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и обрабатывали иодэтаном (0,045 мл, 0,56 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение дополнительных 1 ч. реакцию гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **343** (112 мг) в виде темно-зеленой пены, которую использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=597,3 (M+1).

Соединение 344 К раствору соединения **343** (112 мг, < 0,18 ммоль) в EtOH (1,8 мл) добавляли 1 N водн. HCl (0,37 мл, 0,37 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (20 мг, 0,29 ммоль) последовательно при комнатной температуре. Смесь нагревали до 55 °C в течение 18 ч.; охлаждали до комнатной температуры; разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-85% EtOAc в гексанах),

получая соединение **344** (20 мг, 22% выход из соединения **342**) в виде коричневого стекла. *m/z*=505,2 (M+1).

Соединение 345 К раствору соединения **344** (20 мг, 0,040 ммоль) в MeOH (0,4 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 0,014 мл, 0,061 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1,5 ч., охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **345** (17,5 мг, выход 88%) в виде желтой пены, которую использовали на последующем этапе без дальнейшей очистки. *m/z*=505,2 (M+1).

T126 Соединение **345** (17,5 мг, 0,035 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (5 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (0,009 мл, 0,11 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч.; охлаждали до комнатной температуры; разбавленный CH_2Cl_2; и промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **T126** (10 мг, выход 57%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,71 (дд, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,61 (дд, J=5,4, 9,5 Гц, 1H), 2,00 (м, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H); *m/z*=503,2 (M+1).

Соединение 346. К смеси соединения **1721** (1 г, 2,01 ммоль) и молекулярного сита 3Å (500 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли *N-метил*анилин (0,5 г, 4,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **346** (610 мг, выход 52%) в виде пены. *m/z*=587 (M+1).

Соединение 347. К раствору соединения **346** (610мг, 1,04 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C добавляли *t*-BuOK (350мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин; обработанный иодметаном (450 мг, 3,17 ммоль); и перемешивали еще 3 часа. Реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали

EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **347** (620 мг, количественный выход) в виде пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. *m/z*=601 (M+1).

Соединение 348. Соединение **347** (620 мг,≤1,04 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (120 мг, 1,73 ммоль) и добавляли водн. 1 N HCl (2,1 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая частично очищенное соединение **348** (130 мг, 25% выход) в виде пены. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 349. К раствору соединения **348** (130 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли карбонат калия (180 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; нейтрализовывали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая частично очищенное соединение **349** (100 мг, выход 77%) в виде пены. *m/z*=509 (M+1).

T127 и T128 Соединение **349** (100 мг, 0,20 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (30 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (1 мл, 12,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T127** (30 мг, 30% выход) и **T128** (25 мг, 25% выход) в виде пенистого твердого вещества. **T127** ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (дд, J=4,7, 8,6 Гц, 2H), 2,39 (дд, J=2,8, 12,2 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); *м/z*=507 (M+1). **T128** ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,15 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,19 (ддд, J=3,2, 5,2, 13,8 Гц, 1H), 3,00 (м, 2H),

2,70 (дт, J=6,9, 12,7 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); *m/z*=491 (M+1).

T129 К раствору **T76** (100 мг, 0,203 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли одной порцией перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,14 мл, 1,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **T129** (82 мг, выход 79%) в виде белого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,78 (дд, J=6,1, 9,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (ддд, J=2,7, 8,0, 9,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,68 (дк, J=6,2, 12,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H) 1,35 (д, J=6,9 Гц, 3H); *m/z*=509 (M+1).

T130 К раствору **T53** (100 мг, 0,215 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли одной порцией перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,15 мл, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T130** (89 мг, выход 86%) в виде белого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,59 (тд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (ддд, J=0,6, 1,7, 5,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,46 (дт, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (тт, J=0,9, 7,4 Гц, 1H), 7,21 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 2,84 (ддд, J=6,9, 11,7 18,4 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=5,8, 18,1 Гц, 1H), 2,24 (м, 3H), 1,96 (дд, J=6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,39. (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,03 (м, 2H); *m/z*=481 (M+1).

T131 К раствору **T66** (156 мг, 0,329 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,17 мл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T131** (96 мг, выход 59%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=1,3, 6,9, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=1,1, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 2,89 (ддд, J=6,8, 11,5, 18,3 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=5,9, 18,0 Гц, 1H), 2,28 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,68 (дк, J=6,4, 12,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,35 (д, J=7,0 Гц, 3H); *m/z*=491 (M+1).

T132 К раствору **T37** (100 мг, 0,210 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 135 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T132** (25 мг, 24% выход) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=1,1, 8,1 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=0,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 2,91 (ддд, J=7,1, 11,6, 18,4 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=6,0, 18,1 Гц, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (д, J=7,0 Гц, 3H); *m/z*=491 (M+1).

T133 К раствору **T118** (95 мг, 0,194 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,11 г, 0,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа и распределяли между EtOAc (50 мл) и водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение с получением **T133** (74 мг, выход 76%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (дд, J=1,3, 4,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,3, 4,5 Гц, 1H), 7,77 (тдд, *J*=1,5, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (тдд, J=1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тт, J=1,2, 7,3 Гц, 1H), 7,24 (м,

1H), 5,24 (с, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,78 (тд, J=6,3, 12,6 Гц,, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); *m/z*=505 (M+1).

T134 К раствору соединения **14d** (238 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1 М в ТГФ, 1,1 мл, 1,1 ммоль) при −78 С. После перемешивания смеси при −78 С в течение 10 минут добавляли фенилселенилхлорид (202 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (3,5 мл). Смесь перемешивали при −78 °С в течение дополнительных 1,5 ч. Добавляли водн. насыщ. NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением частично очищенного продукта. Полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и ТГФ (3 мл). Перекись водорода (30 мас.% раствор в воде, 0,35 мл, 3,43 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли водн. 10% Na_2SO_3. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T134** (60 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (м, 2H), 8,33 (м, 2H), 8,21 (д, J=10,1 Гц, 1H), 6,07 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,88 (ддд, J=1,1, 6,8, 16,8 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 3H); *м/z*=336,2 (M+1).

T135 К раствору соединения **T134** (59 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) добавляли свежеприготовленный LDA (1 М раствор в ТГФ, 0,21 мл, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа; охлаждали до −78 °С; обрабатывали HMPA (30 мкл, 0,17 ммоль) и метилцианоформиатом (17 мкл, 0,21 ммоль); и перемешивали при −78 °С в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl. Смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-20% ацетона в гексанах), получая соединение **T135** (20 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (м, 2H), 8,32 (м, 2H), 8,28 (д, J=10,3 Гц, 1H), 6,17 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,02 (дд, J=2,2, 13,0 Гц, 1H)), 2,87

(ддд, J=1,1, 6,9, 18,5 Гц, 1H), 2,66 (ддд, J=7,8, 11,1, 18,8 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,49 (с, 3H); *m/z*=394,1 (M+1).

Соединение 350 К раствору *трет*-бутоксида калия (240,9 мг, 2,14 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор соединения **337** (400 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и обрабатывали аллилбромидом (0,19 мл, 2,20 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение дополнительных 2 ч. реакцию гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **350** (300 мг, выход 70%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=599,3(M+1).

Соединение 351 К раствору соединения **350** (300 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли водн. 1 N HCl (1,0 мл, 1,0 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (52,2 мг, 0,75 ммоль) последовательно при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55 °C в течение 4 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **351** (160 мг, выход 63%) в виде белой пены. *m/z*=507,2 (M+1).

Соединение 352 К раствору соединения **351** (70 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (1,38 мл) добавляли 9-BBN (0,5 М раствор в ТГФ, 1,38 мл, 0,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли воду (70 мкл), водн. 3 N NaOH (0,39 мл, 1,17 ммоль) и 30% водн. перекись водорода (0,39 мл, 3,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов и затем разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой и водн. 10% Na_2SO_3. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **352** (60 мг, выход 82%) в виде белой пены. *m/z*=525,2 (M+1).

Соединение 353 К раствору соединения **352** (65 мг, 0,124 ммоль) в MeOH (1,2 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.%

раствор в MeOH, 42 мкл, 0,186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч, охлаждали до 0 °C, а затем нейтрализовали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **353** (50 мг, выход 77%) в виде прозрачной пленки, которую использовали на последующем этапе без дальнейшей очистки. *m/z*=525,2 (M+1).

T136 Смесь соединения **353** (50 мг, 0,095 ммоль), DDQ (23,8 мг, 0,105 ммоль) и бензола (0,95 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T136** (19 мг, выход 38%) в виде белой пены. **T136** загрязнен 24% соответствующего 1,2-эпоксида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,19 (уш. с. 1H), 8,06 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (уш. т, J=9,2 Гц, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,54 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,40-2,05 (м, 7H), 1,28 (с, 3H), 1,11 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); *м/z*=523,2 (M+1).

Соединение 354. К раствору соединения **351** (75 мг, 0,148 ммоль) в MeOH (1,6 мл) добавляли карбонат калия (33,4 мг, 0,242 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., охлаждали до 0 °C и нейтрализовывали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH удаляли выпариванием. Остаток разбавляли водой, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **354** (60 мг, выход 80%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=507,2 (M+1).

Соединение 355. К раствору соединения **354** (60 мг, 0,118 моль) в EtOAc (2,4 мл) добавляли 10% палладий на угле (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 2 часов. Катализатор удаляли фильтрованием через слой Celite® и фильтрат концентрировали.

Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексане), получая соединение **355** (40 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=509,2 (M+1).

T137 Раствор соединения **355** (40 мг, 0,079 ммоль) в безводном ДМФ (0,4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (11,2 мг, 0,039 ммоль) в безводном ДМФ (0,4 мл). После перемешивания реакции при 0 °C в течение 2 ч. добавляли безводный пиридин (19 мкл, 0,236 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **T137** (18,9 мг, выход 47%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,97 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,2, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=2,0, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=0,8, 8,0, 9,2 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,54 (дд, J=4,0, 10,8 Гц, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,90 (м, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,30 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,22 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=507,2 (M+1).

Соединение 356. Соединение **94** (216 мг, 0,50 ммоль) растворяли в пирролидине (0,319 мл, 3,88 ммоль). Реакцию перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-10% MeOH в CH_2Cl_2), получая соединение **356** (241 мг, количественный выход) в виде оранжевой маслянистой жидкости. *m/z*=471 (M+1).

Соединение 357. Соединение **356** (241 мг,≤0,50 ммоль) растворяли в ТГФ (2,3 мл) и MeOH (2,3 мл). Водн. 3 N HCl (2,3 мл, 6,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **357** (141 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=427 (M+1).

Соединение 358. Соединение **357** (141 мг, 0,33 ммоль)

растворяли в этилформиате (0,81 мл, 10,07 ммоль). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,14 мл, 4,97 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи к реакционной смеси добавляли EtOH (4,8 мл), водн. 6N HCl (0,83 мл, 4,98 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (35 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 6 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc, нейтрализовали водн. насыщ. $KHCO_3$ и затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **358** (118 мг, выход 79%) в виде желтой пены. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 359. Соединение **358** (118 мг, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (2,61 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 90 мкл, 0,39 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **359** (100 мг, выход 85%) в виде желтой пены. *m/z*=452 (M+1).

T138 Соединение **359** (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2,45 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (32,3 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,95 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и добавляли пиридин (53 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 3 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, водн. насыщ. Na_2SO_3 и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-85% EtOAc в гексанах), получая соединение **T138** (54,4 мг, выход 55%) в виде твердого вещества с оранжевым оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,86 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=1,2, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=1,2, 6,4, 8,0 Гц, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,59 (дк, *J*=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H); *m/z*=450 (M+1).

Соединение 360. К раствору соединения **179** (150 мг, 0,42 ммоль) в метилпирролидоне (0,6 мл) добавляли 1-ацетилпиперазин (268 мг, 2,09 ммоль). Смесь нагревали при 100 °C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **360** (183 мг, выход 97%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=451 (M+1).

Соединение 361. Соединение **360** (180 мг, 0,40 ммоль) растворяли в этилформиате (0,96 мл, 11,94 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,38 мл, 6,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,0 мл, 6,0 ммоль), EtOH (4 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (42 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение ночи и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **361** (151 мг, выход 79%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 362. Соединение **361** (147 мг, 0,31 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,11 мл, 0,48 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **362** (130 мг, выход 88%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

T139 Соединение **362** (130 мг, 0,27 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,7 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (39 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (66 мкл, 0,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь

четырехкратно промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **T139** (75 мг, выход 58%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,32 (дт, J=2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,14 (уш. т, J=8,4 Гц, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,56 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=474 (M+1).

Соединение 363. Соединение **88** (1,08 г, 3,14 ммоль), гидрохлорид 6-хлорпиридин-3-карбоксимидамида (900 мг, 4,69 ммоль) и K_2CO_3 (1,30 г, 9,42 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 120 °C в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (31 мл) и обрабатывали DDQ (713 мг, 3,14 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут; фильтровали через слой Celite®; и элюировали CH_2Cl_2. Органическую фазу фильтрата отделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-5% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **363** (902 г, выход 60%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 364. Смесь соединения **363** (150 мг, 0,31 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (45 мг, 0,52 ммоль), фосфата калия (330 мг, 1,56 ммоль), трициклогексилфосфина (27 мг, 0,096 ммоль), ацетата палладия (12 мг, 0,054 ммоль), толуола (2 мл) и воды (0,1 мл) во флаконе продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 130 °C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией

(силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **364** (135 мг, выход 89%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 365. Соединение **364** (135 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (1,8 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (0,92 мл, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **365** (123 мг, количественный выход) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 366. Соединение **365** (123 мг,≤0,28 ммоль) растворяли в этилформиате (0,67 мл, 8,33 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,63 мл, 2,75 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут смесь превращалась в полутвердое вещество. Добавляли этилформиат (0,67 мл, 8,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 45 минут при комнатной температуре и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,46 мл, 2,76 ммоль), EtOH (2,7 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (30 мг, 0,43 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **366** (113 мг, выход 87%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 367. Соединение **366** (110 мг, 0,24 ммоль) растворяли в MeOH (2,4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,11 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **367** (103 мг, выход 94%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T140 Соединение **367** (103 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (32 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,5

мл). После перемешивания реакционной смеси при 0 °C в течение 1 ч. добавляли пиридин (54 мкл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 4 раза водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T140** (81 мг, выход 79%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,55 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,43 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,19 (ддд, J=9,6, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,60 (дк, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,24 (тд, J=12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д J=6,7 Гц, 3H), 1,14 (м, 2H), 1,07 (м, 2H); *m/z*=465 (M+1).

Соединение 368. Смесь соединения **363** (166 мг, 0,35 ммоль), фенилбороновой кислоты (55 мг, 0,45 ммоль), карбоната калия (239 мг, 1,73 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (12 мг, 0,010 ммоль), толуола (2 мл), EtOH (1 мл) и воды (1 мл) в сосуде продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **368** (148 мг, выход 82%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 369. Соединение **368** (144 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ТГФ (1,8 мл) и MeOH (1,8 мл). Водн. 3 N HCl (0,92 мл, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **369** (138 мг, количественный выход) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 370. Соединение **369** (138 мг,≤0,28 ммоль) растворяли в этилформиате (0,67 мл, 8,33 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,63 мл, 2,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,46 мл, 2,76 ммоль), EtOH (2,8 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (29 мг, 0,42 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 14 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **370** (115 мг, выход 82%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

Соединение 371. Соединение **370** (112 мг, 0,22 ммоль) растворяли в MeOH (2,2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,10 мл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **371** (101 мг, выход 90%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

T141 Соединение **371** (100 мг, 0,20 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (28 мг, 0,098 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (48 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 1,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 4 раза водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T141** (72 мг, выход 72%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,79 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,88 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,34 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=0,8, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,61 (дк, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,26 (тд, J=12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); m/z=501 (M+1).

Соединение 372. Смесь соединения **363** (382 мг, 0,80 ммоль), винилтрифторбората калия (214 мг, 1,60 ммоль), фосфата калия

(296 мг, 1,40 ммоль), трициклогексилфосфина (11 мг, 0,039 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (15 мг, 0,016 ммоль) взвешивали во флаконе и помещали в вакуум. Добавляли дегазированный 1,4-диоксан (7,5 мл) и воду (1,5 мл). Смесь продували азотом в течение 2 минут и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage® при 140 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали, а остаток разбавляли толуолом и снова концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **372** (240 мг, выход 64%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 373. Соединение **372** (300 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (2,1 мл) и ТГФ (2,1 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (2,1 мл, 6,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **373** (260 мг, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 374. Соединение **373** (257 мг, 0,60 ммоль) растворяли в этилформиате (1,5 мл, 18,64 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 1,4 мл, 6,12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (1,02 мл, 6,12 ммоль), EtOH (6 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (63 мг, 0,91 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 3 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **374** (49 мг, выход 18%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 375. Смесь соединения **374** (46 мг, 0,10 ммоль), метансульфината натрия (52 мг, 0,51 ммоль), EtOH (0,64 мл) и уксусной кислоты (58 мкл, 1,01 ммоль) нагревали при 60 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли толуолом и EtOAc и промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **375** (48 мг, выход 89%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=533 (M+1).

Соединение 376. Соединение **375** (46 мг, 0,086 ммоль) растворяли в MeOH (0,86 мл). Добавляли карбонат калия (48 мг, 0,35 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **376** (31 мг, выход 67%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=533 (M+1).

T142 Соединение **376** (30 мг, 0,056 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,15 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8 мг, 0,028 ммоль) в ДМФ (0,15 мл). После перемешивания реакции при 0 °C в течение 1 ч. добавляли пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C (масляная баня) в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 4 раза водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом (10 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **T142** (22 мг, выход 74%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,70 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=9,7, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,82 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,25 (тд, J=12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,11 (м., 1H), 1,80 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=531 (M+1).

Соединение 377. Смесь соединения **88** (6,34 г, 18,41 ммоль), 2-метил-4-пиридинкарбоксимидамида гидрохлорида (4,74 г, 27,62 ммоль) и карбоната калия (6,4 г, 46,3 ммоль) в EtOH (40 мл) нагревали при 80 °C в атмосфере азота. Через 48 ч смесь фильтровали; фильтрат концентрировали; и остаток распределяли между водн. насыщ. раствором KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и обрабатывали оксидом марганца (IV) (88%, 9,1 г, 92,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **377** (6,09 г, выход 72%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 378. Раствор соединения **377** (1,70 г, 3,70 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота в CH_2Cl_2 (20 мл) обрабатывали порционным добавлением (в течение 10 минут) твердой 3-хлорпероксибензойной кислоты (≤ 77%, 0,91 г,≤4,06 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа раствор промывали водн. 1 N NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **378** (1,88 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 379. Смесь соединения **378** (1,88 г,≤3,70 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл) нагревали при 80 °C в атмосфере азота в течение ночи. Полученный темно-коричневый раствор охлаждали, концентрировали и очень осторожно распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **379** (1,08 г, выход 56%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=518 (M+1).

Соединение 380. Смесь соединения **379** (1,08 г, 2,09 ммоль) и карбоната калия (1,44 г, 10,42 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь фильтровали через слой Celite®; фильтрат концентрировали; и остаток был осторожно распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **380** (0,91 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 381. К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **380** (0,45 г, 0,95 ммоль), триэтиламина (0,17 мл, 1,22 ммоль) и каталитического количества 4-диметиламинопиридина в CH_2Cl_2 (10 мл) по каплям добавляли раствор

метансульфонилхлорида (0,13 г, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). После перемешивания в течение 4 ч. при 0 °C, смесь промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **381** (0,47 г, выход 90%) в виде светло-желто-зеленого пенистого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=554 (M+1).

Соединение 382. Раствор неочищенного соединения **381** (0,47 г, 0,85 ммоль) и метансульфината натрия (0,12 г, 1,18 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **382** (0,23 г, выход 49%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=538 (M+1).

Соединение 383. Раствор соединения **382** (0,23 г, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **383** (0,20 г, выход 95%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 384. К перемешиваемому раствору при 0 °C (под сушильной трубкой) соединения **383** (0,17 г, 0,34 ммоль) в этилформиате (10 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 0,19 г, 1,06 ммоль). После добавления ледяную баню убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную желтую суспензию распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **384** (0,17 г) в виде ярко-желтого пенистого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 385. К перемешиваемому при комнатной температуре

в атмосфере азота раствору необработанного соединения **384** (0,17 г,≤0,34 ммоль) и уксусной кислоты (0,20 мл, 3,49 ммоль) в EtOH (20 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (36 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между водн. насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **385** (77 мг, выход 43% из соединения **383**) в виде желтой пенистой маслянистой жидкости. *m/z*=519 (M+1).

Соединение 386. Смесь соединения **385** (77 мг, 0,15 ммоль) и карбоната калия (0,10 г, 0,72 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc (25 мл) водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **386** (60 мг, выход 78%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=519 (M+1).

T143 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере азота раствору соединения **386** (60 мг, 0,12 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл) добавляли одной порцией 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (18 мг, 0,063 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Ледяную баню удаляли, смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах). Полученный продукт растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали водой (2 x 5 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме, получая соединение **T143** (26 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,49 (уш. с. 1H), 8,39 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=9,7, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,84 (м, 2H), 2,63 (дк, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,26 (тд, J=12,8, 2,7

Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *м/z*=517 (M+1).

Соединение 387. Смесь соединения **380** (3,25 г, 6,83 ммоль) и оксида марганца (IV) (88%, 7,0 г, 70,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 дней. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **387** (2,05 г, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 388. К суспензии метилтрифенилфосфонийбромида (765 мг, 2,14 ммоль) в безводном ТГФ (16 мл) при 0 °C в атмосфере азота добавляли порциями при перемешивании *трет*-бутоксид калия (240 мг, 2,14 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; охлаждали до 0 °C; и обрабатывали по каплям раствором соединения **387** (254 мг, 0,536 ммоль) в безводном ТГФ (5,0 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов; разбавляли водой; и экстрагировали EtOAc (2 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая соединение **388** (201 мг, выход 79%) в виде белого стекла. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 389. Раствор соединения **388** (195 мг, 0,413 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали водн. 3,0 N HCl (1,38 мл, 4,14 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов, растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток охлаждали до 0 °C, осторожно нейтрализовывали с помощью водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **389** (178 мг, количественный выход) в виде желтого стекла. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 390. Раствор соединения **389** (176 мг, 0,411 ммоль) в этилформиате (10 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 0,38 мл, 2,05 ммоль). Холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc

и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **390** (168 мг, выход 90%) в виде грязно-белого стекла. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 391. Раствор соединения **390** (168 мг, 0,368 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,22 мл, 3,85 ммоль) и EtOH (6 мл) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (38 мг, 0,546 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 19 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток осторожно распределяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **391** (153 мг, выход 92%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 392. Раствор соединения **391** (153 мг, 0,338 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали метансульфинатом натрия (345 мг, 3,38 ммоль) и ледяной уксусной кислотой (0,20 мл, 3,50 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 4 часов, растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разделяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах), получая соединение **392** в виде грязно-белого стекла (66 мг, 37% выход). *m/z*=533 (M+1).

Соединение 393. Суспензию соединения **392** (63 мг, 0,118 ммоль) и карбоната калия (33 мг, 0,236 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 23 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **393** (50 мг, выход 79%) в виде светло-желтого стекла. *m/z*=533 (M+1).

T144 Раствор соединения **393** (50 мг, 0,093 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (14,6 мг, 0,051 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (75 мкл, 0,93 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После

охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 80% EtOAc в гексанах), получая соединение **T144** (39 мг, выход 79%) в виде светло-желтого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,28 (уш. с., 1H), 8,24 (дд, *J*=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (тд, *J*=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (тд, *J*=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, *J*=9,7, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,26 (тд, *J*=12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=531 (M+1).

Соединение 395. К смеси соединения **394** (2,00 г, 11,22 ммоль) в этиленгликоле (56 мл) добавляли моногидрат *п-толуол*сульфоновой кислоты (2,13 г, 11,20 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут и затем выливали в смесь $NaHCO_3$ (5 г) и льда (100 г). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 мин смесь экстрагировали EtOAc (4 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **395** (2,12 г, выход 85%) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=223,1 (M+1).

Соединение 396. Раствор соединения **395** (1,00 г, 4,50 ммоль) и воды (146 мкл, 8,11 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору лития (109 мг, 15,71 ммоль) в жидком аммиаке (50 мл) при -78 °C в атмосфере азота. После добавления холодную баню убирали; смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин; и охлаждали до -78 °C. Добавляли аллилбромид (3,9 мл, 45,07 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа;холодную баню убирали; и аммиак выпаривали при температуре окружающей среды. Остаток распределяли между EtOAc и водн. 10% NaH_2PO_4. Органический экстракт отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **396** (1,06 г, выход 89%) в виде вязкой

маслянистой жидкости. *m/z*=265,1 (M+1).

Соединения 397 и 398 Раствор соединения **396** (1,06 г, 4,01 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (76 мг, 2,01 ммоль) при 0 °C. После того как смесь перемешивали при температуре от 0 °C в течение 1 часа, добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (20 мг, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 минут. Добавляли водн. 3 N HCl (16,4 мл, 49,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и концентрировали. Остаток экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **397** (402 мг, выход 45%) и соединение **398** (474 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 399. Соединение **398** (471 мг, 2,11 ммоль) растворяли в EtOH (8,5 мл). Последовательно добавляли2-фторбензальдегид (246 мкл, 2,33 ммоль) и фторид калия на оксиде алюминия (5,5 ммоль/г, 579 мг, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов; фильтровали через слой Celite®; и элюировали EtOAc. Фильтрат промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **399** (560 мг, выход 80%) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=329,1 (M+1).

Соединение 400. Соединение **399** (180 мг, 0,55 ммоль) растворяли в EtOH (5,5 мл). Добавляли 2-циклопропил-4-карбоксимидамид пиридина гидрохлорид (163 мг, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% ацетона в гексанах), получая продукт (180 мг) в виде желтого стекла. Соединение растворяли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 286 мг, 2,89 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **400** (145 мг, выход 56%) в виде белого пенистого

твердого вещества. *m/z*=470,2 (M+1).

Соединение 401. К раствору соединения **400** (140 мг, 0,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (190 мг, 0,45 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакции в течение 2 ч при комнатной температуре добавляли водн. 10% Na_2SO_3 и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь трижды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **401** (125 мг, выход 89%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=468,2 (M+1).

Соединение 402. Соединение **401** (125 мг, 0,27 ммоль) растворяли в этилформиате (0,65 мл, 8,08 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,61 мл, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,45 мл, 2,70 ммоль), EtOH (2,7 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (28 мг, 0,40 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 16 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **402** (113 мг, выход 86%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=493,2 (M+1).

Соединение 403. Соединение **402** (111 мг, 0,23 ммоль) растворяли в MeOH (2,4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 110 мкл, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **403** (107 мг, выход 96%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=493,2 (M+1).

T145 К раствору соединения **403** (23 мг, 0,047 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли DDQ (12 мг, 0,053 ммоль). Смесь нагревали до 85 °C в течение 1 часа; охлаждали до комнатной температуры; и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T145** (14

мг, выход 61%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,60 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,52 (ддт, J=1,9, 5,3, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 5,12 (м, 2H), 3,04 (м, 1H), 2,77 (дд, J=4,3, 8,7 Гц, 2H), 2,69 (тд, J=4,2, 13,1 Гц, 1H), 2,48 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H); *m/z*=491,2 (M+1).

Соединение 404. Соединение **403** (85 мг, 0,17 ммоль) и 10% палладий на угле (20 мг) в EtOAc (5 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-45% EtOAc в гексанах), получая соединение **404** (68 мг, выход 80%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=495,2 (M+1).

T146 Соединение **404** (68 мг, 0,14 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,3 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 1 часа добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc и трижды промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T146** (41 мг, выход 60%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,60 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, J=1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,60 (ддд, J=3,2, 4,9, 13,1 Гц, 1H), 2,46 (дт, J=2,5, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тт, J=4,8, 8,1 Гц, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,20 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=493,2 (M+1).

Соединение 406. К раствору соединения **405** (6,52 г, 34,64 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли триэтиламин (9,64 мл, 69,29 ммоль) и этилвинилкетон (5,18 мл, 52,03 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 75 °C в течение 22 ч. и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (2 × 100 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт сушили в вакууме и затем растворяли в ДМСО (20 мл). При комнатной температуре добавляли *п-толуол*сульфонат пиридиния (8,71 г, 34,66 ммоль) и D-фенилаланин (5,72 г, 34,63 ммоль). Смесь нагревали при 45 °C в течение 74 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли MTBE (80 мл), водн. насыщ. NH4Cl (40 мл) и воду (40 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали MTBE (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 40 мл) сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **406** (6,13 г, выход 70%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=255,1 (M+1).

Соединение 407. К раствору соединения **406** (4,255 г, 16,73 ммоль) добавляли $NaBH_4$ (210 мг, 5,55 ммоль) при 0 °C. После того как смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (30 мг, 0,79 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 минут. 10% NaH_2PO_4. Смесь перемешивали в течение 5 минут и концентрировали. Остаток дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **407** (3,330 г, выход 78%, 79% *ее*) в виде белого твердого вещества. Соединение **407** растворяли в MTBE (30 мл) при 50 °C и обрабатывали гексанами (30 мл). Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выдерживали при 4 °C в течение 16 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией; промывали смесью гексаны/MTBE (2/1 по объему); и сушили в вакууме, получая соединение **407** (1,758 г, 41% выход, 99% *ее*) в виде белого твердого вещества. *m/z*=257,1 (M+1).

Соединение 408. Соединение **407** (1,003 мг, 3,92 ммоль), 10% палладий на угле (200 мг) в пиридине (2 мл) и ТГФ (8 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаточный пиридин

удаляли азеотропным испарением с толуолом (2 × 50 мл). Неочищенный продукт растворяли в EtOH (8 мл). Водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **408** (938 мг, выход 93%) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=241,1 (M-17).

Соединение 409. Смесь соединения **408** (935 мг, 3,62 ммоль), этиленгликоля (1,01 мл, 18,11 ммоль), моногидрата *п-толуол*сульфоновой кислоты (69 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в ловушке Дина-Старка в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и водой. Водные смывки дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **409** (1,20 г) в виде вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=285,2 (M-17).

Соединение 410. Двухосновный фосфат натрия (21 мг, 0,15 ммоль) и дигидрат вольфрамата натрия (12 мг, 0,036 ммоль) растворяли в водн. 30% H_2O_2 (0,43 мл, 4,21 ммоль) с получением желтого раствора. Раствор добавляли по каплям к раствору соединения **409** (1,20 г,≤3,62 ммоль) в *N, N*- диметилацетамиде (7 мл) при 60 °C. Смесь нагревали при 90 °C в течение 3 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из MTBE/гексанов, получая соединение **410** (837 мг, 77% выход из соединения **408**) в виде белого твердого вещества. Маточный раствор концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах) с получением 2- й порции соединения **410** (150 мг, выход 14% из соединения **408**) как вязкое масло. *m/z*=301,1 (M+1).

Соединение 411. Соединение **410** (450 мг, 1,50 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Последовательно добавляли 2-фторбензальдегид (190 мкл, 1,80 ммоль) и фторид калия на оксиде алюминия (5,5 ммоль/г, 409 мг, 2,25 ммоль). После перемешивания

смеси при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли ТГФ (1,5 мл). Смесь продолжали перемешивать еще 60 часов; разбавляли EtOAc; фильтровали через слой силикагеля; и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **411** (480 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=407,2 (M+1).

Соединение 412a Соединение **411** (150 мг, 0,37 ммоль) растворяли в EtOH (3,7 мл). Добавляли гидрохлорид 2-циклопропил-4-карбоксимидамида пиридина (110 мг, 0,56 ммоль) и K_2CO_3 (153 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов; охлаждали до комнатной температуры; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Органический экстракт отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Добавляли DDQ (84 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., разбавляли MTBE (30 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (30 мл); и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **412a** (40 мг, 20% выход) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=548,3 (M+1).

Соединение 413a Раствор соединения **412a** (39 мг, 0,071 ммоль) в MeOH (0,7 мл) и ТГФ (0,35 мл) обрабатывали водн. 3 N раствором HCl (0,24 мл, 0,72 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **413a** (35 мг, выход 97%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=504,3 (M+1).

Соединение 414a Соединение **413a** (35 мг, 0,069 ммоль) растворяли в этилформиате (0,17 мл, 2,11 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,16 мл, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,12 мл, 0,72 ммоль), EtOH (0,7 мл) и гидрохлорид

гидроксиламина (8 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 14 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-**50%** EtOAc в гексанах), получая соединение **414a** (28 мг, выход 76%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=529,2 (M+1).

Соединение 415a Соединение **414a** (26 мг, 0,049 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 24 мкл, 0,10 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **415a** (23 мг, выход 88%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=529,2 (M+1).

T147 Соединение **415a** (23 мг, 0,044 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,22 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (6,2 мг, 0,022 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 1 часа добавляли пиридин (11 мкл, 0,14 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (3 × 10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% ацетона в гексанах), получая соединение **T147** (18 мг, выход 78%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 8,54 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,98 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,50 (дд, J=6,4, 12,9 Гц, 1H), 2,43 (дт, J=2,5, 12,7 Гц, 1H), 2,14 (тт, J=4,9, 8,2 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,00 (м, 2H); *m/z*=527,2 (M+1).

Соединение 412b Соединение **411** (150 мг, 0,37 ммоль) растворяли в EtOH (3,7 мл). Добавляли 4-хинолинкарбоксимидамида

гидрохлорид (115 мг, 0,55 ммоль) и K_2CO_3 (153 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов; охлаждали до комнатной температуры; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Органический экстракт отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Добавляли DDQ (84 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., разбавляли MTBE (30 мл) и водн. насыщ. $NaHCO_3$ (30 мл); и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюировали 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **412b** (71 мг, 35% выход). *m/z*=558,2 (M+1).

Соединение 413b Раствор соединения **412b** (69 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,2 мл) и ТГФ (0,6 мл) обрабатывали водн. 3 N раствором HCl (0,41 мл, 1,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюировали от 0% до 70% EtOAc в гексанах), получая соединение **413b** (56 мг, выход 88%). *m/z*=514,2 (M+1).

Соединение 414b Соединение **413b** (56 мг, 0,11 ммоль) растворяли в этилформиате (0,26 мл, 3,23 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,25 мл, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли водн. 6 N HCl (0,18 мл, 1,08 ммоль), EtOH (1,1 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (12 мг, 0,17 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C (масляная баня) в течение 14 ч. и концентрировали. Добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **414b** (41 мг, выход 70%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=539,2 (M+1).

Соединение 415b Соединение **414b** (41 мг, 0,076 ммоль) растворяли в MeOH (0,8 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.%

в метаноле, 37 мкл, 0,16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **415b** (27 мг, выход 66%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=539,2 (M+1).

T148 Соединение **415b** (27 мг, 0,050 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,25 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (7,2 мг, 0,025 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 1 часа добавляли пиридин (12 мкл, 0,15 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (3 × 10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-35% ацетона в гексанах), получая соединение **T148** (23 мг, выход 85%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,48 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,71 (ддд, *J*=8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,48 (ддд, *J*=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,43-7,26 (м, 5H), 6,97-6,89 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,58-2,43 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,0 Гц, 3H); *m/z*=537,2 (M+1).

Соединение 416. Соединение **188c** (430 мг, 0,95 ммоль) растворяли в этилформиате (2,29 мл, 28,5 ммоль). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 3,27 мл, 14,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **416** (430 мг, выход 94%) в виде желтой пены. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 417. Соединение **416** (430 мг, 0,90 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4,5 мл). Добавляли $MgSO_4$ (431,8 мг, 3,59 ммоль), моногидрат *п-толуол*сульфоновой кислоты (17,1 мг, 0,09

ммоль) и *N*-метиланилин (0,214 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов в атмосфере азота, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **417** (327 мг, выход 64%) в виде желтой пены. *m/z*=569,2 (M+1).

Соединение 418 К раствору *трет*-бутоксида калия (71 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор соединения **416** (120 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и обрабатывали иодистым метилом (39 мкл 0,63 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение дополнительных 2 ч. реакцию гасили добавлением водн. насыщ. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **418** (71 мг, выход 58%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=583,3(M+1).

Соединение 419 К раствору соединения **418** (70 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (1,2 мл) добавляли водн. 1 N HCl (0,24 мл, 0,24 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (12,5 мг, 0,18 ммоль) последовательно при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55 °C в течение 4 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **419** (44 мг, выход 74%) в виде белой пены. *m/z*=491,2 (M+1).

Соединение 420 К раствору соединения **419** (44 мг, 0,090 ммоль) в MeOH (0,89 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 30,8 мкл, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч, охлаждали до 0 °C, а затем нейтрализовали добавлением водн. 10% NaH_2PO_4. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **420** (40 мг, выход 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=491,2 (M+1).

T149 Раствор соединения **420** (40 мг, 0,082 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и по

каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (11,6 мг, 0,041 ммоль) в безводном ДМФ (0,3 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 2 ч. добавляли безводный пиридин (19,8 мкл, 0,25 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая частично чистый продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением **T149** (13,0 мг, выход 33%) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (м, 1H), 8,97 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,30 (дд, J=1,3, 7,3 Гц, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,3, 8,5 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,39 (дд, J=2,9, 12,1 Гц, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); *m/z*=489,2 (M+1).

Соединение 421 Раствор соединения **387** (1,09 г, 2,30 ммоль) и метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата (1,16 г, 3,47 ммоль) в бензоле (25 мл) нагревали при 80 °C в атмосфере азота. Через 2 ч. раствор охлаждали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая соединение **421** (1,36 г) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=530 (M+1). Спектр ^{1}H ЯМР показывает, что соединение **421** представляет собой (95: 5) смесь (E: Z) изомеров.

Соединение 422 Раствор соединения **421** (1,36 г,≤2,30 ммоль) в EtOAc (25 мл) обрабатывали 10% палладием на угле (0,5 г). Смесь гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 16 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, получая соединение **422** (1,23 г, количественный выход из соединения **420**) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=532 (M+1).

Соединение 423 Раствор соединения **422** (1,23 г, 2,31 ммоль) в MeOH (25 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (4,0 мл, 12,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи смесь концентрировали. Добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **423** (1,00 г, выход 89%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1).

Соединение 424 К перемешиваемому раствору при 0 °C (под сушильной трубкой) соединения **423** (1,00 г, 2,06 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124,33 ммоль) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 2,0 мл, 10,7 ммоль). После добавления ледяную баню убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную желтую суспензию распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **424** (1,10 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=530 (M+1).

Соединение 425 К перемешиваемому раствору соединения **424** (1,10 г,≤2,06 ммоль) и уксусной кислоты (1,2 мл, 21,0 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,22 г, 3,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. и после при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **425** (1,06 г, выход 98%) в виде желтого пенистой маслянистой жидкости. *m/z*=527 (M+1).

Соединение 426 Смесь соединения **425** (1,06 г, 2,01 ммоль) и карбоната калия (1,44 г, 10,42 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. раствором KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **426** (1,04 г, количественный выход) в виде темно-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=499 (M+1).

T150 К перемешиваемому раствору соединения **426** (1,04 г,≤2,01 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота в дегазированном ДМФ (10 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,33 г, 1,15 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (1,7

мл, 21,0 ммоль). Ледяную баню удаляли, смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T150** (0,61 г, выход 61%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (с, 1H), 8,67 (дд, J=0,8, 5,4 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=1,6, 5,4 Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 7,54 (м, 1H), 7,44 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=1,2, 8,5, 9,6 Гц, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=497 (M+1).

T151 Раствор соединения **T150** (77 мг, 0,16 ммоль) и водн. 1 N HCl (0,23 мл, 0,23 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 50 °C в атмосфере азота. Через 16 ч. раствор охлаждали и концентрировали. Остаток был аккуратно распределен между водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T151** (28 мг, выход 34%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,70 (дд, J=0,8, 5,5 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,17 (дд, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,44 (дт, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,25 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,12 (дд, J=6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,79 (кд, J=7,0, 12,7 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=547 (M+Na).

T152 Раствор соединения **T150** (68 мг, 0,14 ммоль), гидрохлорида диметиламина (14 мг, 0,17 ммоль) и HATU (62 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °C в атмосфере азота обрабатывали добавлением по каплям раствора *N*, *N*-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи и затем концентрировали. Остаток

разделяли между водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T152** (31 мг, выход 43%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,69 (дд, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1H), 3,27 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,86 (м, 4H), 2,62 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=524 (M+1).

Соединение 427. Раствор соединения **391** (350 мг, 0,773 ммоль) в EtOH (25 мл) обрабатывали этилсульфинатом натрия (897 мг, 7,73 ммоль) и ледяной уксусной кислотой (0,45 мл, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60 °C в течение 6 часов и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разделяли между водн. 10% NH_4OH и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **427** (123 мг, 29% выход) как оранжевое стекло. *m/z*=547 (M+1).

Соединение 428. Смесь соединения **427** (123 мг, 0,225 ммоль) и карбоната калия (62 мг, 0,450 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 26 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **428** (112 мг, выход 91%) в виде оранжевого стекла, которое использовали без дополнительной очистки.

T153 Раствор соединения **428** (110 мг, 0,201 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл), охлажденный до 0 °C в атмосфере азота, по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (32 мг, 0,111 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,16 мл, 1,98 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн.

насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах), получая неочищенное соединение **T153** (69 мг) в виде оранжевого стекла. Продукт растворяли в EtOAc и пять раз промывали водой для удаления остаточного 5,5-диметилгидантоина. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **T153** (44 мг, 40% выход) в виде оранжевого стекла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,72 (дд, J=0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,24 (дд, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=1,1, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,99 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (кв, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц,, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=545 (M+1).

Соединение 429. К перемешиваемому раствору соединения **136** (0,61 г, 1,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (≤ 77%, 0,34 г, 1,52 ммоль) в течение 10 мин. Через 1 ч раствор промывали водн. 1 N раствором NaOH (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **429** (0,61 г, выход 96%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. *m/z*=457 (M+1).

Соединение 430. К раствору соединения **429** (0,61 г, 1,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (1,0 мл, 7,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов раствор концентрировали. Остаток смешивали с насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа. Органический слой отделяли; промывали солевым раствором (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование EtOAc), получая соединение **430** (0,34 г, выход 56%) в виде желто-оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=457 (M+1, 100%).

Соединение 431. К перемешиваемому раствору соединения **430** (0,34 г, 0,74 ммоль), триэтиламина (0,13 мл, 0,93 ммоль) и каталитического количества 4-диметиламинопиридина в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор

метансульфонилхлорида (0,10 г, 0,87 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). После перемешивания при 0 °C 15 мин смесь промывали водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **431** (0,32 г, выход 81%) в виде светло-желто-зеленого пенистого твердого вещества, которое немедленно использовали в следующей реакции. *m/z*=535 (M+1).

Соединение 432. Раствор соединения **431** (0,32 г, 0,60 ммоль) и этилсульфината натрия (77 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **432** (0,28 г, выход 88%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=533 (M+1).

Соединение 433. Смесь соединения **432** (0,28 г, 0,53 ммоль) и карбоната калия (0,37 г, 2,68 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc (25 мл) водн. насыщ. раствором KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах), получая соединение **433** (0,21 г, выход 75%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=533 (M+1).

T154 К перемешиваемому раствору соединения **433** (0,21 г, 0,39 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) при 0 °C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (63 мг, 0,22 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли пиридин (0,33 мл, 4,08 ммоль). Ледяную баню убирали. Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток распределяли между водн. насыщ. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который снова очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T154** (44 мг, 21% выход) в виде грязно-

белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,78 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=0,9, 1,6 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,77 (к, J=7,4 Гц, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,63 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80 (кд, J=7,1, 12,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H); *m/z*=531 (M+1).

Соединение 434 Соединение **434** было синтезировано с использованием описанной процедуры (Bradshaw, *et al.*, 2009). Соединение проверяли с помощью хиральной ВЭЖХ и оптическая чистота составляла 94% *ee*. *m/z*=205 (M+1).

Соединение 435. Раствор боргидрида натрия (16 мг, 0,42 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли к раствору соединения **434** (350 мг, 1,71 ммоль) в EtOH (10 мл) температуры 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. и гасили уксусной кислотой (210 мг, 3,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **435** (250 мг, выход 71%) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=207 (M+1).

Соединение 436. Жидкий аммиак (50 мл) конденсировали в двухгорлой колбе при -78. °C. Lithium wire (250 mg, 36.02 mmol) was added in small portions. После растворения литиевой проволоки по каплям добавляли раствор соединения **435** (3,7 г, 17,94 ммоль) и *трет*-BuOH (1,33 г, 17,94 ммоль) в ТГФ (10 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа, добавляли хлорид аммония (25 г) и аммиак выпаривали. Остаток разбавляли водой и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **436** (2,05 г, выход 55%) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=209 (M+1).

Соединение 437. Смесь соединения **436** (2,8 г, 13,4 ммоль) и 10% палладия на угле (100 мг) в EtOAc (35 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение 2 часов при комнатной температуре. Катализатор удаляли фильтрованием через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая соединение **437** (2,81 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=211

(M+1).

Соединение 438. Раствор соединения **437** (2,81 г, 13,38 ммоль), этиленгликоля (8,2 г, 132,1 ммоль) и моногидрата *п-толуол*сульфоновой кислоты (300 мг, 1,57 ммоль) в бензоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, промывали водой и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **438** (3,4 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=255 (M+1).

Соединение 439. К перемешиваемой смеси соединения **438** (3,4 г, 13,4 ммоль) и $MgSO_4$ (1 г, 8,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли дихромат пиридиния (10,5 г, 27,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре; фильтровали через слой силикагеля; и элюировали CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали, получая соединение **439** (3,4 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=253 (M+1).

Соединение 440. Соединение **439** (3,1 г, 12,28 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли 2-фторбензальдегид (1,7 г, 13,7 ммоль) и фторид калия на оксиде алюминия (40 мас.%, 3,8 г, 26,16 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая соединение **440** (3,6 г, выход 82%) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=359 (M+1).

Соединение 441a Соединение **440** (500 мг, 1,39 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидрохлорид 2-(фторметил)-4-карбоксимидамида пиридина (320 мг, 1,68 ммоль) и карбонат калия (425 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней; концентрировали; смешивали с водой (50 мл); нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 (водн.) и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл). Добавляли диоксид марганца (88%, 1 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **441a** (275 мг, выход 40%) в виде

пены. *m/z*=492 (M+1).

Соединение 442a Соединение **441a** (275 мг, 0,56 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **442a** (250 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 443a Соединение **442a** (0,25 г, 0,56 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1,1 г, 6,1 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль). Добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (120 мг, 1,73 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и смесь промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **443a** (250 мг, выход 94%) в виде пены. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 444a Соединение **443a** (250 мг, 0,53 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (365 мг, 2,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **444a** (170 мг, выход 68%) в виде пены. *m/z*=473 (M+1).

T155 Соединение **444a** (170 мг, 0,36 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и затем распределяли между EtOAc и водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T155** (60 мг, 35% выход) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (с, 1H), 8,77 (дд, J=0,9, 5,2 Гц, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,31 (тд, J=1,0, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, J=1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,44 (дт, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 5,60 (д, J=46,9 Гц, 2H), 2,85 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,58 (тт, J=4,3, 13,2 Гц, 1H) 1,89 (м, 4H), 1,50 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=471 (M+1).

Соединение 441b Соединение **440** (400 мг, 1,11 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (300 мг, 1,44 ммоль) и карбонат калия (400 мг, 2,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней и концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл). Смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл). Добавляли диоксид марганца (88%, 1 г, 10 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **441b** (350 мг, выход 62%) в виде пены. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 442b Соединение **441b** (350 мг, 0,68 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **442b** (310 г, выход 97%) в виде пены. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 443b Соединение **442b** (0,31 г, 0,67 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1,28 г, 7,11 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,7 мл, 8,4 ммоль). Добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (150 мг, 2,16 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали

водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **443b** (290 мг, выход 88%) в виде пены. *m/z*=491 (M+1).

Соединение 444b Соединение **443b** (290 мг, 0,59 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (410 мг, 2,95 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **444b** (180 мг, выход 62%) в виде пены. *m/z*=491 (M+1).

T156 Соединение **444b** (180 мг, 0,36 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; смешивали с водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T156** (90 мг, выход 50%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J=4,5 Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,74 (ддд, J=0,7, 1,5, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H) 8,03 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,81 (м, 4H), 2,62 (тдд, J=4,2, 8,7, 13,0 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,92 (м, 3H), 1,49 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=489 (M+1).

Соединение 445. Соединение **342** (1,1298 г, 1,99 ммоль) растворяли в ТГФ (9,94 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли *трет*-бутоксид калия (0,669 г, 5,96 ммоль) в ТГФ (9,94 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °C. Затем добавляли аллилбромид (0,52 мл, 6,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 часов при 0 °C. Реакционную смесь нейтрализовали водн. насыщ. NH_4Cl и дважды

экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-90% EtOAc в гексанах), получая соединение **445** (0,7978 г, выход 66%) в виде темно-оранжевой вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=609,2 (M+1).

Соединение 446. Соединение **445** (0,7978 г, 1,31 ммоль) растворяли в EtOH (13,6 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (0,136 г, 1,96 ммоль) и водн. 1 N HCl (2,7 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч при 55 °C; охлаждали; нейтрализовывали водн. насыщ. K_2CO_3; и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **446** (0,5582 г, выход 82%) в виде красновато-коричневой пены. *m/z*=517,2 (M+1).

Соединение 447. Соединение **446** (0,5582 г, 1,08 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (5,25 мл) и продували аргоном в течение 7 минут. Добавляли триизобутилалюминий (1M в гексанах, 5,52 мл, 5,52 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 45 минут по каплям добавляли дииодметан (0,33 мл, 4,11 ммоль) и реакционный сосуд покрывали алюминиевой фольгой. После реакции перемешивали в течение 6 часов, водн. 8% NaOH (15 мл) добавляли при 0 °C, и смесь перемешивали в течение еще 45 минут. Неочищенную смесь трижды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, содержащего смесь соединений **446** и **447.** Неочищенный продукт и *N*-оксид 4-метилморфолина (0,34 г, 2,90 ммоль) растворяли в ацетоне (2,9 мл) и H_2O (0,97 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли тетроксид осмия (2,5 мас.% в *трет*-бутаноле, 97 мкл, 0,008 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 16 часов и затем гасили добавлением водн. насыщ. Na_2SO_3. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали ацетоном. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-75% ацетона в гексанах), получая соединение **447** (36,4 мг, выход 6%) в виде желтой вязкой маслянистой жидкости. *m/z*=531 (M+1).

Соединение 448 Соединение **447** (36,4 мг, 0,069 ммоль)

растворяли в MeOH (0,695 мл). В атмосфере азота добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,524 мл, 2,29 ммоль). После перемешивания при 55 °C в течение 2,5 ч реакционную смесь нейтрализовали водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали H_2O и солевым раствором; сушили Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **448** (34,4 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

T157 Соединение **448** (34,4 мг, 0,065 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (0,72 мл) и раствор охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (0,28 мл) и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (16 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H_2O, водн. насыщ. $NaHCO_3$, водн. насыщ. Na_2SO_3 и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T157** (24,6 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,58 (м, 6H), 1,25 (с, 3H), 0,87 (м, 2H), 0,49 (м, 2H); *m/z*=529,2 (M+1).

Соединение 449a Соединение **399** (180 мг, 0,55 ммоль) растворяли в EtOH (5,5 мл). Добавляли 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (171 мг, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 часов и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (5,5 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 434 мг, 4,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **449a** (143 мг, выход 54%) в виде розового пенистого твердого вещества. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 450a К раствору соединения **449a** (141 мг, 0,29

ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (187 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакции в течение 2 ч при комнатной температуре добавляли водн. Добавляли 10% Na_2SO_3 (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут и экстрагировали МТВЕ (30 мл). Органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 15 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **450a** (126 мг, выход 89%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=478,2 (M+1).

Соединение 451a Соединение **450a** (124 мг, 0,26 ммоль) и 10% палладий на угле (40 мг) в EtOAc (5 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **451a** (114 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 452a К смеси соединения **451a** (62 мг, 0,13 ммоль) в этилформиате (0,31 мл, 3,85 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,30 мл, 1,31 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. и снова охлаждали до 0 °C. Водн. 6 N HCl (0,22 мл, 1,32 ммоль), EtOH (1,3 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (14 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при 55 °C (масляная баня) в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 60 часов. После концентрирования остаток разбавляли EtOAc и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **452a** (54 мг, выход 83%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=505,2 (M+1).

Соединение 453a К смеси соединения **452a** (52 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 47 мкл, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4 (15 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах),

получая соединение **453a** (48 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=505,2 (M+1).

T158 К раствору соединения **453a** (48 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (14 мг, 0,049 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). После перемешивания смеси при 0°C в течение 1 ч. добавляли пиридин (23 мкл, 0,29 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 1,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T158** (33 мг, выход 69%) в виде белого пенистого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,70 (ддд, *J*=8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,22 (ддд, *J*=8,5, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тд, *J*=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,62 (ддд, *J*=13,1, 4,8, 3,1 Гц, 1H), 2,51 (тд, *J*=12,7, 2,5 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,25 (м, 1H) 0,95 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); *m/z*=503,2 (M+1).

Соединение 449b Соединение **399** (180 мг, 0,55 ммоль) растворяли в EtOH (5,5 мл). Добавляли 5-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорид (171 мг, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 часов и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (5,5 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 434 мг, 4,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **449b** (96 мг, выход 37%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 450b К раствору соединения **449b** (94 мг, 0,20 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (125 мг, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакции в течение 2 ч при комнатной температуре добавляли водн. Добавляли 10% Na_2SO_3 (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5

минут и экстрагировали MTBE (30 мл). Органический экстракт промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (2 × 15 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **450b** (78 мг, выход 83%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=478,2 (M+1).

Соединение 451b Соединение **450b** (76 мг, 0,16 ммоль) и 10% палладий на угле (25 мг) в EtOAc (5 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь фильтровали через слой силикагеля и элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **451b** (60 мг, выход 79%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=480,2 (M+1).

Соединение 452b К смеси соединения **451b** (58 мг, 0,12 ммоль) в этилформиате (0,29 мл, 3,60 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,28 мл, 1,22 ммоль) при 0 °C. После перемешивания смеси в течение 5 минут при комнатной температуре добавляли количество этилформиата (0,29 мл, 3,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 1,5 ч. и снова охлаждали до 0 °C. Водн. 6 N HCl (0,20 мл, 1,20 ммоль), EtOH (1,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (13 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при 55 °C (масляная баня) в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 60 часов. После концентрирования остаток разбавляли EtOAc и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **452b** (57 мг, выход 93%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=505,2 (M+1).

Соединение 453b К смеси соединения **452b** (55 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 50% мкл, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Водн. 10% NaH_2PO_4 (15 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **453b** (52 мг, выход 95%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=505,2 (M+1).

T159 К раствору соединения **453b** (52 мг, 0,103 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (15 мг, 0,052 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). После перемешивания смеси при 0°C в течение 1 ч. добавляли пиридин (25 мкл, 0,31 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 1,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **T159** (31 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (ддт, *J*=8,8, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 8,97 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,29 (м, 2H), 7,86 (дд, J=3,2, 4,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (тт, *J*=7,5, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (ддд, *J*=13,2, 4,9, 3,2 Гц, 1H), 2,50 (тд, *J*=12,8, 2,5 Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,58 (с, 3H) 1,36 (м, 1H), 1,23 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,2 Гц, 3H); *m/z*=503,2 (M+1).

Соединение 454a и 455a Смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55 мг, 0,075 ммоль) и 3-изопропилфенилбороновую кислоту (225 мг, 1,37 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **454a** и **455a** (270 мг, выход 79%) в виде пены. *m/z*=520 (**454a**, M+1) и 476 (**455a**, M+1).

Соединение 455a Смесь соединения **454a** и **455a** (270 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **455a** (250 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 456a Соединение **455a** (0,25 г, 0,53 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1,1 г, 6,11 ммоль). После

перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль). Затем добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (120 мг, 1,72 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение ночи. После концентрации остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **456a** (270 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=501 (M+1).

Соединение 457a Соединение **456a** (270 мг, 0,54 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (400 мг, 2,89 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% до 35% EtOAc в гексане) с получением соединения **457 a** (190 мг, выход 70%) в виде пены. *m/z*=501 (M+1).

T160 Соединение **457a** (190 мг, 0,38 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая **T160** (105 мг, выход 55%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,78 (ддд, *J*=8,6, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (ддд, *J*=8,5, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 8,05 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,37 (дтд, *J*=6,3, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 3,03 (м, 3H), 2,64 (дк, *J*=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,32 (тд, *J*=12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (ддд, *J*=14,2, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 3H); *m/z*=499 (M+1).

Соединение 454b и 455b Смесь соединения **94** и соединения **95**

(350 мг, 0,80 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (345 мг, 2,50 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (75 мг, 0,10 ммоль) и 4-изопропилфенилбороновую кислоту (270 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **454b** и **455b** (360 мг, выход 86%) в виде пены. *m/z*=520 (**454b**, M+1) и 476 (**455b**, M+1).

Соединение 455b Смесь соединения **454b** и **455b** (360 мг, 0,69 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **455b** (330 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 456b Соединение **455b** (0,33 г, 0,69 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1,3 г, 7,21 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,7 мл, 8,40 ммоль). Затем добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (120 мг, 1,73 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **456b** (350 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=501 (M+1).

Соединение 457b Соединение **456b** (350 мг, 0,70 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (485 мг, 3,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **457b** (195 мг, выход 56%) в виде пены. *m/z*=501

(M+1).

T161 Соединение **457b** (105 мг, 0,21 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T161** (50 мг, выход 48%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,74 (ддд, *J*=8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=8,3, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,99 (м, 1H), 2,64 (дк, *J*=13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,31 (тд, *J*=12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,30 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); *m/z*=499 (M+1).

Соединение 454c и 455c Смесь соединения **94** и соединения **95** (300 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (55 мг, 0,075 ммоль) и 3-бифенилбороновую кислоту (275 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **454c** и **455c** (280 мг, выход 73%) в виде пены. *m/z*=554 (**454 c**, M+1) и 510 (**455 c**, M+1).

Соединение 455c Смесь соединения **454c** и **455c** (280 мг, 0,51 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **455c** (265 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 456c Соединение **455c** (250 мг, 0,49 ммоль)

растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,55 мл, 6,60 ммоль). Затем добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (110 мг, 1,58 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **456c** (250 мг, выход 95%) в виде пены. *m/z*=535 (M+1).

Соединение 457c Соединение **456c** (250 мг, 0,47 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (325 мг, 2,35 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **457c** (195 мг, выход 78%) в виде пены. *m/z*=535 (M+1).

T162 Соединение **457c** (195 мг, 0,36 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T162** (100 мг, выход 51%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,77 (ддд, *J*=8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,23 (ддд, *J*=8,4, 1,4, 0,6 Гц, 1H) 8,06 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,78 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,62 (м, 5H), 7,47 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,65 (дк, *J*=13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,33 (тд, *J*=12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=533 (M+1).

Соединение 454d и 455d Смесь соединения **94** и соединения **95** (350 мг, 0,80 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли карбонат калия (345 мг, 2,50 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (75 мг, 0,10 ммоль) и 4-бифенилбороновую кислоту (325 мг, 1,64 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут, перемешивали при 90 °C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-30% EtOAc в гексанах), получая смесь соединения **454d** и **455d** (290 мг, выход 65%) в виде пены. *m/z*=554 (**454d**, M+1) и 510 (**455d**, M+1).

Соединение 455d Смесь соединения **454d** и **455d** (290 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **455d** (275 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=510 (M+1).

Соединение 456d Соединение **455d** (275 мг, 0,54 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,3 ммоль). Добавляли метоксид натрия (30 мас.% в метаноле, 1,1 г, 6,11 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль). Затем добавляли EtOH (10 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (120 мг, 1,73 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексане), получая соединение **456d** (260 мг, выход 90%) в виде пены. *m/z*=535 (M+1).

Соединение 457d Соединение **456d** (260 мг, 0,49 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли карбонат калия (350 мг, 2,53 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением водн. насыщ. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **457d** (200 мг, выход 77%) в виде пены. *m/z*=535 (M+1).

T163 Соединение **457d** (200 мг, 0,37 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и добавляли пиридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч., охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T163** (125 мг, выход 63%) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,76 (ддд, *J*=8,5, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,23 (ддд, *J*=8,5, 1,4, 0,6 Гц, 1H) 8,05 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,76 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,65 (дт, *J*=13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,34 (тд, *J*=12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,36 (д *J*=6,7 Гц, 3H); *m/z*=533 (M+1).

Соединение 460. Соединение **460** было синтезировано из соединения **458** с использованием описанной процедуры (Bradshaw, *et al.*, 2009). В круглодонную колбу на 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали соединение **458** (7,50 г, 29,96 ммоль), катализатор **459** (802 мг, 1,50 ммоль) и бензойную кислоту (36 мг, 0,29 ммоль). Колбу закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Темно-коричневую смесь очищали флэш-хроматографией (силикагель 60, элюирование 30% EtOAc в гексанах), и полученный продукт перекристаллизовывали из гексанов, получая соединение **460** (3,97 г, выход 57%, 99% *ee*) в виде сероватого-белого твердого вещества. *m/z*=233 (M+1).

Соединение 461. К раствору соединения **460** (3,87 г, 16,65 ммоль) в EtOH (80 мл) при 0 °C в атмосфере азота при интенсивном перемешивании добавляли боргидрид натрия (189 мг, 5,00 ммоль) порциями в течение приблизительно 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. и гасили путем добавления по каплям ледяной уксусной кислоты (1,94 мл, 33,92 ммоль). Ледяную баню удаляли; реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; и растворитель удаляли

in vacuo. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу осторожно промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ и солевым раствором; сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **461** (4,00 г, количественный выход) в виде маслянистой жидкости. *m/z*=235 (M+1).

Соединение 462. Жидкий аммиак (20 мл) конденсировали в круглодонной колбе объемом 100 мл при –78°C. Литиевую проволоку (300 мг, 43,22 ммоль) добавляли порциями при перемешивании и весь металл растворяли в течение 30 минут. По каплям добавляли раствор соединения **461** (3,90 г, 16,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) и *трет*-бутанол (1,23 г, 16,59 ммоль). Через пять минут после завершения добавления реакционная смесь приобрела зеленый цвет, и для сохранения синего цвета добавили еще литиевую проволоку (143 мг, 20,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при –78 °C в течение 30 мин и гасили порционным добавлением хлорида аммония (658 мг, 12,30 ммоль). Аммиаку давали испариться и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30–50% EtOAc в гексанах), получая соединение **462** (2,27 г, выход 58%) в виде прозрачной маслянистой жидкости. *m/z*=237 (M+1).

Соединение 463. Смесь соединения **462** (333 мг, 1,41 ммоль) и 10% палладия на угле (25 мг) в EtOAc (10 мл) гидрировали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 3 часов при комнатной температуре. Катализатор удаляли фильтрованием через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая соединение **463** (308 мг, выход 92%) в виде прозрачной вязкой маслянистой жидкости, которую использовали без дальнейшей очистки. *m/z*=239 (M+1).

Соединение 464. Раствор соединения **463** (308 мг, 1,29 ммоль), этиленгликоля (0,72 мл, 12,90 ммоль) и моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (25 мг, 0,13 ммоль) в бензоле (15 мл) нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина–Старка в течение 2 ч. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$, водн. насыщ. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **464**

(364 мг, количественный выход) в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. *m/z*=283 (M+1).

Соединение 465. Раствор соединения **464** (367 мг, 1,29 ммоль) в дихлорметане (15 мл) в атмосфере азота обрабатывали сульфатом магния (155 мг, 1,29 ммоль) и дихроматом пиридиния (727 мг, 1,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов и концентрировали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали, получая соединение **465** (327 мг, выход 90%) в виде желтой вязкой маслянистой жидкости, которую использовали без дальнейшей очистки. *m/z*=281 (M+1).

Соединение 466. Раствор соединения **465** (165 мг, 0,588 ммоль) в изопропаноле (10 мл) обрабатывали 2-фторбензальдегидом (0,19 мл, 1,80 ммоль) и фторидом калия на оксиде алюминия (40 мас.%, 171 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; фильтровали через слой сульфата магния; и элюировали CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-3% EtOAc в CH_2Cl_2), получая соединение **466** (137 мг, выход 60%) в виде прозрачной маслянистой жидкости. *m/z*=387 (M+1).

Соединение 467. Раствор соединения **466** (134 мг, 0,346 ммоль), 4-хинолинкарбоксимидамида гидрохлорида (108 мг, 0,520 ммоль) и карбоната калия (143 мг, 1,03 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный дигидропиримидин растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) обрабатывали оксидом марганца (IV) (88%, 266 мг, 2,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **467** (131 мг, выход 70%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=538 (M+1).

Соединение 468. Раствор соединения **467** (130 мг, 0,241 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали водн. 3 N HCl (0,80 мл, 2,40

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, нагревали при 50 °C в течение 2 часов; и концентрировали. Остаток охлаждали до 0 °C и осторожно обрабатывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ до нейтрализации. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **468** (104 мг, выход 87%) в виде прозрачного стекла, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=494 (M+1).

Соединение 469. Смесь соединения **468** (104 мг, 0,210 ммоль) в этилформиате (5,0 мл, 62,16 ммоль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 0,39 мл, 2,10 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; охлаждали до 0 °C; и обрабатывали водн. 6 N HCl (0,39 мл, 2,34 ммоль). Последовательно добавляли EtOH (15 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (22 мг, 0,317 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 5 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический экстракт отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая соединение **469** (104 мг, выход 95%) в виде оранжевого стекла, которое использовали без дальнейшей очистки. *m/z*=519 (M+1).

Соединение 470. Смесь соединения **469** (100 мг, 0,193 ммоль) и карбоната калия (53 мг, 0,383 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **470** (51 мг, выход 51%) в виде грязно-белого порошка. *m/z*=519 (M+1).

T164 Раствор соединения **470** (50 мг, 0,096 ммоль) в безводном ДМФ (3,0 мл) обрабатывали по каплям раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (15 мг, 0,052 ммоль) в безводном ДМФ (1,0 мл) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания смеси при 0 °C в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,077 мл, 0,95 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения

реакционную смесь распределяли между EtOAc и водн. насыщ. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T164** (30 мг, выход 60%), получая желтое стекло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,73 (ддд, *J*=8,6, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (ддд, *J*=8,4, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 8,00 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, *J*=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, *J*=8,3, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тд, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,78 (м, 5H), 1,97 (м, 4H), 1,44 (м, 2H), 1,32 (м, 1H) 0,88 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,2 Гц, 3H); *m/z*=517 (M+1).

Соединение 471. Раствор соединения **466** (401 мг, 1,04 ммоль), гидрохлорида (2-фторметил)-изоникотинамидина (293 мг, 1,54 ммоль) и карбоната калия (427 мг, 3,09 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Неочищенный дигидропиримидин растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) обрабатывали оксидом марганца (IV) (88%, 793 мг, 8,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов. Реагент фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **471** (99 мг, выход 18%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=520 (M+1).

Соединение 472. Раствор соединения **471** (168 мг, 0,323 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 N водн. HCl (1,08 мл, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа с последующим нагреванием при 50°C в течение 3 часов; а затем концентрировали. Остаток охлаждали до 0 °C и осторожно обрабатывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ до нейтрализации. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и насыщали. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали, получая соединение **472** (162 мг, количественный выход) в виде желтого стекла. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 473. Смесь соединения **472** (160 мг, 0,336 ммоль) в этилформиате (7,0 мл, 87,03 ммоль) при 0 °C по каплям

обрабатывали раствором метоксида натрия (5,4 М в метаноле, 0,62 мл, 3,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и охлаждали до 0 °С. Смесь обрабатывали 6,0 N водн. HCl (0,63 мл, 3,78 ммоль) для доведения до pH ~ 2. Последовательно добавляли EtOH (20 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (35 мг, 0,504 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 4 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **473** (154 мг, выход 92%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=501 (M+1).

Соединение 474. Смесь соединения **473** (154 мг, 0,307 ммоль) и карбоната калия (85 мг, 0,614 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaCl; сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **474** (58 мг, выход 38%) в виде желтого стекла. *m/z*=501 (M+1).

T165 Раствор соединения **474** (58 мг, 0,115 ммоль) в безводном ДМФ (3,0 мл) охлаждали до 0°С в атмосфере азота. Раствор обрабатывали по каплям раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (18 мг, 0,063 ммоль) в безводном ДМФ (1,0 мл). После перемешивания при 0 °С в течение 30 минут добавляли безводный пиридин (0,093 мл, 1,15 ммоль). Холодную баню убирали, и реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T165** (24 мг, выход 42%) в виде желтого стекла. *м/z*=499 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 8,78 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, *J*=1,3, 5,0 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, *J*=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 5,61 (д, *J*=46,8 Гц, 2H), 2,74 (м, 5H), 2,01 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,34 (м, 3H), 0,84 (д, *J*=6,2 Гц, 3H), 0,78 (д, *J*=6,1 Гц, 3H).

Соединение 475. К раствору соединения **342** (300 мг, 0,527 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор *трет*-бутоксида калия (177 мг, 1,58 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл)., Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и по каплям добавляли 3-хлор-2-метилпропен (0,52 мл, 5,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение дополнительных 2 часов, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщ. водн. NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **475** (140 мг, выход 43%) в виде желтого стекла. *m/z*=623 (M+1).

Соединение 476. Раствор соединения **475** (284 мг, 0,456 ммоль) в EtOH (8 мл) обрабатывали 1,0 N водн. HCl (0,912 мл, 0,912 ммоль) и гидрохлоридом гидроксиламина (48 мг, 0,691 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 20 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток распределяли между EtOAc и 10% водн. NH_4OH. Органическую фазу промывали насыщ. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **476** (192 мг, выход 79%) в виде желтого стекла. *m/z*=531 (M+1).

Соединение 477. Смесь соединения **476** (192 мг, 0,361 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0,723 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Водную фазу охлаждали на бане с ледяной водой и нейтрализовали насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фильтровали и концентрировали, получая соединение **477** (101 мг, выход 53%) в виде белого стекла. *m/z*=531 (M+1).

T166 Раствор соединения **477** (100 мг, 0,188 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) обрабатывали DDQ (55 мг, 0,242 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в

гексанах), получая соединение **T166** (53 мг, выход 53%) в виде стекла. *m/z*=529 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,71 (ддд, *J*=0,7, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (тд, *J*=0,9, 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, *J*=1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,34 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 2,89 (д, *J*=13,9 Гц, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,58 (дд, *J*=2,2, 12,0 Гц, 1H), 2,40 (д, *J*=13,9 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Соединение 478. Соединение **440** (2,56 г, 7,14 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 2-циклопропилизоникотинимидамида гидрохлорид (1,6 г, 8,09 ммоль) и карбонат калия (2,5 г, 18,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл) и нейтрализовали водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали $CHCl_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Необработанный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл) и добавляли оксид марганца (IV) (88%, 3,5 г, 35,43 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **478** (1,48 г, 41% выход) в виде пены. *m/z*=500 (M+1).

Соединение 479. Соединение **478** (1,48 г, 2,96 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли 3 N водн. HCl (10 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 10% водн. NH_4OH и экстрагировали $CHCl_3$. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **479** (1,36 г, количественный выход) в виде пены. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 480. Соединение **479** (275 мг, 0,60 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,33 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1,2 г, 6,66 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывали 12 N водн. HCl (0,6 мл, 7,20 ммоль), EtOH (10 мл) и гидрохлоридом гидроксиламина (120 мг, 1,7 ммоль) последовательно. Смесь нагревали до 50 °C в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем

промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **480** (260 мг, выход 90%) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 481. Соединение **480** (260 мг, 0,54 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (380 мг, 2,75 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **481** (165 мг, выход 63%) в виде пены. *m/z*=481 (M+1).

T167 Соединение **481** (165 мг, 0,34 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (55 мг, 0,19 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (3 мл, 37,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T167** (60 мг, выход 37%) в виде желтой пены. *m/z*=479 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,18 (т, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (ддт, *J*=1,9, 5,2, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (дт, *J*=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J*=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J*=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (дд, *J*=5,0, 8,8 Гц, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,57 (тт, *J*=4,2, 13,3 Гц, 1H), 2,21 (тт, *J*=4,8, 8,1 Гц, 1H), 1,89 (м, 5H), 1,49 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,88 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Соединение 482. Соединение **479** (1,35 г, 2,97 ммоль) растворяли в этилформиате (20 мл, 248,65 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 5,3 г, 29,43 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **482** (1,43 г, количественный

выход) в виде пены. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 483. К смеси соединения **482** (1 г, 2,07 ммоль) и молекулярных сит 3Å (500 мг) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли N-метиланилин (0,66 г, 6,16 ммоль) и моногидрат *п-толуол*сульфоновой кислоты (38 мг, 0,20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 дней реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **483** (0,93 г, выход 78%) в виде пены. *m/z*=573 (M+1).

Соединение 484. Соединение **483** (780 мг, 1,36 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) при 0 °C. Добавляли диизопропиламид лития (1,5 М в циклогексане, 1,1мл, 1,65 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 часа по каплям добавляли аллилбромид (500 мг, 4,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование от 0% до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **484** (230 мг, выход 28%) в виде пены. *m/z*=613 (M+1).

Соединение 485. Соединение **484** (290 мг, 0,47 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (70 мг, 1,01 ммоль) и 1 N водн. HCl (1 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **485** (110 мг, выход 45%) в виде пены. *m/z*=521 (M+1).

Соединение 486. Соединение **485** (110 мг, 0,21 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (150 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **486** (110 мг, количественный выход). *m/z*=521 (M+1).

Соединение 487. Соединение **486** (110 мг, 0,21 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении в EtOAc (10 мл) над 10% палладием на угле (35 мг) в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, получая соединение **487** (110 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=523 (M+1).

T168 Соединение **487** (110 мг, 0,21 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч., после чего добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов, после чего концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T168** (55 мг, выход 50%) в виде светло-желтой пены. *м/z*=521 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,18 (т, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J*=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,34 (дт, *J*=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,70 (ддд, *J*=3,3, 5,1, 13,0 Гц, 1H), 2,40 (дт, *J*=3,5, 12,9 Гц, 1H), 2,21 (ддд, *J*=4,8, 8,3, 13,1 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,88 (м, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,19 (м, 9H), 0,91 (т, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,86 (т, *J*=7,3 Гц, 3H).

Соединение 488. К раствору соединения **483** (300 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C добавляли диизопропиламид лития (1,5 М в циклогексане, 0,42 мл, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем по каплям добавляли иодметан (250 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч., нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование от 0% до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **488** (280 мг, выход 91%) в виде пены. *m/z*=587 (M+1).

Соединение 489. Соединение **488** (280 мг, 0,48 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (70 мг, 1,01 ммоль) и 1 N водн. HCl (1 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали водн. $NaHCO_3$. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали

и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **489** (180 мг, выход 76%) в виде пены. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 490. Соединение **489** (180 мг, 0,36 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (250 мг, 1,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексане), получая соединение **490** (175 мг, выход 97%). *m/z*=495 (M+1).

T169 Соединение **490** (175 мг, 0,35 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (56 мг, 0,196 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч., после чего добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексане), получая **T169** (140 мг, выход 80%) в виде светло-желтой пены. *m/z*=493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 8,61 (дд, *J*=0,7, 5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, *J*=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J*=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, *J*=1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,72 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,09 (тдд, *J*=3,5, 7,3, 14,1 Гц, 1H), 1,90 (м, 3H), 1,47 (м, 2H), 1,30 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,09 (м, 4H), 0,87 (т, *J*=7,3 Гц, 3H).

Соединение **491** синтезировали с использованием той же процедуры, которая описана для синтеза его энантиомера (WO 2012/083306A2).

Соединение 492. Соединение **491** (1 г, 4,46 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 2-фторбензальдегид (0,61 г, 4,92 ммоль) и KF/Al_2O_3 (40 мас.%, 1 г, 6,89 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре; разбавляли CH_2Cl_2; и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток смешивали с гексанами. Осажденный продукт собирали фильтрованием и сушили в вакууме, получая соединение **492** (1,4 г, выход 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=331 (M+1).

Соединение 493a Соединение **492** (430 мг, 1,30 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли хинолин-4-карбоксимидамидную соль HCl (310 мг, 1,49 ммоль) и карбонат калия (400 мг, 2,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 1,2 г, 12,15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **493a** (290 мг, выход 46%) в виде пены. *m/z*=482 (M+1).

Соединение 494a Соединение **493a** (290 мг, 0,60 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **494a в** виде (250 мг, выход 95%) пены. *m/z*=438 (M+1).

Соединение 495a Соединение **494a** (240 мг, 0,55 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл, 62,16 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре; нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **495a** (250 мг, выход 98%) в виде пены. *m/z*=466 (M+1).

Соединение 496a Соединение **495a** (250 мг, 0,54 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль) и 12 N водн. HCl (2 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **496a** (250 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=463 (M+1).

Соединение 497a Соединение **496a** (250 мг, 0,54 ммоль)

растворяли в MeOH. Добавляли K_2CO_3 (0,4 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **497a** (210 мг, выход 84%) в виде пены. *m/z*=463 (M+1).

T170 Соединение **497a** (210 мг, 0,45 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (75 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч., после чего добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T170** (150 мг, выход 72%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=461 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,78 (ддд, *J*=0,6, 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,07 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,65 (ддд, *J*=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,36 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,10 (ддд, *J*=3,5, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,53 (дт, *J*=6,3, 12,8 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,36 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 493b Соединение **492** (500 мг, 1,51 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 2-(фторметил)изоникотинимидамидную соль HCl (435 мг, 2,29 ммоль) и карбонат калия (550 мг, 3,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **493b** (260 мг, 37% выход) в виде пены. m/z=464 (M+1).

Соединение 494b Соединение **493b** (260 мг, 0,56 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). Добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **494b** (240 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=420 (M+1).

Соединение 495b Соединение **494b** (240 мг, 0,56 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл, 62,16 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре; нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **495b** в виде (250 мг, количественный выход) пены. m/z=448 (M+1).

Соединение 496b Соединение **495b** (250 мг, 0,56 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль) и 12 N водн. HCl (2 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **496b** (230 мг, выход 92%) в виде пены. m/z=445 (M+1).

Соединение 497b Соединение **496b** (230 мг, 0,52 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (0,4 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **497b** (200 мг, выход 87%) в виде пены. m/z=445 (M+1).

T171 Соединение **497b** (190 мг, 0,43 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (68 мг, 0,24 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; после чего разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (силикагель, элюирование 0–50% EtOAc в гексанах), получая **T171** (103 мг, выход 54%) в виде белой пены. *m/z*=443 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,56 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,37 (тд, *J*=1,0, 5,2 Гц, 1H), 7,84 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,57 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,5 Гц, 1H), 7,39 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 5,62 (д, *J*=46,8 Гц, 2H), 3,04 (ддд, *J*=3,6, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,45 (дт, *J*=6,3, 12,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 493c Соединение **492** (500 мг, 1,51 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 2-метил-8-фторхинолин-4-карбоксимидамидную соль HCl (550 мг, 2,29 ммоль) и карбонат калия (550 мг, 3,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–50% EtOAc в гексанах), получая соединение **493c** (560 мг, выход 72%) в виде пены. m/z=514 (M+1).

Соединение 494c Соединение **493c** (0,56 г, 1,09 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **494c** (515 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=470 (M+1).

Соединение 495c Соединение **494c** (515 мг, 1,09 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,32 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 2 г, 11,11 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре; нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **495c** (545 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=498 (M+1).

Соединение 496c Соединение **495c** (545 мг, 1,09 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (0,16 г, 2,30 ммоль) и 12 N водн. HCl (3 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **496c** (0,53 г, выход 98%) в виде пены. m/z=495 (M+1).

Соединение 497c Соединение **496c** (530 мг, 1,07 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли K_2CO_3 (0,75 г, 5,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; нейтрализовывали добавлением насыщенного KH_2PO_4; и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–50% EtOAc в гексанах), получая соединение **497c** (360 мг, выход 68%) в виде пены. m/z=495 (M+1).

T172 Соединение **497c** (350 мг, 0,71 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (112 мг, 0,39 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0 °C в течение 2 ч. добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; после чего разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T172** (170 мг, выход 49%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 8,49 (тд, *J*=1,2, 8,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (дт, *J*=1,8, 7,6 Гц, 1H), 7,57 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,37 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,09 (ддд, *J*=3,5, 12,2, 15,7 Гц, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,53 (дт, *J*=6,5, 12,8 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,36 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 493d Соединение **492** (500 мг, 1,51 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 5-хинолинкарбоксимидамидную соль HCl (400 мг, 1,93 ммоль) и карбонат калия (550 мг, 3,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали

EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 1,5 г, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **493d** (500 мг, выход 69%) в виде пены. m/z=482 (M+1).

Соединение 494d Соединение **493d** (500 мг, 1,04 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **494d** (455 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=438 (M+1).

Соединение 495d Соединение **494d** (455 мг, 1,04 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,33 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1,9 г, 10,55 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре; нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **495d** (480 мг, выход 99%) в виде пены. m/z=466 (M+1).

Соединение 496d Соединение **495d** (480 мг, 1,03 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (145 мг, 2,09 ммоль) и 12 N водн. HCl (3 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **496d** (0,47 г, выход 98%) в виде пены. m/z=463 (M+1).

Соединение 497d Соединение **496d** (470 мг, 1,02 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли K_2CO_3 (700 мг, 5,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая

соединение **497d** (300 мг, выход 64%) в виде пены. m/z=463 (M+1).

T173 Соединение **497d** (300 мг, 0,65 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (105 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0 °C в течение 2 ч. добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; после чего разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-**50%** EtOAc в гексанах), получая соединение **T173** (225 мг, выход 75%) в виде грязно-белой пены. *m/z*=461 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,98 (дд, *J*=1,7, 4,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (дд, *J*=1,2, 7,3 Гц, 1H), 8,28 (дд, *J*=1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J*=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (дт, *J*=1,8, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, *J*=4,2, 8,8 Гц, 1H), 7,36 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 3,08 (ддд, *J*=3,4, 12,2, 15,6 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,52 (дт, *J*=6,5, 12,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 493e Соединение **492** (500 мг, 1,51 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 2-(циклопропил)изоникотинимидамидную соль HCl (380 мг, 1,92 ммоль) и карбонат калия (550 мг, 3,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней, после чего концентрировали. Остаток смешивали с водой (50 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляли оксид марганца (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **493e** (370 мг, выход 52%) в виде пены. m/z=472 (M+1).

Соединение 494e Соединение **493e** (370 мг, 0,78 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой; сушили $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая

соединение **494e** (340 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=428 (M+1).

Соединение 495e Соединение **494e** (340 мг, 0,78 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,33 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1,5 г, 8,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре; нейтрализовывали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **495e** (355 мг, количественный выход) в виде пены. m/z=456 (M+1).

Соединение 496e Соединение **495e** (355 мг, 0,78 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (120 мг, 1,73 ммоль) и 12 N водн. HCl (3 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **496e** (350 мг, выход 99%) в виде пены. m/z=453 (M+1).

Соединение 497e Соединение **496e** (350 мг, 0,77 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл). Добавляли K_2CO_3 (600 мг, 4,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая соединение **497e** (320 мг, выход 91%) в виде пены. m/z=453 (M+1).

T174 Соединение **497e** (320 мг, 0,71 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (115 мг, 0,40 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0 °C в течение 2 часов добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; после чего разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексане), получая соединение **T174** (140 мг, выход 44%) в виде светло-желтой пены. *m/z*=451 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (м, 2H), 8,25 (м, 1H), 8,13 (дд, *J*=1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,84 (дт, *J*=1,9, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,38 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H),

7,25 (м, 1H), 3,03 (ддд, *J*=3,6, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,45 (дт, *J*=6,3, 12,7 Гц, 1H), 2,21 (тт, *J*=4,9, 8,1 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H) 1,10 (м, 4H).

Соединение 498. Смесь соединения **3** (1,00 г, 5,20 ммоль) и 5% Pd/C (100 мг) в 95% водн. EtOH гидрировали (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 3-4 часов. Исходный материал был полностью израсходован. Смесь фильтровали через слой Celite®, и слой Celite® элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-40% EtOAc в гексанах), получая соединение **498** (521 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=195,1 (M+1).

Соединение 499. К смеси соединения **498** (3,00 г, 15,44 ммоль) и этиленгликоля (2,22 г, 35,77 ммоль) 2-этил-2-метил-1,3-диоксолана (15 мл) добавляли моногидрат *п-толуол*сульфоновой кислоты (505 мг, 2,66 ммоль) при 15 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов, после чего концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOAc в петролейном эфире), получая соединение **499** (3,20 г, 13,43 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=239,1 (M+1).

Соединение 500. Соединение **499** (2 г, 8,39 ммоль) растворяли в EtOH (35 мл). Добавляли 2-фторбензальдегид (1,2 г, 9,67 ммоль) и KF/Al_2O_3 (40 мас.%, 2 г, 13,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре; разбавляли CH_2Cl_2; и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток смешивали с гексанами. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили in vacuo, получая соединение **500** (2,75 г, выход 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=345 (M+1).

Соединение 501. Соединение **500** (0,6 г, 1,74 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли 4- хинолинкарбоксимида гидрохлорид (455 мг, 2,2 ммоль) и карбонат калия (0,6 г, 4,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь смешивали с водой (20 мл), нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл). Добавляли MnO_2 (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной

температуре, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **501** (0,45 г, выход 52%) в виде пены. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 502. Соединение **501** (0,45 г, 0,91 ммоль) растворяли в ТГФ (55 мл). Добавляли 3 N водн. HCl (3 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **502** (0,41 г, количественный выход) в виде пены. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 503. Соединение **502** (0,41 г, 0,91 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 124,32 ммоль). Добавляли раствор метоксида натрия (30 мас.% в MeOH, 1,8 г, 10,00 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **503** (435 мг, количественный выход) в виде пены. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 504. Соединение **503** (435 мг, 0,91 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (0,15 г, 2,16 ммоль) и 12 N водн. HCl (2 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая соединение **504** (0,3 г, выход 69%) в виде пены. *m/z*=477 (M+1).

Соединения 505 и 506 Соединение **504** (0,71 г, 1,49 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл). Добавляли K_2CO_3 (1,03 г, 7,45 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакцию нейтрализовали добавлением насыщенного раствора. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **505** (0,43 г, выход 61%) и соединение **506** (0,1 г, выход 14%) в виде пенистых твердых веществ. *m/z*=477 (M+1).

T175 Соединение **505** (0,43 г, 0,90 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (145 мг, 0,51 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную

смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Затем добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T175** (195 мг, выход 45%) в виде желтой пены. *m/z*=475 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, *J*=4,5, 1H), 8,67 (дд, *J*=1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,98 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *J*=1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (ддд, *J*=1,4, 6,8, 8,7 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (дт, *J*=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (ддд, *J*=6,1, 12,3, 18,4 Гц, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,58 (кд, *J*=6,6, 13,2 Гц, 1H), 2,29 (тд, *J*=3,4, 12,9 Гц, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

T176 Соединение **506** (0,1 г, 0,21 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч., после чего добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-35% EtOAc в гексанах), получая соединение **T176** в виде (17 мг, 17% выход) в виде грязно-белой пены. *m/z*=475 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,75 (ддд, *J*=0,6, 1,5, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,03 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,64 (ддд, *J*=1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,34 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,69 (ддд, *J*=2,4, 4,3, 17,5 Гц, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,26 (м, 1H).

Соединение 507. Смесь соединения **380** (1,78 г, 3,74 ммоль) и оксида марганца (IV) (88%, 3,7 г, 37,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **507** (1,13 г, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 508 Раствор соединения **507** (1,13 г, 2,39 ммоль) и метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата (1,20 г, 3,48 ммоль) в бензоле (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **508** (1,26 г, выход 99%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=530 (M+1).

Соединение 509. Смесь соединения **508** (1,26 г, 2,38 ммоль) и 10% палладия на угле (0,13 г) в EtOAc (50 мл) гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая соединение **509** (1,17 г, выход 93%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=532 (M+1).

Соединение 510. Раствор соединения **509** (1,17 г, 2,20 ммоль) и 3 N водн. HCl (7,3 мл, 21,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и доводили до pH ~ 6 добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) последовательно. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **510** (1,09 г) в виде желтого пенистого твердого вещества. Соединение **510** представляет собой смесь карбоновой кислоты (R=H) и сложного метилового эфира (R=Me) в соотношении 93/7. *m/z*=474 (R=H, M+1) и 488 (R=Me, M+1).

Соединение 511. Раствор соединения **510** (1,09 г, ≤ 2,20 ммоль) в этилформиате (20 мл, 248,65 ммоль) обрабатывали и этоксидом натрия (21 мас.% в EtOH, 4,1 мл, 10,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи и затем концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. раствором KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **511** (1,06 г, выход 96% от **509**) в виде желто-коричневого твердого вещества *m/z*=502 (M+1).

Соединение 512. Раствор соединения **511** (1,06 г, 2,11 ммоль), уксусной кислоты (1,26 мл, 22,01 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (0,23 г, 3,31 ммоль) в EtOH (25 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч., затем при комнатной температуре в

течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **512** (1,08 г, выход 97%) в виде коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=527 (M+1).

Соединение 513. К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере N_2 хлорида аммония (53 мг, 0,99 ммоль) в толуоле (2 мл) по каплям добавляли триметилалюминий (1,0 М в гептане, 1,0 мл, 1,0 ммоль). После добавления ледяную баню убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем по каплям добавляли раствор соединения **512** (0,17 г, 0,32 ммоль) в толуоле (2 мл). Смесь перемешивали в течение 72 часов; охлаждали; и гасили добавлением по каплям MeOH (20 мл). Смесь концентрировали и остаток распределяли между насыщ. водн. солью Рошелля (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **513** (86 мг, выход 54%) в виде желтой маслянистой жидкости. *m/z*=498 (M+1).

Соединение 514. Смесь соединения **513** (0,31 г, 0,62 ммоль) и карбоната калия (0,43 г, 3,11 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **514** (0,22 г, выход 71%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=498 (M+1).

T177 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере N_2 раствору соединения **514** (0,19 г, 0,38 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (54 мг, 0,19 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли пиридин (0,31 мл, 3,83 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., после чего концентрировали. Остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **T177** (83 мг, выход 44%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. m/z=496 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,69 (дд, *J*=0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,25 (т, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J*=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, *J*=1,9, 5,3, 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J*=1,0, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 6,39 (уш. с., 1H), 5,37 (уш. с., 1H), 3,28 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,81 (м, 4H), 2,63 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 515. Раствор соединения **381** (1,28 г, предположительно 2,31 ммоль) в CH_3CN (10 мл) обрабатывали 18-Краун-6 (0,90 г, 3,41 ммоль), а затем цианидом калия (0,19 г, 2,92 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в атмосфере N_2 в течение ночи; охлаждали; и затем распределяли между 1 N водн. NaOH (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **515** (0,92 г, выход 82%) в виде оранжево-желтого твердого вещества. *m/z*=485 (M+1).

Соединение 516. Суспензию соединения **515** (0,92 г, 1,90 ммоль) в аммиаке (7 **н.** В MeOH, 50 мл) обрабатывали никелем Ренея W2 [1,5 г, промывание MeOH (50 мл)]. Смесь гидрировали (давление в баллоне) при комнатной температуре в течение 16 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая соединение **516** (0,82 г, выход 88%) в виде желтовато-коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 517. Суспензию соединения **516** (0,82 г, 1,68 ммоль) и ацетата натрия (1,38 г, 16,82 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл, 105,78 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2,5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **517** (0,89 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=531 (M+1).

Соединение 518. Раствор соединения **517** (0,89 г, 1,68 ммоль) и 3 **N** водн. HCl (6 мл, 18 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, охлаждали, осторожно подщелачивали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **518** (0,68 г, выход 83%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=487 (M+1).

Соединение 519. В герметизируемом флаконе раствор соединения **518** (0,68 г, 1,40 ммоль) в диметилацетале N, N-диметилформамида (10 мл, 75,28 ммоль) продували N_2. Флакон герметично закрывали. Смесь нагревали до 100 °C в течение 4 дней; охлаждали; и концентрировали, получая соединение **519** (0,96 г) в виде коричневого пенистого твердого вещества. *m/z*=542 (M+1).

Соединение 520. Раствор соединения **519** (0,96 г, ≤ 1,40 ммоль), уксусной кислоты (0,80 мл, 13,97 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (0,14 г, 2,01 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч., а затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **520** (0,42 г, 59% выход из **518**) в виде темно-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1).

Соединение 521. Смесь соединения **520** (0,42 г, 0,82 ммоль) и карбоната калия (0,57 г, 4,12 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая соединение **521** (0,26 г, выход 62%) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1).

T178 К перемешиваемому при 0 °C в атмосфере N_2 раствору соединения **521** (0,26 г, 0,51 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (89

мг, 0,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли пиридин (0,42 мл, 5,19 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., после чего концентрировали. Остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$), получая частично очищенный продукт, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование MeOH/EtOAc/CH_2Cl_2 в соотношении 1/4/4), что дает соединение **T178** (53 мг, 20% выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=510 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,71 (дд, *J*=0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,44 (дт, *J*=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J*=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, *J*=1,1, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 6,52 (шир.с, 1H), 3,73 (q, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,13 (дд, *J*=5,5, 7,1 Гц, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,63 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 522. В герметизируемом флаконе смесь 3-бромизоникотиминамида гидрохлорида (1,00 г, 4,23 ммоль), соединения **88** (1,75 г, 5,08 ммоль) и карбоната калия (1,75 г, 12,66 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Флакон герметично закрывали. Смесь нагревали до 80 °C в течение ночи, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фильтровали; и концентрировали, получая дигидропиримидин (2,48 г) в виде желтого пенистого твердого вещества. Смесь дигидропиримидина (2,48 г) и оксида марганца (IV) (88%, 2,1 г, 21,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **522** (1,35 г, выход 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=524/526 (M+1).

Соединение 523. В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **522** (0,40 г, 0,76 ммоль), фенилбороновой

кислоты (0,18 г, 1,48 ммоль), фосфата калия (0,48 г, 2,26 ммоль), 1,4-диоксана (6,4 мл) и ДМФ (1,6 мл). Смесь обрабатывали тетракис(трифенилфосфин) палладием (0) (88 мг, 0,076 ммоль) и снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (50 мл); и промывали 1 N водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **523** (0,48 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=522 (M+1).

Соединение 524. Раствор соединения **523** (0,48 г, ≤ 0,76 ммоль) и 3 N водн. HCl (2,5 мл, 7,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9 ~ 10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **524** (0,42 г, количественный выход) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 525. Раствор соединения **524** (0,42 г, ≤ 0,76 ммоль) в этилформиате (20 мл, 248,65 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% в MeOH, 0,75 мл, 4,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **525** (0,42 г, количественный выход) в виде желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=506 (M+1).

Соединение 526. Раствор соединения **525** (0,42 г, ≤ 0,76 ммоль), уксусной кислоты (0,45 мл, 7,86 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (80 мг, 1,15 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч., а затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **526** (0,39 г, количественный выход) в виде желтовато-коричневого пенистого

твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

Соединение 527. Смесь соединения **526** (0,39 г, ≤ 0,76 ммоль) и карбоната калия (0,52 г, 3,76 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток осторожно распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **527** (0,38 г, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1).

T179 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере N_2 соединения **527** (0,38 г, 0,76 ммоль) в дегазированном ДМФ (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,11 г, 0,39 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли пиридин (0,61 мл, 7,54 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., после чего концентрировали. Остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T179** (0,20 г, выход 53%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=501 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,73 (м, 1H), 7,96 (дд, *J*=0,7, 5,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H) 7,46 (м, 4H), 7,31 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 2,81 (ддд, *J*=7,0 Гц, 11,2, 18,3 Гц, 1H), 2,71 (дд, *J*=6,3, 18,2 Гц, 1H), 2,45 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,67 (дк, *J*=6,7, 12,9 Гц, 1H), 1,25 (д, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H).

Соединение 528. В герметизируемом флаконе дегазировали смесь соединения **522** (0,40 г, 0,76 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (0,34 г, 2,30 ммоль), фосфата калия (0,48 г, 2,26 ммоль), RuPhos (35 мг, 0,075 ммоль), толуола (6,4 мл) и воды (1,6 мл). Добавляли ацетат палладия (II) (8 мг, 0,036 ммоль). Смесь снова дегазировали. Флакон герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. раствором KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **528** (0,18 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 529. Раствор соединения **528** (0,18 г, 0,37 ммоль) и 3 **N** водн. HCl (1,25 мл, 3,75 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. раствором NH_4OH до pH 9 ~ 10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. Раствор NaCl (25 мл); сушили $MgSO_4$; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **529** (0,20 г, количественный выход) в виде светло-оранжевого пенистого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 530. Раствор соединения **529** (0,20 г, ≤0,37 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124,33 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 0,35 мл, 1,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи и затем концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (25 мл) и насыщ. водн. раствором KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствор NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **530** (0,17 г, выход 98%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 531. Раствор соединения **530** (0,17 г, 0,36 ммоль), уксусной кислоты (0,21 мл, 3,67 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (39 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч., а затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток распределяли между насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствор NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **531** (0,16 г, выход 95%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 532. Смесь соединения **531** (0,16 г, 0,34 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,74 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Образец концентрировали и остаток распределяли между насыщ. водн. раствором KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствор NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фильтровали и концентрировали, получая соединение **532** (0,15 г,

выход 94%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T180 К перемешиваемому раствору при 0 °C в атмосфере N_2 соединения **532** (0,15 г, 0,32 ммоль) в дегазированном ДМФ (3 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (46 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли пиридин (0,26 мл, 3,21 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч., после чего концентрировали. Остаток распределяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), получая соединение **T180** (46 мг, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. m/z=465 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,57 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,50 (дддд, *J*=1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (дт, *J*=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,30 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, *J*=1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,62 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,50 (тт, *J*=5,5, 8,6 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,93 (м, 2H), 0,73 (м, 2H).

Соединение 533. К перемешиваемому раствору *трет*-бутоксида калия (72,3 мг, 0,644 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) при 0 °C в атмосфере аргона добавляли раствор соединения **337** (120 мг, 0,215 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 10 минут добавляли иодистый этил (0,052 мл, 0,647 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, после чего гасили насыщ. водн. NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах), получая соединение **533** (80 мг, выход 63%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=587,3 (M+1).

Соединение 534. К перемешиваемому раствору соединения **533** (80 мг, 0,136 ммоль) в EtOH (1,4 мл) добавляли 1 N водн. раствор HCl (0,273 мл, 0,273 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (14,2 мг, 0,204 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали

EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-40% ацетона в гексанах), получая соединение **534** (25 мг, выход 37%) в виде бледно-желтой пены. *m/z*=495,2 (M+1).

Соединение 535. Смесь соединения **534** (25 мг, 0,051 ммоль) и карбонат калия (10,5 мг, 0,076 ммоль) в MeOH (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток разбавляли EtOAc (10 мл). Смесь промывали 1 N водн. раствором HCl (10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное соединение **535** (23 мг, выход 92%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=495,2 (M+1).

T181 К перемешиваемому раствору соединения **535** (23 мг, 0,047 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2 в дегазированном ДМФ (0,7 мл) добавляли по каплям раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (6,7 мг, 0,023 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (0,011 мл, 0,136 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение ночи; охлаждали до комнатной температуры; и распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (10 мл); сушили Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали несколько раз с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах), получая соединение **T181** (15 мг, выход 65%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. *m/z*=493,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,34 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, *J*=1,0, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,55 (дд, *J*=4,4, 10,2 Гц, 1H), 2,21 (тт, *J*=4,6, 7,6 Гц, 1H), 1,97 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,25 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,80 (т, *J*=7,4 Гц, 3H).

Соединение 536. К раствору соединения **3** (50 г, 260,08 ммоль) в этиленгликоле (200 мл, 3,59 моль) добавляли моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (15 г, 78,86 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 40 часов. Смесь распределяли между EtOAc (800 мл) и 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией

(силикагель, элюирование 6/1 петролейный эфир/EtOA), получая соединение **536** (41 г, выход 67%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. *m/z*=237,2 (M+1).

Соединение 537. Жидкий аммиак (100 г, 5,87 моль) конденсировали в реакционной колбе при −78 °C. Добавляли литиевую проволоку (2,50 г, 360,23 ммоль). Смесь перемешивали до получения темно-синего раствора. Затем добавляли раствор соединения **536** (20,5 г, 86,75 ммоль) и воды (1,50 г, 83,26 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при −30 °C в течение 1 часа, а затем гасили добавлением водн. хлорид аммония. Смесь нагревали до 20 °C, чтобы дать аммиаку испариться, и затем экстрагировали EtOAc (500 мл). Органический экстракт промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 10/1 петролейный эфир/EtOA), получая соединение **537** (14 г, выход 68%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. *m/z*=239 (M+1).

Соединение 538. К раствору соединения **537** (26 г, 109,10 ммоль) в Et_2O (300 мл) добавляли литийалюминийгидрид (1,24 г, 32,67 ммоль) при −78 °C. Реакционную смесь перемешивали при −78 °C в течение 1 часа, а затем гасили, осторожно добавляя 10% водн. NH_4Cl (20мл). Смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали водой (200 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **538** (смесь эпимеров 6/1, 23 г, выход 88%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. *m/z*=223,2 (M−OH).

Соединение 539. К раствору соединения **538** (23 г, 95,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) добавляли бензоилхлорид (25,41 г, 180,77 ммоль) и пиридин (25 мл, 309,10 ммоль) при 15 °C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (800 мл) и промывали водой (200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью 15/1 петролейный эфир/EtOAc), получая частично очищенное соединение **539** (38 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z*=345 (M+1).

Соединение 540. К раствору соединения **539** (38 г, ≤ 95,70 ммоль) в EtOH (200 мл) обрабатывали 3 N водн. HCl (100 мл, 300 ммоль). После перемешивания при 20 °C в течение 1 часа смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали водой (100 мл).

Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью 15/1 петролейный эфир/EtOAc), получая смесь соединения **540** и **541** (30 г). Продукт растворяли в петролейном эфире (100 мл) при 40 °C, охлаждали до 20 °C и выдерживали в течение 1 часа. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили *in vacuo* до соединения **540** (19,2 г, 67% выход из **538**) в виде белого твердого вещества. *m/z*=179 (M-OBz).

Соединение 542. К раствору соединения **540** (17,2 г, 57,26 ммоль) в Et_2O (600 мл) добавляли диэтилэфират трифторида бора (49,45 г, 348,41 ммоль) и этилдиазоацетат (38,15 г, 334,35 ммоль) последовательно при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов; охлаждали до 0 °C; и гасили 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью 30/1 петролейный эфир/EtOAc), получая частично очищенное соединение **542** (22 г), которое растирали со смесью петролейного эфира (100 мл) и EtOAc (3 мл) при 15 °C в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией; промывали петролейным эфиром (10 мл); и сушили *in vacuo,* получая соединение **542** (13,4 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток (6,5 г) растворяли в петролейном эфире (20 мл) и перемешивали при −30 °C в течение 1 часа. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили *in vacuo* до 2го получения соединения **542** (1,7 г, выход 8%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=387 (M+1).

Соединение 543. Смесь соединения **542** (10 г, 25,87 ммоль), иодида лития (15 г, 112,07 ммоль) и воды (5 г, 277,54 ммоль) в 2,4,6-коллидине (50 мл) перемешивали при 150 °C в течение 2 ч. в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали водой (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью петролейный эфир/EtOAc 20/1), получая соединение **543** (8,1 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=193 (M-OBz).

Соединение 544. К раствору соединения **543** (8,1 г, 25,76 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли 2 М водн. NaOH (30 мл, 60

ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, после чего концентрировали. Остаток экстрагировали EtOAc (500 мл). Органический экстракт промывали 1 N водн. HCl (100 мл) и 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл); сушили Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью 6/1 петролейный эфир/EtOAc), получая соединение **544** (4,8 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=193 (M–OH).

Соединение 545. К раствору соединения **544** (1,7 г, 8,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (16 мл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре последовательно добавляли *N,N*–диизопропилэтиламин (4,22 мл, 24,23 ммоль) и метоксиметилхлорид (1,23 мл, 16,19 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь обрабатывали 1 N водн. раствор HCl (20 мл). Отделяли органическую фазу и дважды промывали 1 N водн. HCl (2 × 20 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (2 × 20 л). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали, получая соединение **545** (2,0 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=193 (M–OMOM).

Соединение 546. К раствору соединения **545** (712 мг, 2,80 ммоль) в *t*–BuOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли бензальдегид (512 мг, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и затем обрабатывали *трет*–бутоксидом калия (393 мг, 3,50 ммоль). Горлышко колбы промывали *t*– BuOH (2 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли MTBE (40 мл) и промывали водой (3 × 20 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали MTBE (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0–30% EtOAc в гексанах), получая соединение **546** (290 мг, выход 30%) в виде желтого полутвердого вещества. *m/z*=343,2 (M+1).

Соединение 547a *Трет*– бутоксид калия (138 мг, 1,23 ммоль) и гидрохлорид 2–метилизонотинимидамида (105 мг, 0,61 ммоль) взвешивали в микроволновом флаконе. Добавляли соединение **546** (содержит 32 мол.% соединения **545**, 140 мг, 0,30 ммоль) в 1,4–диоксане (2,8 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи Biotage при 200°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между EtOAc (40 мл) и водой (40

мл). Органический экстракт отделяли и промывали водой (20 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (2 × 30 л). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **547a** (65 мг, выход 47%) в виде белой пены. *m/z*=458,3 (M+1).

Соединение 548a К раствору соединения **547a** (132 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) добавляли воду (0,4 мл) и 12 N водн. HCl (0,15 мл, 1,80 ммоль) последовательно при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 16 ч. при комнатной температуре добавляли MTBE (40 мл) и 1 N водн. NaOH (2 мл). Смесь промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Водную смывку экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **548a** (103 мг, выход 86%) в виде белой пены. *m/z*=414,2 (M+1).

Соединение 549a К раствору соединения **548a** (100 мг, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (210 мг, 0,50 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакции в течение 7 ч при комнатной температуре добавляли водн. Добавляли 10% Na_2SO_3 (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл); сушили над Na_2SO_4; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-60% ацетона в гексанах), получая соединение **549a** (96 мг, выход 96%) в виде белой пены. *m/z*=412,2 (M+1).

Соединение 550a К перемешиваемому раствору соединения **549a** (94 мг, 0,23 ммоль) в этилформиате (0,55 мл, 6,84 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,52 мл, 2,27 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли 12 N водн. HCl (0,21 мл, 2,52 ммоль), EtOH (1,8 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (24 мг, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 5 ч. и концентрировали. Добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **550a** (80 мг, выход 80%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=437,2 (M+1).

Соединение 551a Соединение **550a** (75 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (1,7 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,080 мл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. и охлаждали до комнатной температуры. MTBE (10 мл) и 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **551a** (69 мг, выход 92%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=437,2 (M+1).

T182 Соединение **551a** (68 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,38 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (0,038 мл, 0,47 ммоль). Реакцию нагревали при 55 °C в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (3 × 15 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаточный пиридин удаляли азеотропным испарением с толуолом на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **T182** (58 мг, выход 85%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=435,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (дд, *J*=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,09 (ддд, *J*=5,2, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (дк, *J*=13,1, 6,6 Гц, 1H), 2,36 (тд., *J*=11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,60 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=6,5 Гц, 3H).

Соединение 547b *Трет*- бутоксид калия (157 мг, 1,40 ммоль) и гидрохлорид хинолин-5-карбоксимидамида (146 мг, 0,70 ммоль) взвешивали в микроволновом флаконе. Добавляли соединение **546** (содержащее 42 мол.% соединения **545**, 160 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (3,2 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи Biotage при 200°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной

температуры смесь распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Органический экстракт отделяли и промывали водой (15 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (2 × 10 л). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-50% EtOAc в гексанах), получая частично очищенное соединение **547b** (чистота 90%, 45 мг, выход 27%) в виде белой пены. *m/z*=494.2 (M+1), которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 548b К раствору соединения **547b** (чистота 90%, 106 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) добавляли воду (0,2 мл) и 12 N водн. HCl (0,19 мл, 2,28 ммоль) последовательно при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 7 ч. при комнатной температуре добавляли MTBE (20 мл) и 1 N водн. NaOH (2,4 мл). Смесь разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая соединение **548b** (73 мг, выход 84%) в виде белой пены. *m/z*=450,2 (M+1).

Соединение 549b К раствору соединения **548b** (73 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (138 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 часов при комнатной температуре добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (69 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 часов и гасили 10% водн. Na_2SO_3 (10 мл) и 10% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **549b** (59 мг, выход 81%) в виде белой пены. *m/z*=448,2 (M+1).

Соединение 550b К перемешиваемому раствору соединения **549b** (57 мг, 0,13 ммоль) в этилформиате (0,31 мл, 3,85 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,29 мл, 1,27 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли 12

N водн. HCl (0,12 мл, 1,44 ммоль), EtOH (1,2 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (14 мг, 0,20 ммоль). Смесь нагревали при 55 °C в течение 5 ч. и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщ. водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Водную фаз у отделяли и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-70% EtOAc в гексанах), получая соединение **550b** (49 мг, выход 81%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=473,2 (M+1).

Соединение 551b Соединение **550b** (48 мг, 0,10 ммоль) растворяли в MeOH (1,0 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 0,047 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл). Водную фаз у отделяли и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **551b** (39 мг, выход 81%) в виде белого пенистого твердого вещества. *m/z*=473,2 (M+1).

T183 Соединение **551b** (38 мг, 0,080 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,2 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11,5 мг, 0,040 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (0,032 мл, 0,40 ммоль). Реакцию нагревали при 55 °C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (3 × 20 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-80% EtOAc в гексанах), получая соединение **T183** (28 мг, выход 74%) в виде белого пенистого твердого вещества. *м/z*=471,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (ддд, *J*=8,7, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,97 (дд, *J*=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (дд, *J*=7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,25 (дт, *J*=8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 4H), 3,14 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,51 (дк, *J*=12,8, 6,4 Гц, 1H), 2,41 (тд, *J*=11,9, 3,4 Гц, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,03-1,83 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,66 (м, 1H), 1,31 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).

T184 Смесь соединения **T50** (140 мг, 0,319 ммоль),

гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водородбис(диметилфосфинито-kP)]платины (II) (13,1 мг, 0,031 ммоль), EtOH (3 мл) и воды (3 мл) нагревали с доступом воздуха с обратным холодильником в течение 4 часов. Катализатор удаляли фильтрованием через слой Celite®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах) до соединения **T184** (86 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=457,1 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,48 (с, 1H), 8,65 (дд, *J*=5,2, 0,9 Гц, 1H), 8,50 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 2H) 7,24-7,17 (м, 2H), 5,72 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 3,07-2,88 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,66 (м, 1H), 2,24 (тд, *J*=12,7, 2,6 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

T185 Смесь соединения **131** (91 мг, 0,207 ммоль), гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водородбис(диметилфосфинито-kP)]платины (II) (8,5 мг, 0,020 ммоль), EtOH (2 мл) и воды (2 мл) нагревали с доступом воздуха с обратным холодильником в течение 4 часов. Катализатор удаляли фильтрованием через слой целита. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюирование 0-100% EtOAc в гексанах), получая частично очищенный продукт, который растирали с EtOAc при нагревании с обратным холодильником в течение 5 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили *in vacuo*, получая соединение **T185** (20 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=459,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (дд, *J*=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,13 (ддд, *J*=5,2, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 2H), 5,36 (шир.с, 3H), 3,04 (д, *J*=14,8 Гц, 1H), 2,98-2,78 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,37 (дд, *J*=14,4, 2,5 Гц,, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,68 (ддд, *J*=11,7, 10,7, 2,2 Гц, 1H), 1,49 (кд, *J*=12,5, 5,4 Гц, 1H), 1,32 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H).

Пример 2. Методы и материалы биологической активности.

A. Анализ репортерного гена люциферазы AREc32

Анализ репортерного гена люциферазы AREc32 позволяет количественно оценить эндогенную активность транскрипционного фактора Nrf2 в культивируемых клетках млекопитающих. Клетки AREc32 получены из клеток карциномы молочной железы человека MCF-7, которые были стабильно трансфицированы репортерной конструкцией, содержащей ген люциферазы светлячка, расположенный

в последовательности после восьми копий последовательности крысиного GSTA2-элемента антиоксидантного ответа (ARE) (Wang *et al.*, 2006; CXR Biosciences). Активный NRF2 связывается с последовательностями ARE и повышает экспрессию гена люциферазы светлячка. Для оценки NRF2-активирующего потенциала тестируемых соединений клетки AREc32 высевали в черные 96-луночные планшеты с плотностью 20 000 клеток на лунку в трех повторностях в DMEM+10% FBS+0,8 мг/мл генетицина и инкубировали при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере. На следующий день клетки обрабатывали ДМСО (носитель) или тестируемым соединением (диапазоны концентраций 0,4-200 нМ или 2-1000 нМ) в течение 19 часов. Активность люциферазы определяли с использованием анализа люциферазы ONE-Glo (Promega). Сигнал люминесценции измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов BMG Pherastar. Среднее значение люминесценции в лунках, обработанных тестируемым соединением, было нормировано к значениям в лунках, обработанных ДМСО, и представлено в виде кратности индукции. Данные были проанализированы с использованием ПО GraphPad Prism версии 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла-Холья, Калифорния, США. Для подгонки данных была использована нелинейная регрессионная кривая с отношением log (агонист) к ответу с использованием модели с переменным наклоном. Максимальное пороговое значение (в случаях, когда это было применимо) было установлено как 50-кратное по сравнению с ДМСО. Значения EC_{2x} были интерполированы на основе кривой. EC_{2x} соответствует концентрации тестируемого соединения, необходимой для двукратного увеличения активности GST ARE-люциферазного репортера.

B. Анализ RORγ и жизнеспособность клеток

Система анализа RORγ была приобретена у Indigo Biosciences. В данном анализе ядерных рецепторов используется линия клеток человека, разработанная для экспрессии высоких уровней гибридной формы ассоциированного с RAR орфанного рецептора гамма (RORγ) человека. N-концевой ДНК-связывающий домен (DBD) нативного рецептора RORγ был заменен дрожжевым GAL4-DBD для получения гибридного ядерного рецептора GAL4-RORγ. Репортерную клеточную линию трансфицируют плазмидой, которая кодирует ген люциферазы жука, под контролем расположенной перед сайтом транскрипции активирующей последовательности GAL4 (UAS). GAL4 связывается с UAS и увеличивает транскрипцию расположенных далее генов-мишеней. Гибрид GAL4-RORγ является конститутивно активным;

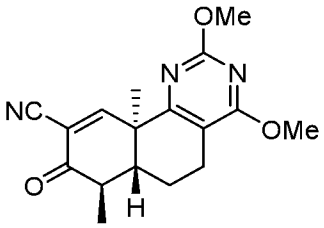
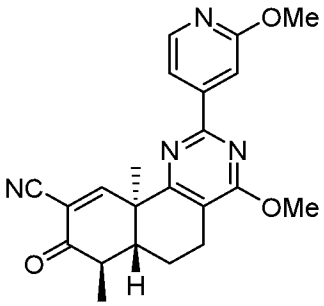
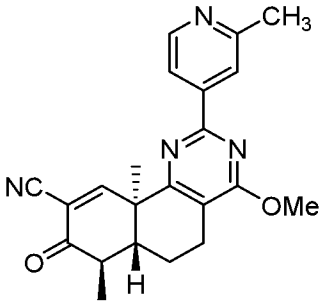
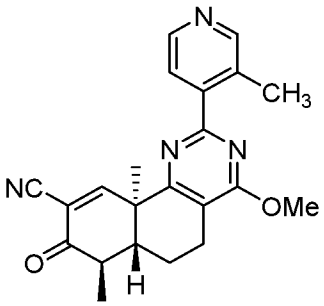
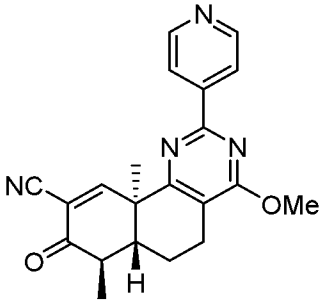
следовательно, основное применение этой системы анализа репортера заключается в скрининге тестируемых соединений для количественной оценки обратных агонистических активностей в отношении RORγ человека. Для оценки обратной агонистической активности тестируемых соединений в отношении RORγ репортерные клетки высевали в белые 96-луночные планшеты в трех повторностях и обрабатывали ДМСО (носитель) или тестируемым соединением (диапазоны концентраций 0,4-200 нМ или 2-1000 нМ) при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере в течение 23 часов. После данной этой инкубации в лунки добавляли люциферин и определяли активность люциферазы путем измерения сигнала люминесценции с использованием устройства для считывания микропланшетов BMG Pherastar. Жизнеспособность определяли с использованием мультиплексного анализа живых клеток (Indigo Biosciences). Значения из образцов тестируемого соединения были нормированы к значениям из образцов, обработанных ДМСО. Данные были проанализированы с использованием ПО GraphPad Prism версии 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла Холья, Калифорния, США. Нелинейный регрессионный анализ с отношением log (ингибитор) к нормированному ответу с использованием модели с переменным наклоном применяли для подгонки данных и определения значений IC_{50} ингибирования RORγ и жизнеспособности клеток.

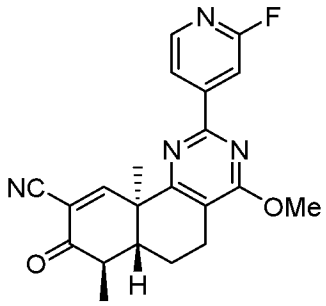
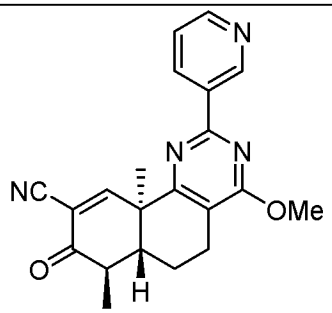
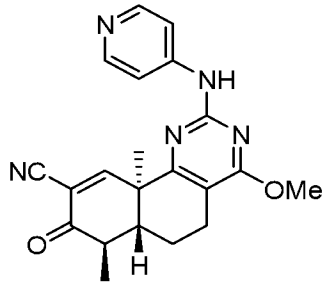
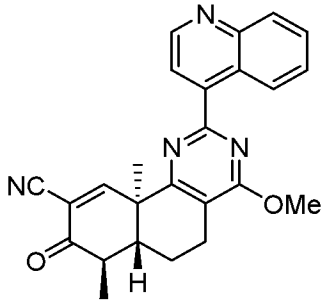
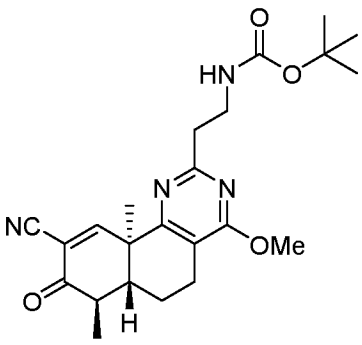
C. Высвобождение IL-17 из дифференцированных первичных Т-клеток человека и жизнеспособность клеток.

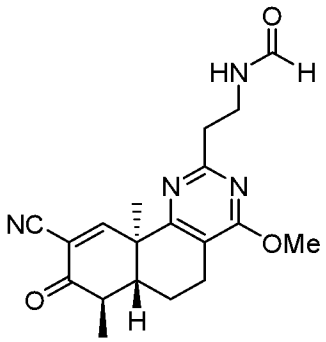
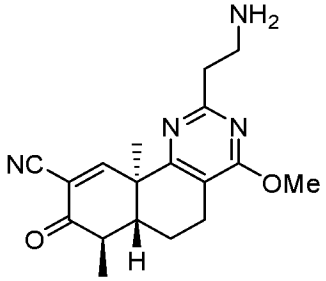
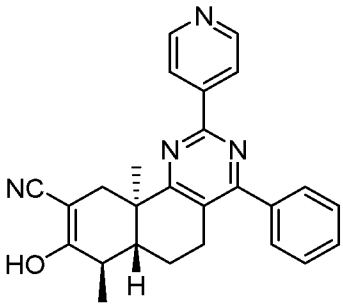
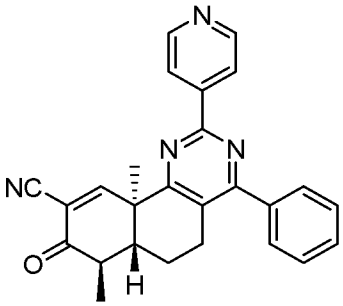
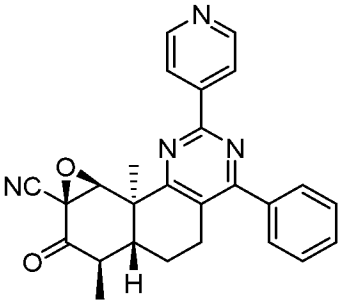
Первичные криоконсервированные CD4+Т-клетки человека (Lonza, донор № 0000402103) высевали в среду для роста лимфоцитов-3 (LGM-3, Lonza) в соответствии с рекомендациями производителя и оставляли для восстановления приблизительно на 3 часа при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере. После стадии восстановления клетки собирали центрифугированием и повторно высевали в 96-луночные планшеты с плотностью ~ 140 000 клеток на лунку в среде LGM-3, которая содержала ДМСО (носитель) или тестируемое соединение (диапазоны концентрации 2-500 нМ или 4-1000 нМ). Для каждого условия засевали три лунки. В качестве носителя использовали ДМСО (конечная концентрация ≤0,1%). Сразу после посева CD4+Т-клетки активировали путем добавления активатора Dynabeads Human TActivator CD3/CD28 (Life Technologies; соотношение сфер к клеткам 1:2,5) и дифференцировали в клетки Th17 путем добавления смеси следующих цитокинов: трансформирующий фактор роста-β (TGFβ, 5 нг/мл), IL-6

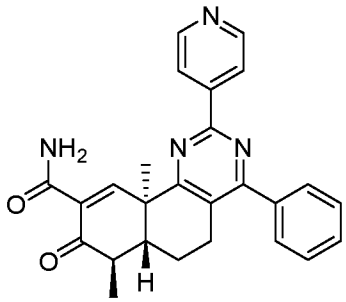
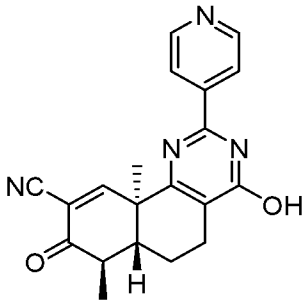
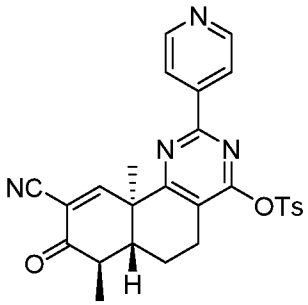
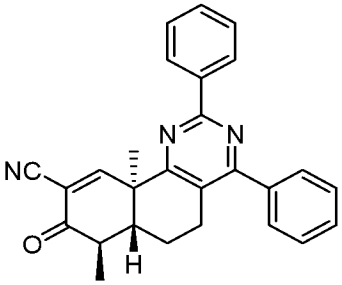
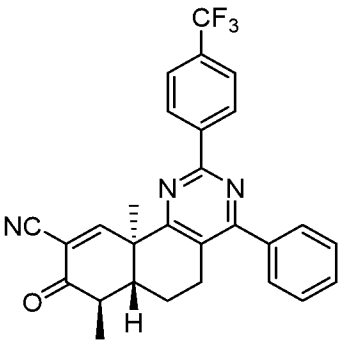
(20 нг/мл), IL-23 (20 нг/мл) и IL-1β (10 нг/мл). Недифференцированные контрольные клетки получали только цитокин IL-2 (50 нг/мл). Все человеческие рекомбинантные цитокины были приобретены у компании R&D Systems. После 46-часовой инкубации при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере планшеты центрифугировали в течение 3 минут при 250 × *g*, и половину супернатанта переносили на новый планшет для использования в анализе IL-17A (см. ниже). Жизнеспособность клеток оценивали в исходном планшете с использованием прямого анализа CyQuant (Life Technologies). Значения CyQuant из образцов тестируемого соединения были нормированы к значениям из образцов, обработанных ДМСО. Концентрацию IL-17A в супернатанте измеряли с использованием анализа гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (Cisbio Bioassays) в соответствии с протоколом производителя. Анализ проводили при комнатной температуре в 384-луночных твердых планшетах белого цвета малого объема (Greiner Bio-One). Образцы и стандарты (серийно разведенный человеческий рекомбинантный IL-17A (диапазон концентрации 0-5000 пг/мл; биотесты Cisbio) инкубировали с конъюгатом антитела к IL17A человека в течение 16 часов и флуоресценцию измеряли с использованием устройства для считывания микропланшетов Pherastar *FS* (BMG Labtech) в режиме HTRF (возбуждение при 337 нм и излучение при 665 нм и 620 нм). Концентрации IL-17A были оценены в двух повторных аликвотах супернатанта из каждой лунки, что дало в общей сложности шесть показаний на условие теста. Было рассчитано отношение сигналов 665 нм/620 нм и концентрация IL-17A в каждом образце была определена путем интерполяции относительно стандартной кривой. Значения IL-17A из образцов тестируемого соединения были нормированы к значениям из образцов, обработанных ДМСО. Данные были проанализированы с использованием ПО GraphPad Prism версии 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла Холья, Калифорния, США. Нелинейный регрессионный анализ с отношением log (ингибитор) к нормированному ответу с использованием модели с переменным наклоном применяли для подгонки данных и определения значений IC_{50} ингибирования IL-17A и жизнеспособности клеток.

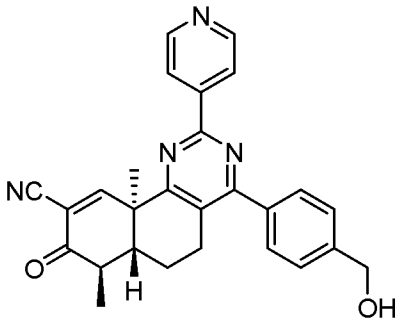
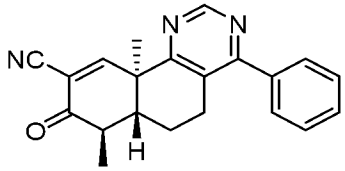
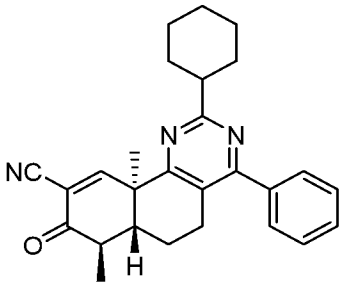
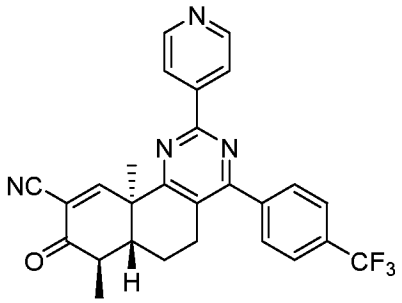
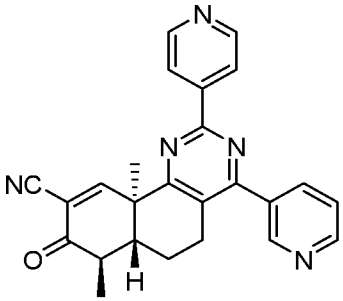
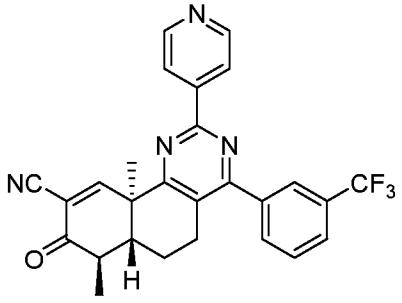
Таблица 1. Активность соединения в анализах ингибирования hIL17, ингибирования RORγ и активации NRF2

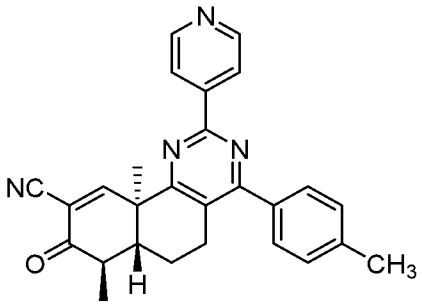
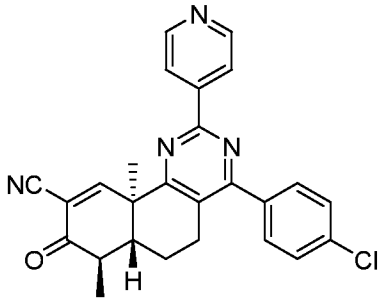
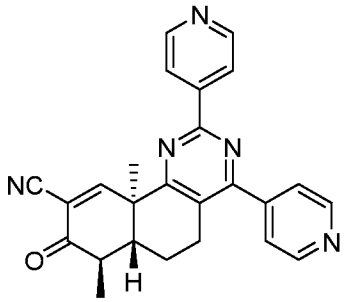
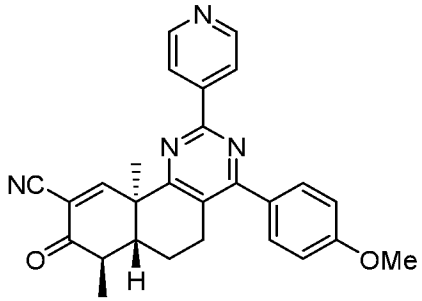
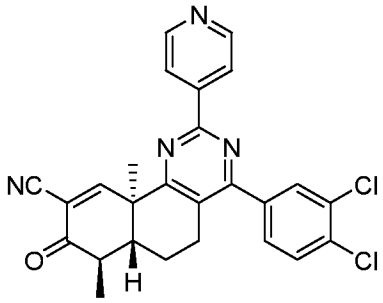
Номер соединения	Соединение	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T1		603	Н/Д	487
T2		120	Н/Д	247
T3		124	Н/Д	232
T4		142	Н/Д	449
T5		178	Н/Д	365

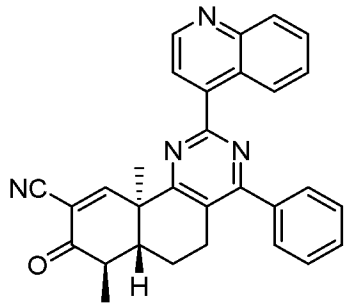
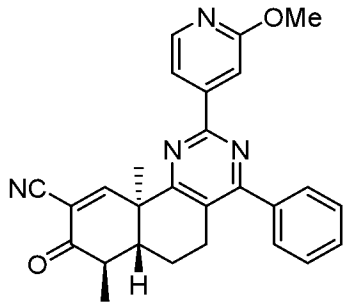
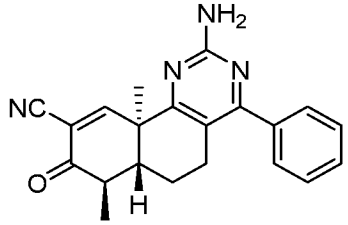
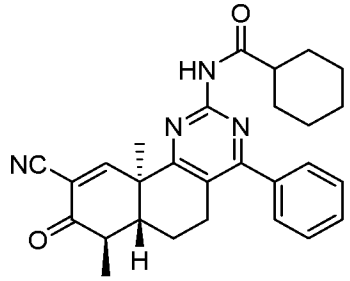
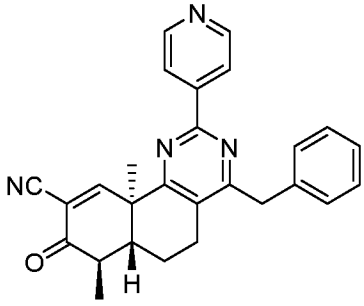
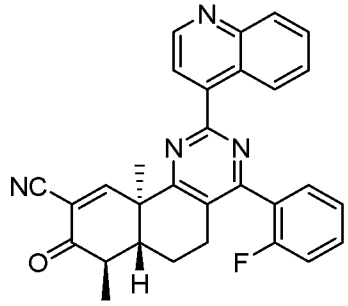
T6		152	Н/Д	341
T7		176	Н/Д	388
T8		299	185	534
T9		114	67	510
T10		Н/Д	Н/Д	Н/Д

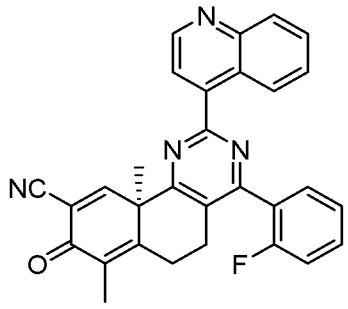
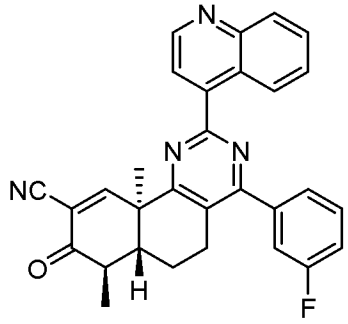
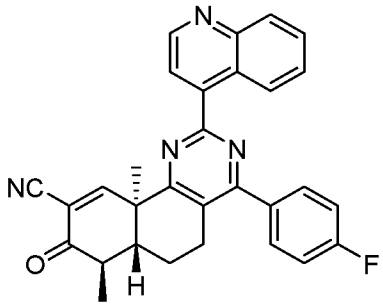
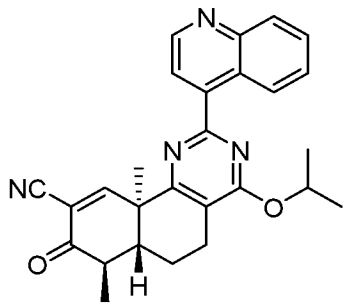
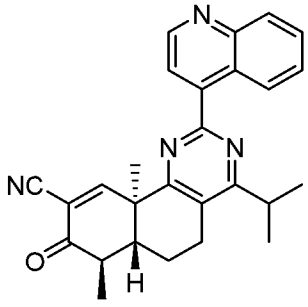
T11		>2000	Н/Д	2438
T12		Н/Д	Н/Д	Н/Д
T13		748	476	>2000
T14		71	84	281
T15		117	Н/Д	738

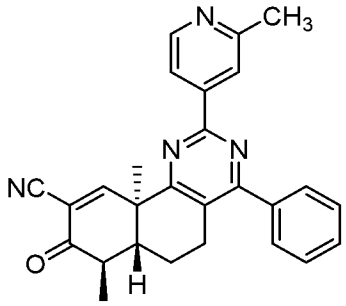
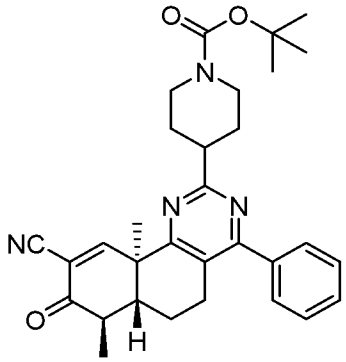
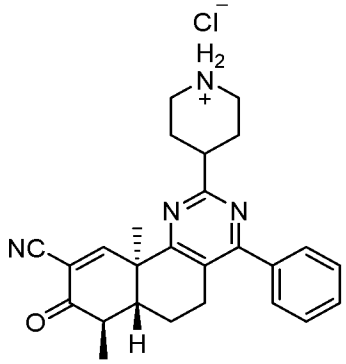
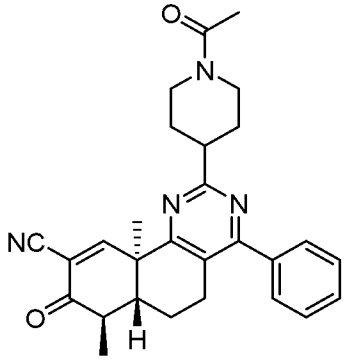
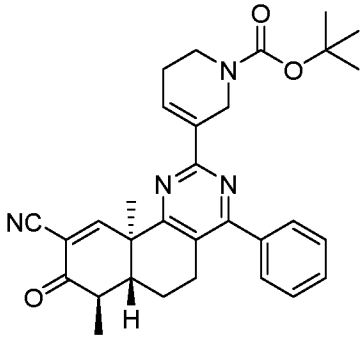
T16		305	223	1000
T17		>2000	Н/Д	839
T18		100	Н/Д	381
T19		143	Н/Д	741
T20		425	Н/Д	608

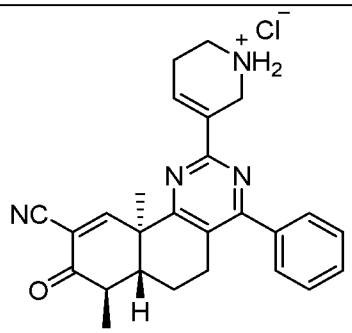
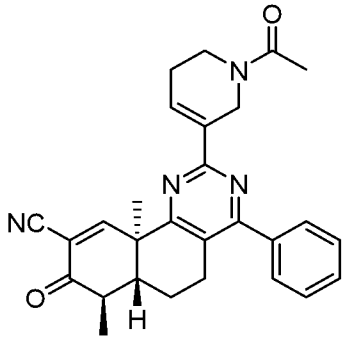
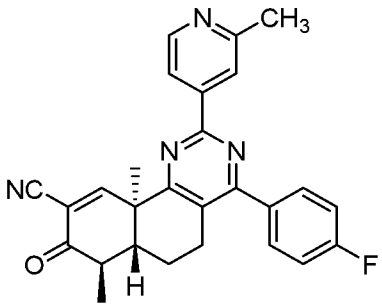
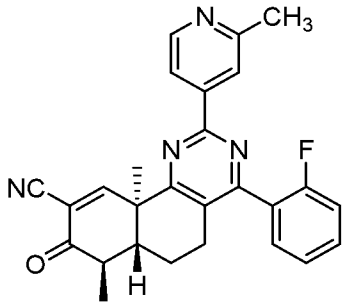
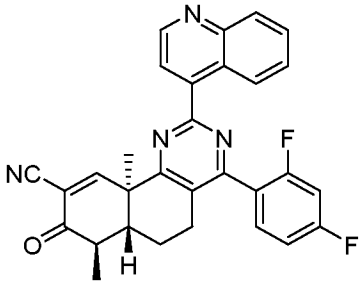
T21		233	Н/Д	443
T22		608	Н/Д	90
T23		255	40	144
T24		399	Н/Д	171
T25		278	Н/Д	449
T26		220	Н/Д	267

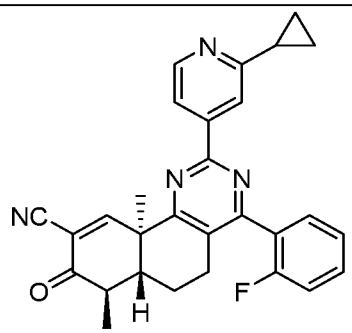
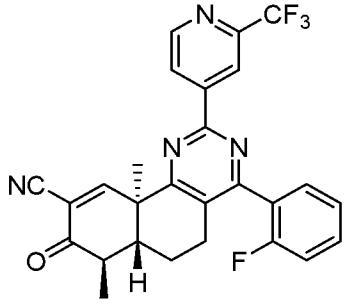
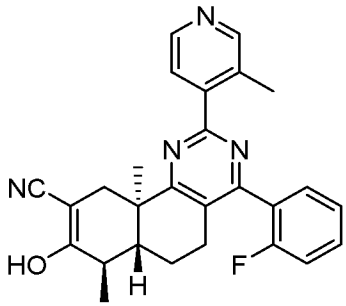
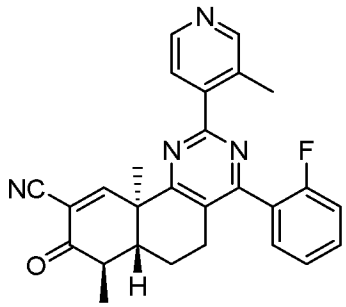
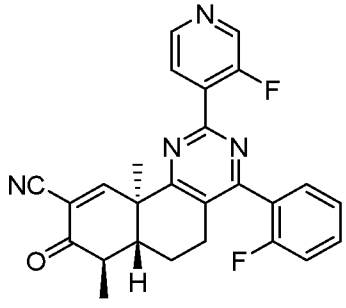
T27		145	Н/Д	181
T28		190	Н/Д	141
T29		337	Н/Д	484
T30		165	Н/Д	136
T31		228	Н/Д	186

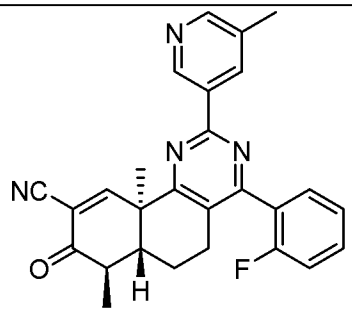
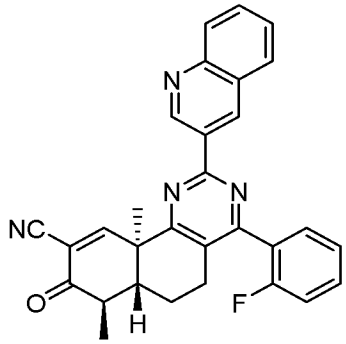
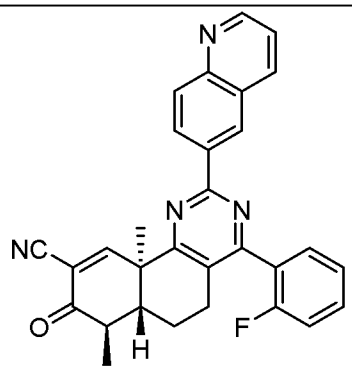
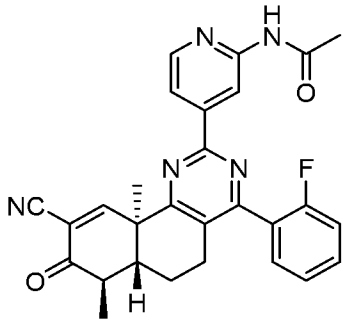
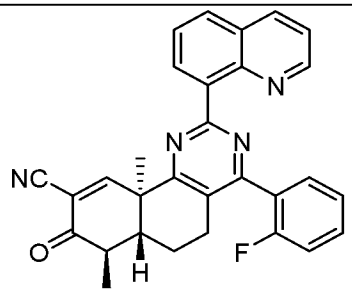
T32		54	68	272
T33		126	40	480
T34		482	Н/Д	469
T35		287	Н/Д	575
T36		161	125	484
T37		52	32	351

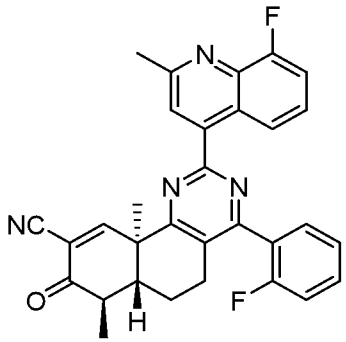
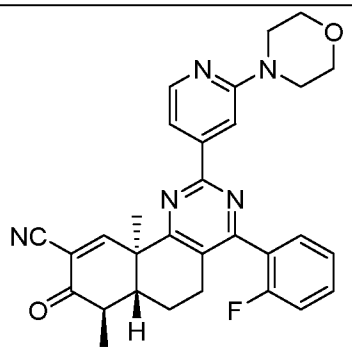
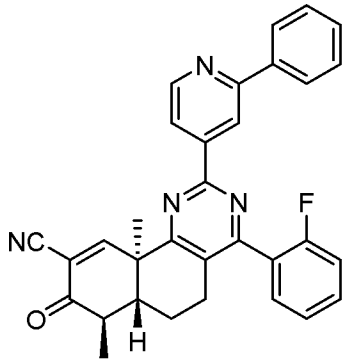
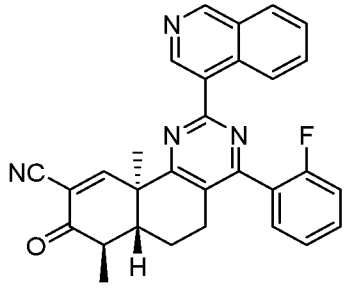
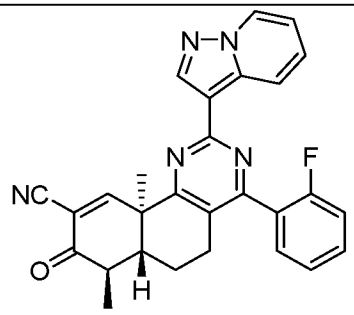
T38		504	374	>2000
T39		87	63	427
T40		67	63	273
T41		69	64	528
T42		88	165	513

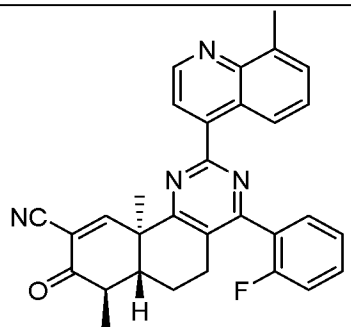
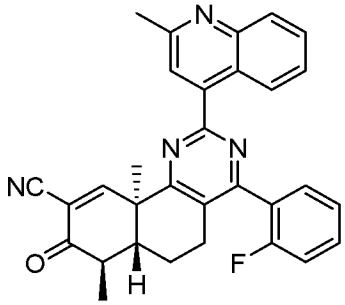
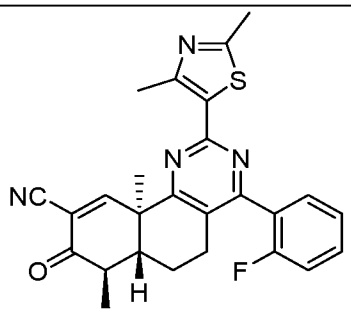
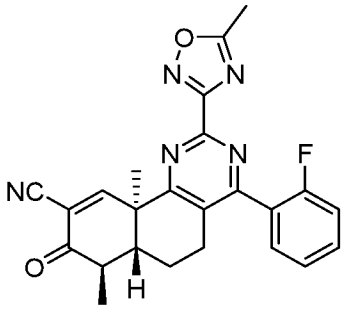
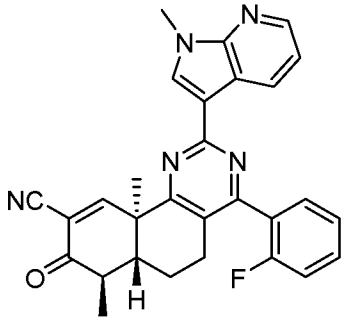
T43		40	39	278
T44		85	60	596
T45		723	1057	>2000
T46		116	177	735
T47		238	38	622

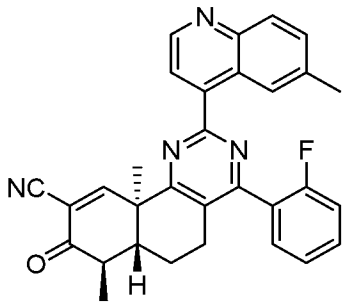
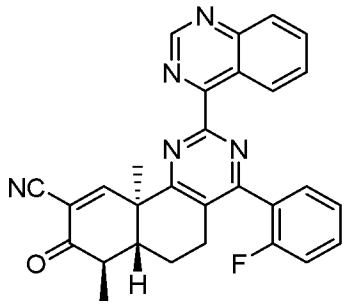
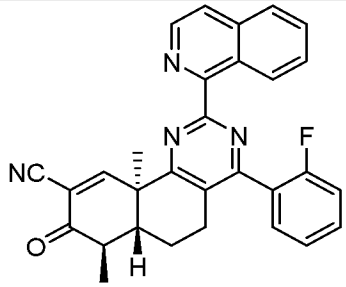
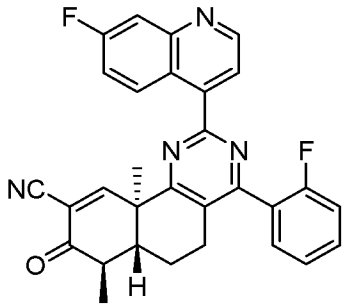
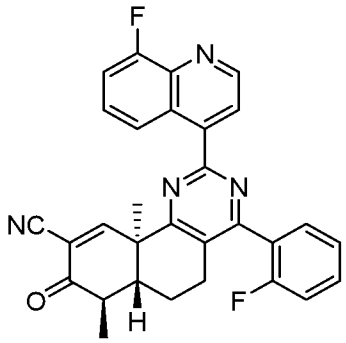
T48		171	225	460
T49		121	181	491
T50		49	40	256
T51		50	47	364
T52		50	35	272

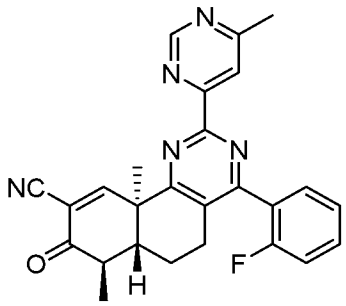
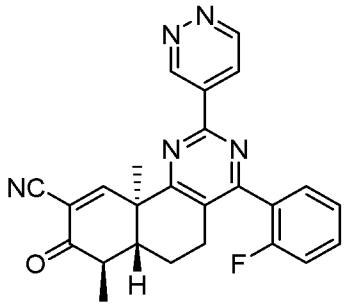
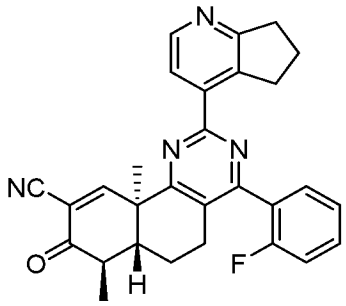
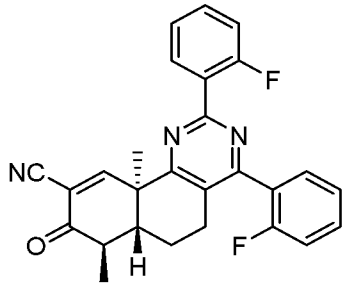
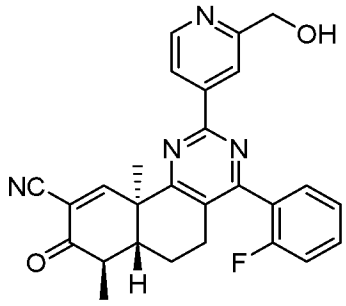
T53		69	33	380
T54		89	31	483
T55		1117	590	>2000
T56		51	46	193
T57		113	77	419

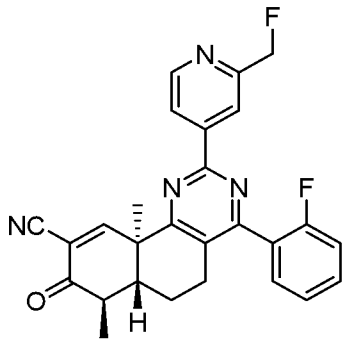
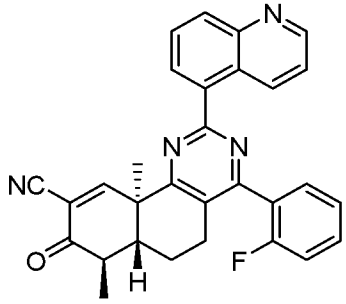
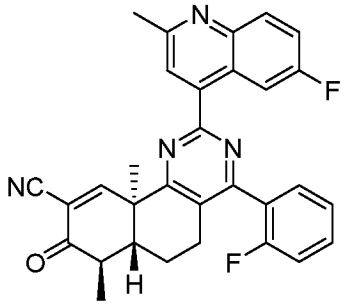
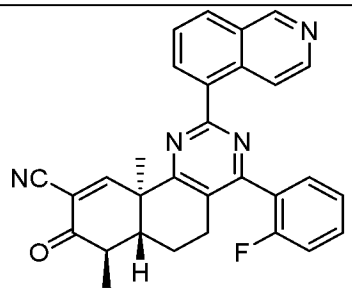
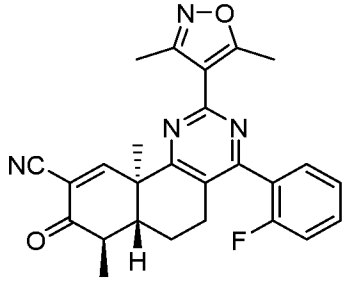
T58		91	69	155
T59		155	34	311
T60		195	Н/Д	380
T61		112	60	461
T62		130	39	401

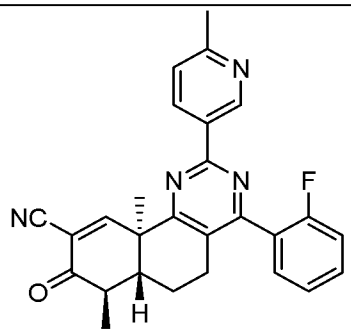
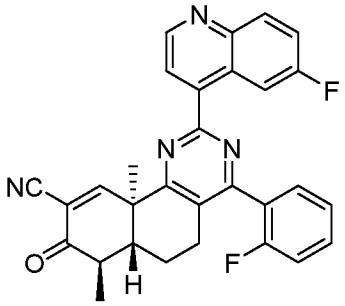
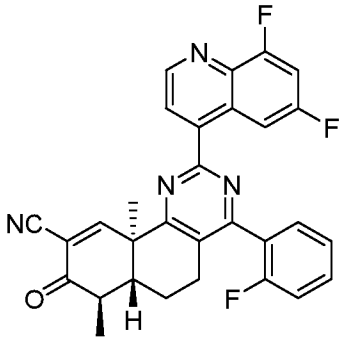
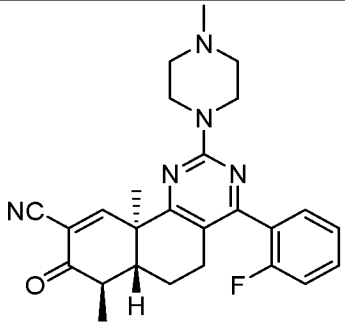
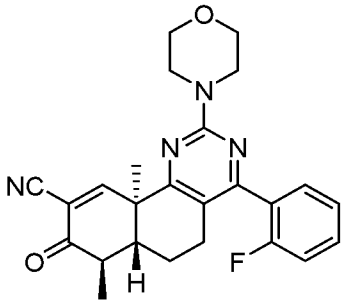
T63		42	21	259
T64		114	35	425
T65		129	29	463
T66		64	39	190
T67		108	63	208

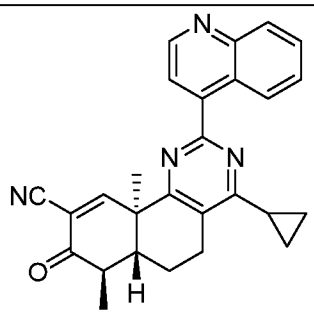
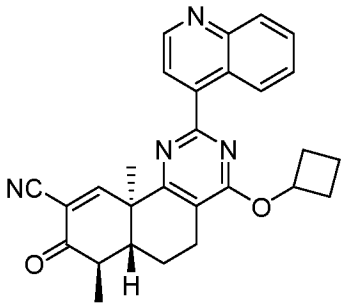
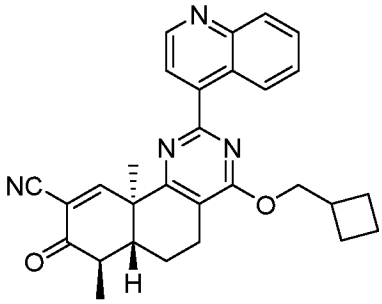
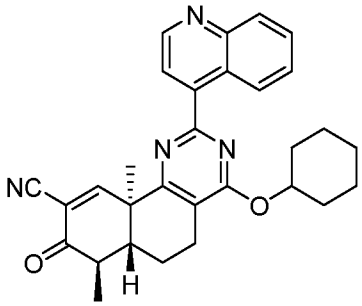
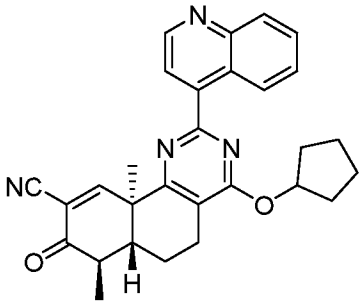
T68		121	31	253
T69		49	20	227
T70		153	61	391
T71		229	198	780
T72		135	Н/Д	374

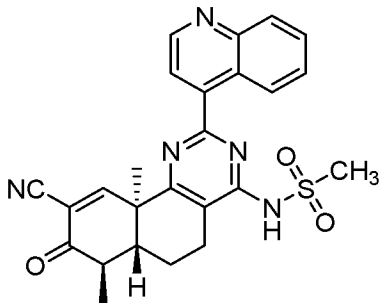
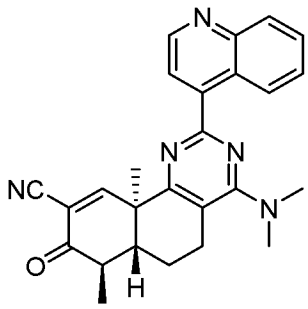
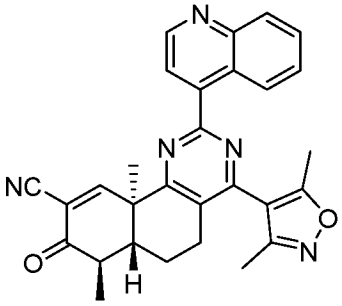
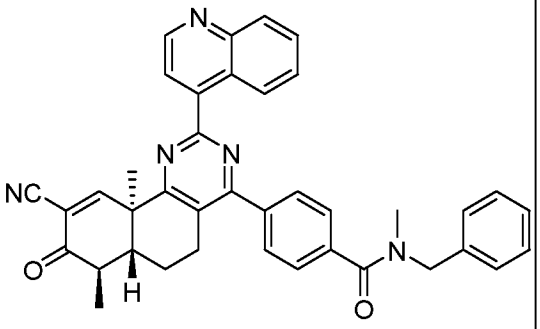
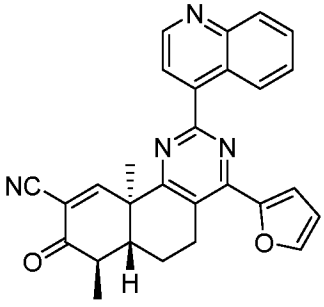
T73		141	69	407
T74		57	49	507
T75		82	42	552
T76		82	35	315
T77		82	31	264

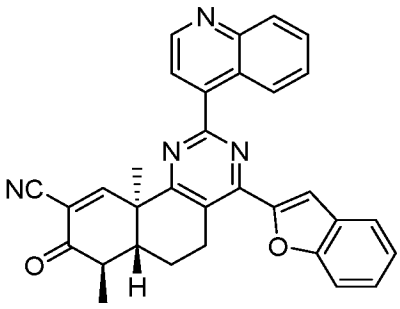
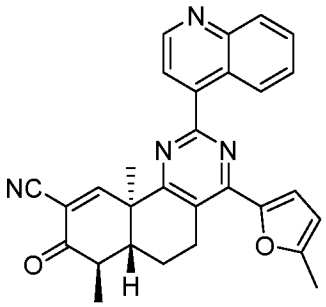
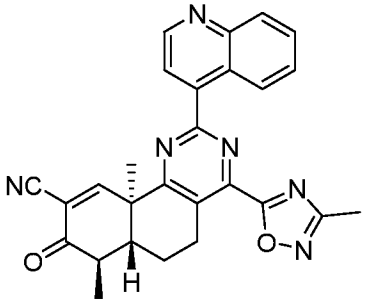
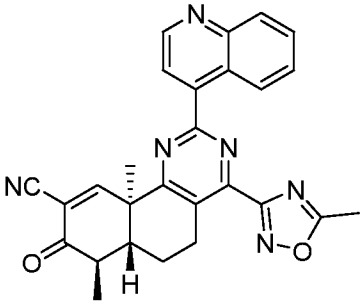
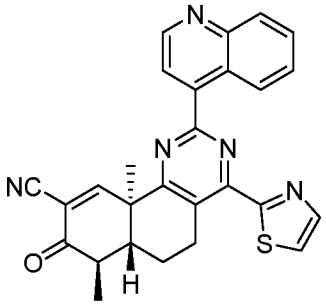
T78		184	89	629
T79		77	143	109
T80		82	58	312
T81		247	Н/Д	705
T82		169	Н/Д	480

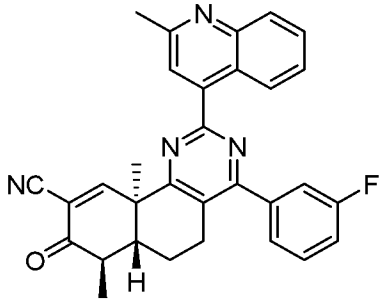
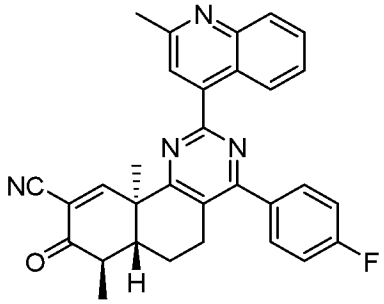
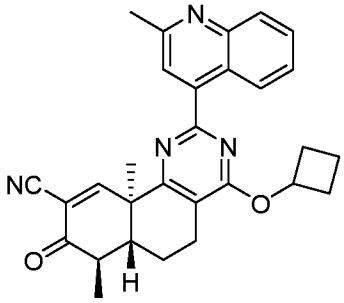
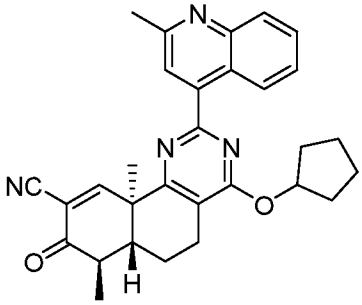
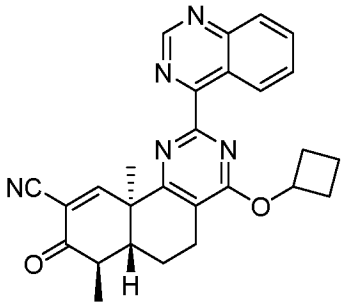
T83		72	35	484
T84		73	36	321
T85		88	38	307
T86		112	33	276
T87		88	109	245

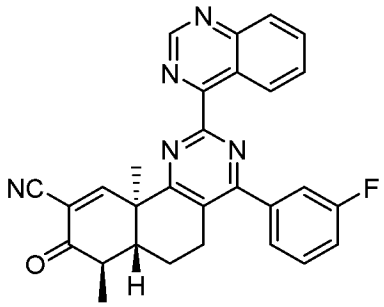
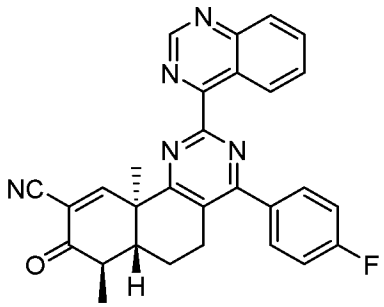
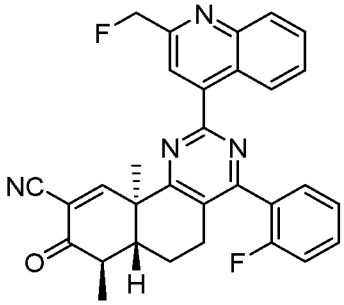
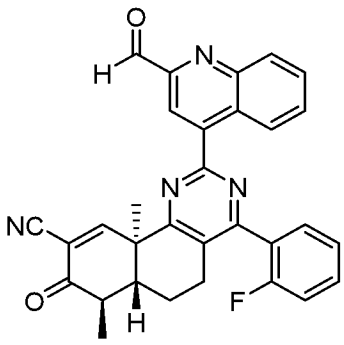
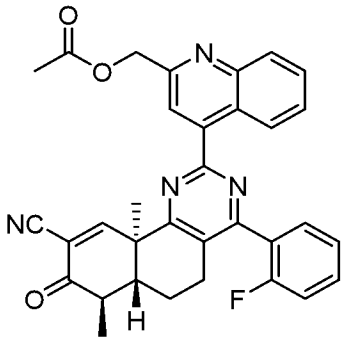
T88		99	Н/Д	177
T89		87	62	274
T90		90	37	301
T91		323	265	552
T92		164	97	491

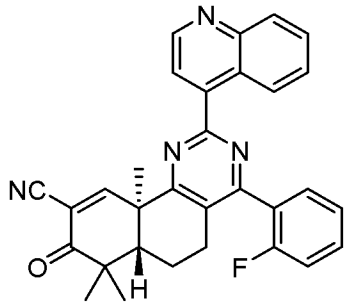
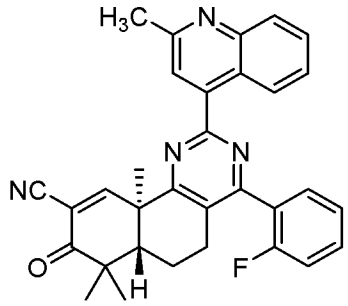
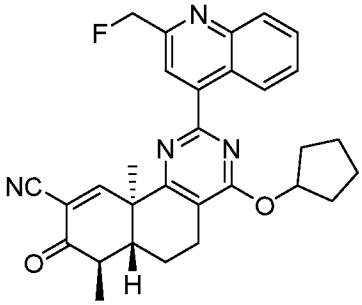
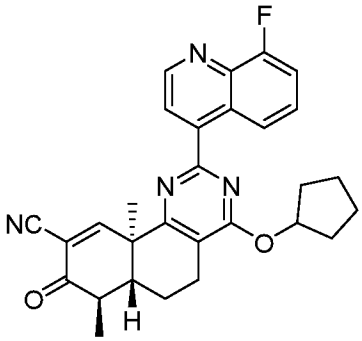
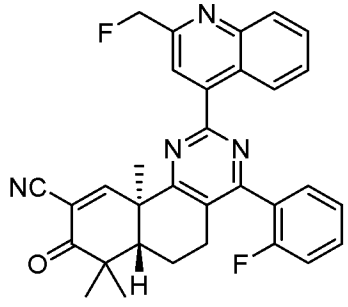
T93		67	101	283
T94		52	58	321
T95		61	68	430
T96		135	58	492
T97		80	35	330

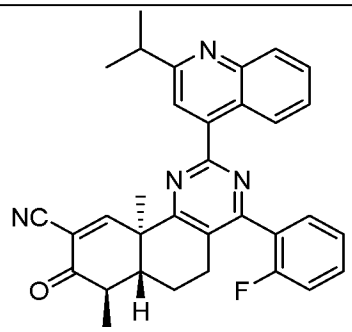
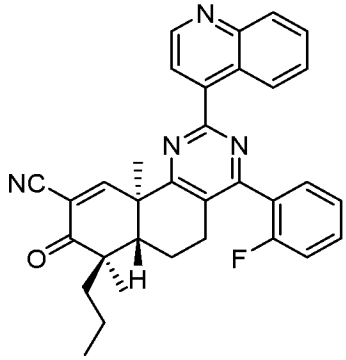
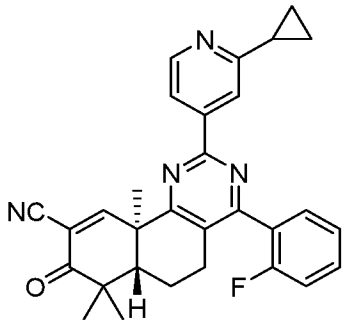
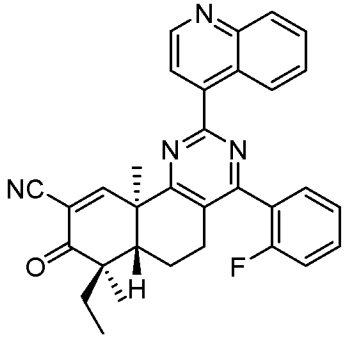
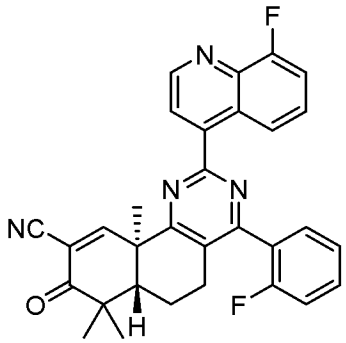
T98		>2000	>1000	>2000
T99		194	189	508
T100		212	178	865
T101		117	200	295
T102		59	153	287

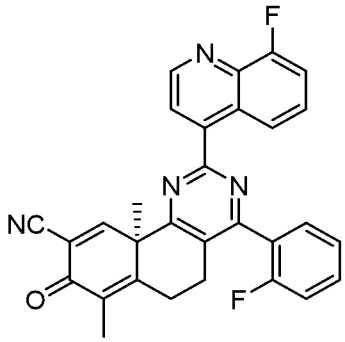
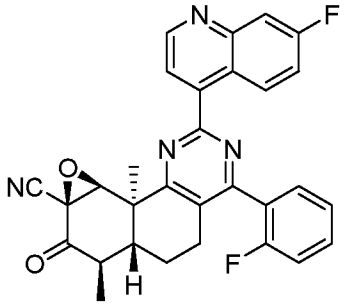
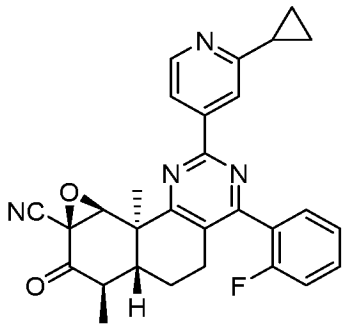
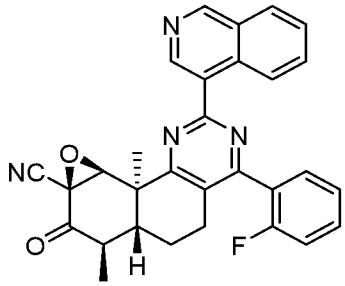
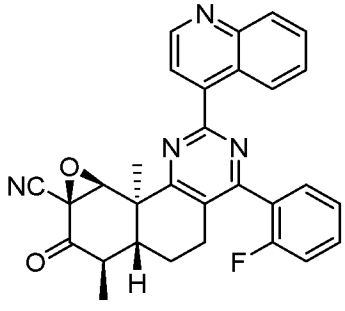
T103		144	38	277
T104		92	86	293
T105		44	65	292
T106		98	173	139
T107		101	170	284

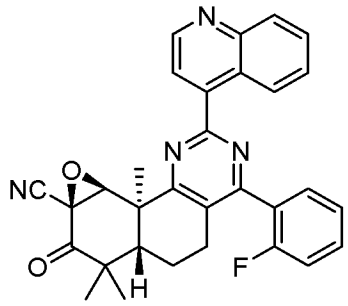
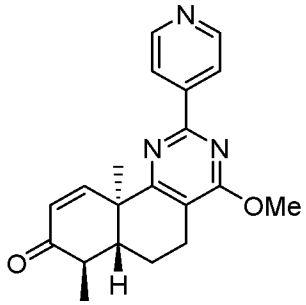
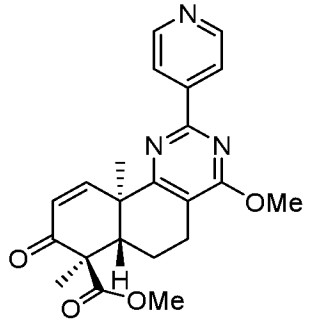
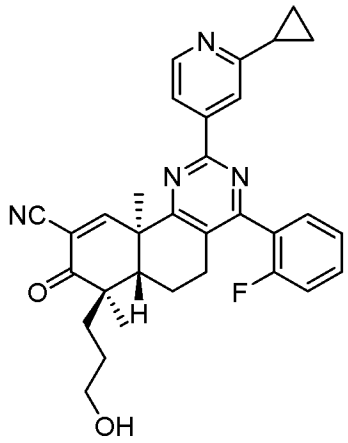
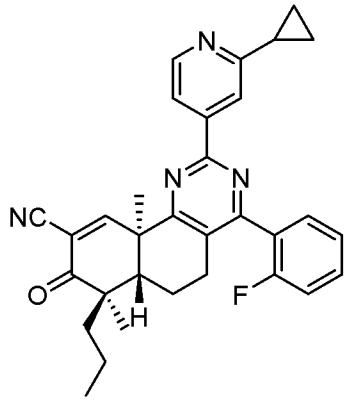
T108		97	21	225
T109		80	18	251
T110		82	37	317
T111		60	19	317
T112		87	85	559

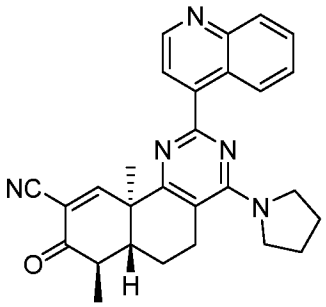
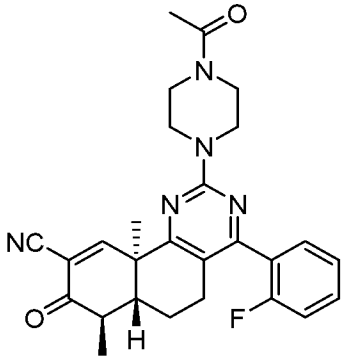
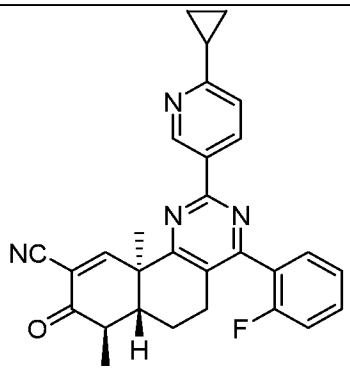
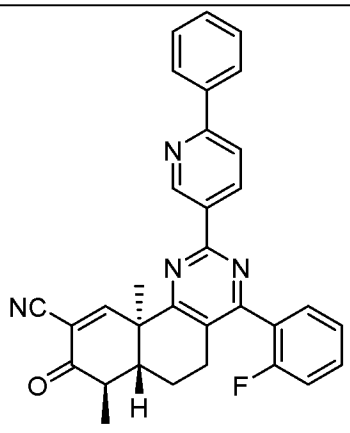
T113		91	48	734
T114		89	46	484
T115		58	14	260
T116		97	65	303
T117		73	58	232

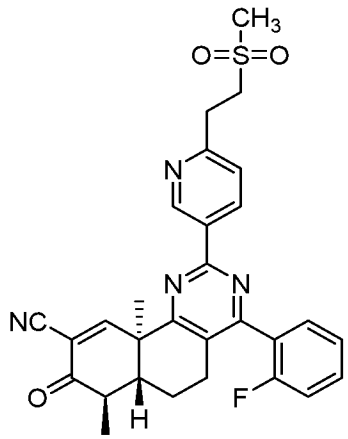
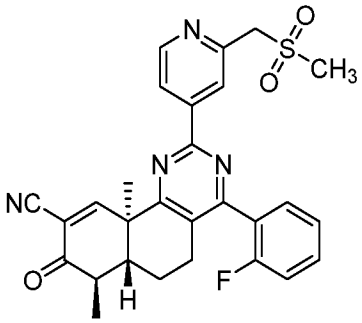
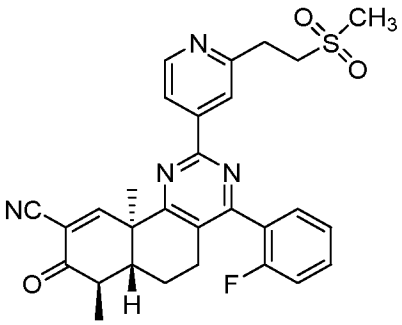
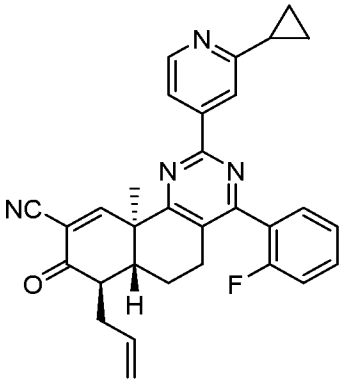
T118		71	28	395
T119		70	37	351
T120		51	29	334
T121		73	36	390
T122		60	31	402

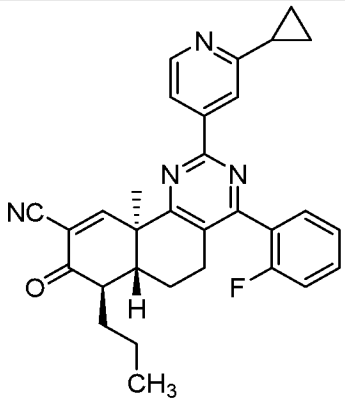
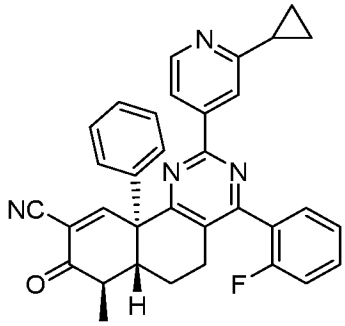
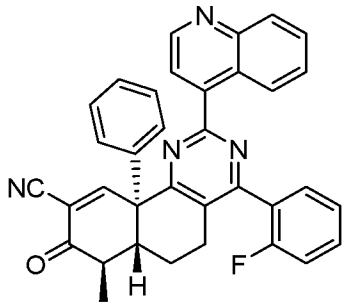
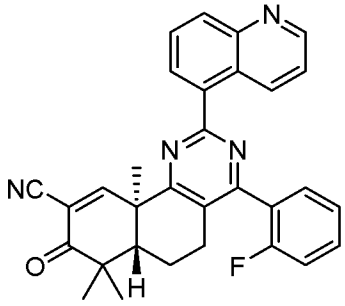
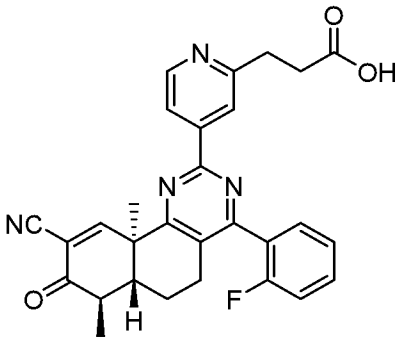
T123		55	20	371
T124		65	22	220
T125		117	27	549
T126		56	36	280
T127		60	36	343

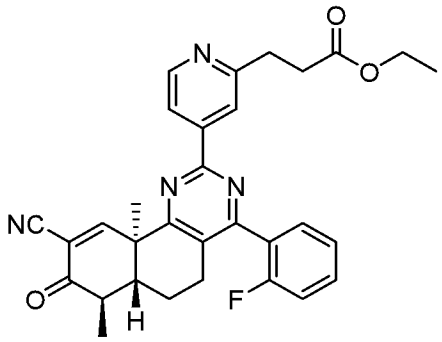
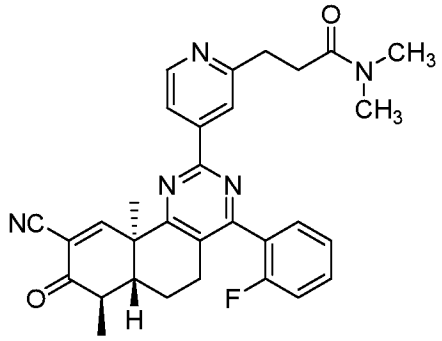
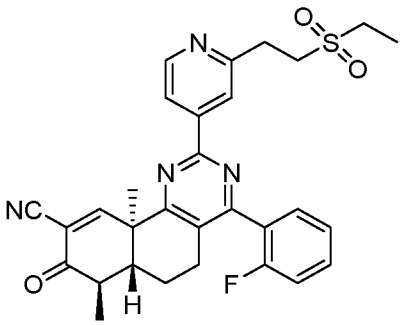
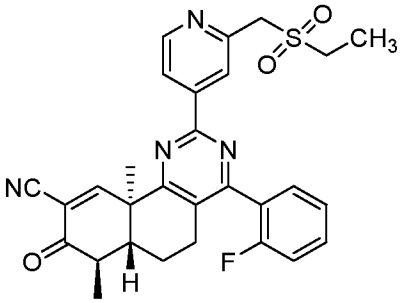
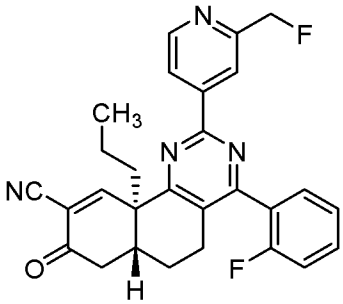
T128		238	Н/Д	1385
T129		394	Н/Д	697
T130		183	Н/Д	692
T131		Н/Д	Н/Д	Н/Д
T132		113	74	437

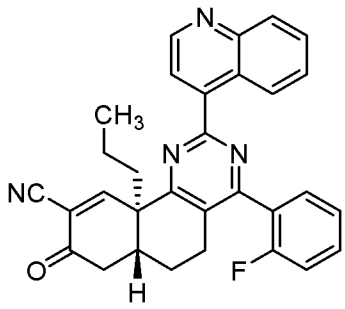
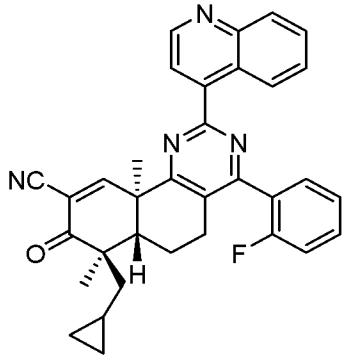
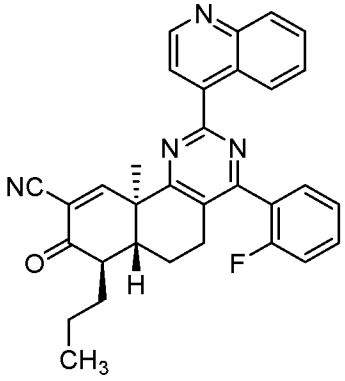
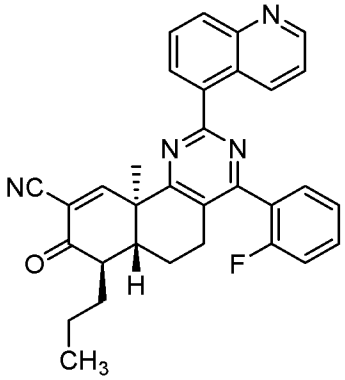
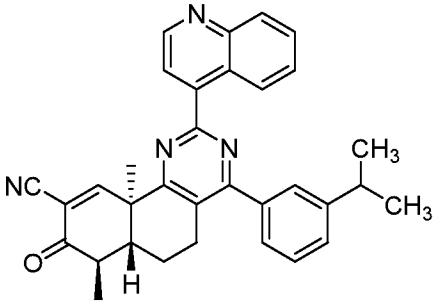
T133		162	Н/Д	1199
T134		881	Н/Д	3137
T135		2048	Н/Д	>2000
T136		132	25	518
T137		114	9	274

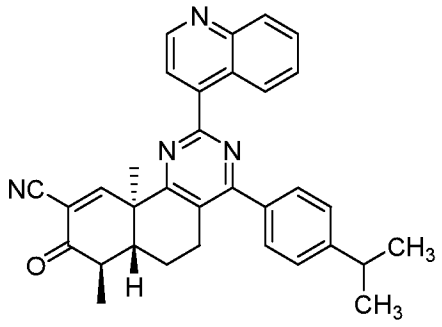
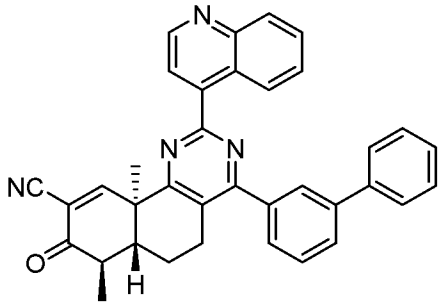
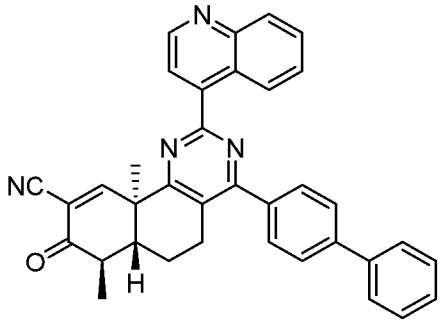
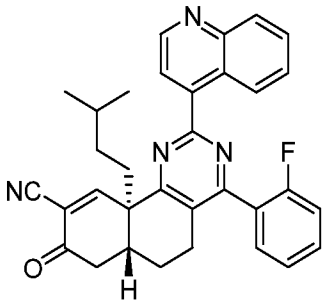
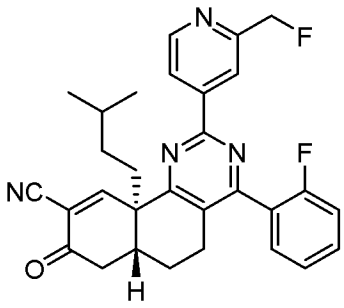
T138		108	167	641
T139		162	104	222
T140		179	26	451
T141		236	22	557

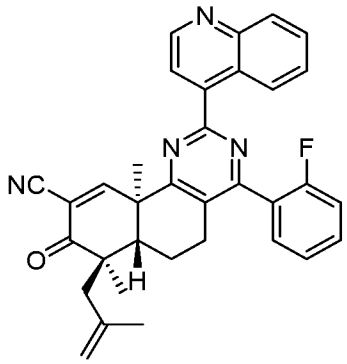
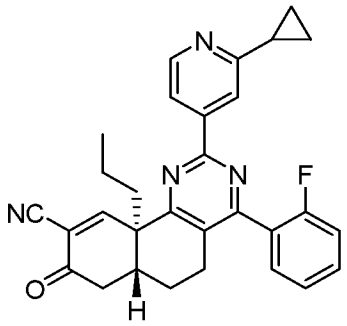
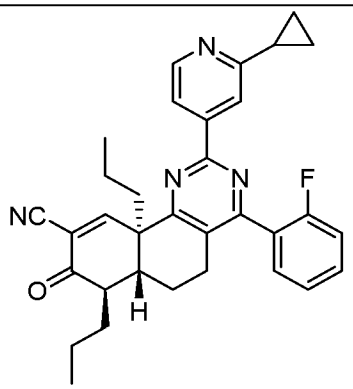
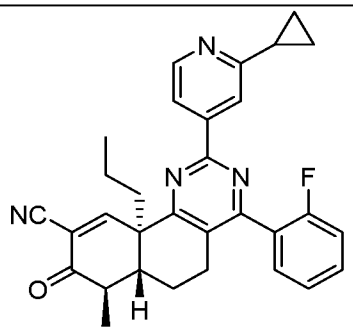
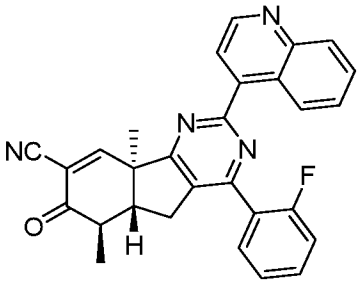
T142		143	77	217
T143		210	94	538
T144		117	72	299
T145		44	15	337

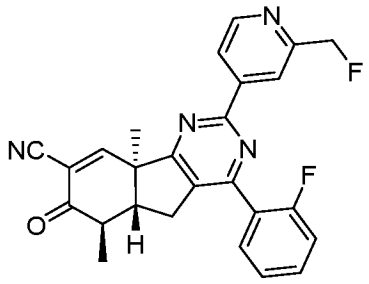
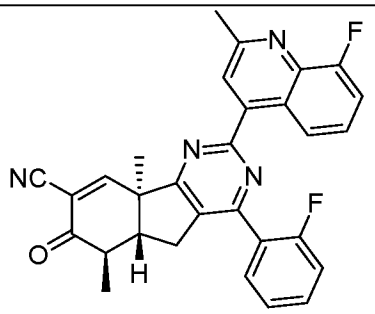
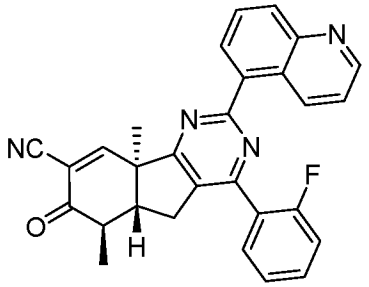
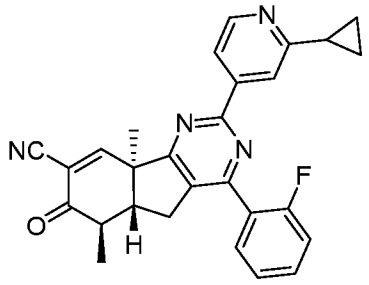
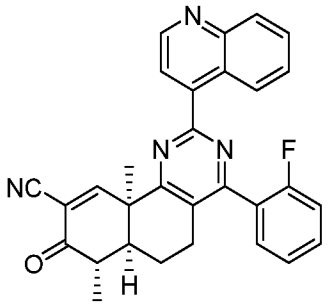
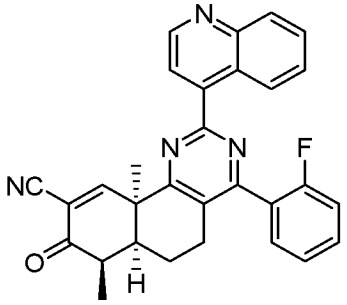
T146		49	10	447
T147		287	54	>2000
T148		259	77	1758
T149		45	14	330
T150		>2000	Н/Д	>2000

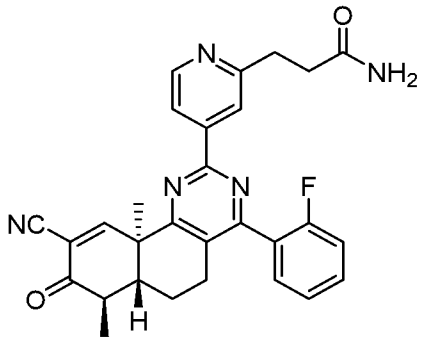
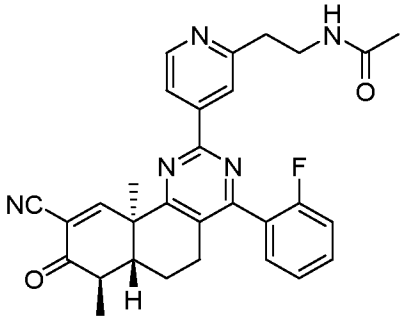
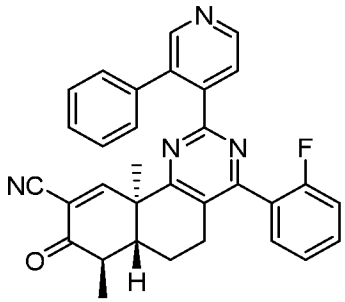
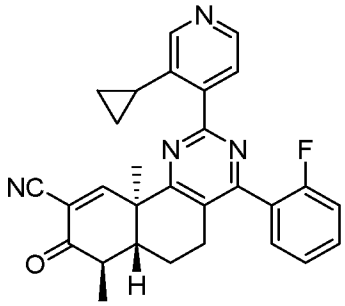
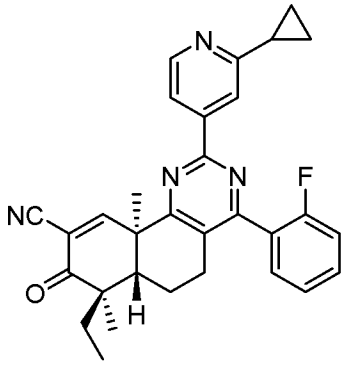
T151		100	54	1111
T152		81	46	323
T153		102	52	282
T154		119	65	469
T155		100	71	267

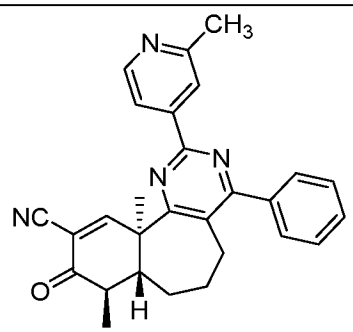
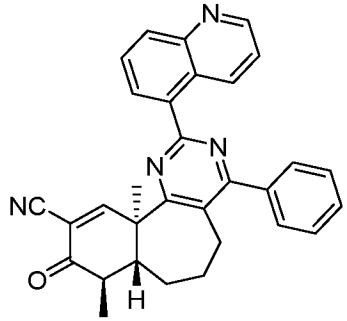
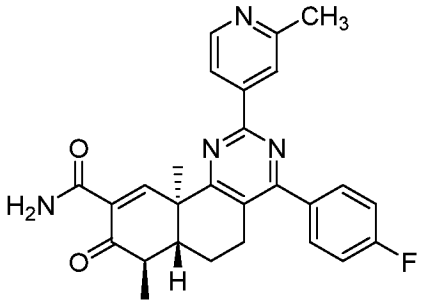
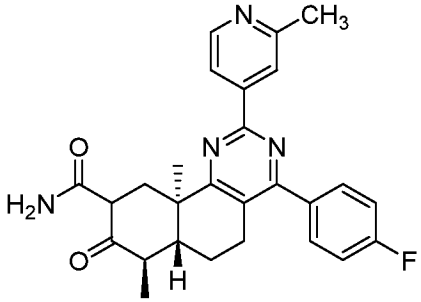
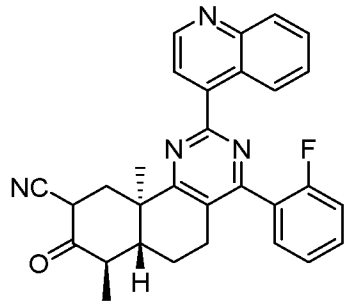
T156		112	54	333
T157		83	23	304
T158		36	16	315
T159		32	22	337
T160		95	22	418

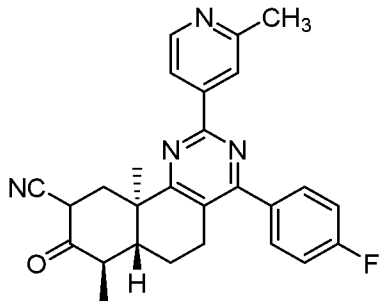
T161		134	Н/Д	158
T162		129	50	601
T163		179	Н/Д	312
T164		201	352	1059
T165		274	65	863

T166		141	31	878
T167		251	106	493
T168		156	32	1239
T169		118	35	540
T170		245	147	1222

T171		263	120	1474
T172		189	Н/Д	998
T173		717	Н/Д	>2000
T174		190	Н/Д	>2000
T175		484	329	>2000
T176		834	455	>2000

T177		151	Н/Д	491
T178		113	130	444
T179		115	27	649
T180		61	21	494
T181		158	Н/Д	518

T182		37	44	892
T183		94	70	1868
T184		293	Н/Д	1832
T185		>2000	Н/Д	>2000
T186		382	195	>2000

T187		277	Н/Д	>2000

Все соединения, композиции и способы, раскрытые и заявленные в настоящем документе, могут быть изготовлены и выполнены без чрезмерных экспериментов в свете настоящего раскрытия. Хотя раскрытие может быть сосредоточено на нескольких вариантах осуществления или может быть описано в терминах предпочтительных вариантов осуществления, специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что варианты и модификации могут применяться к соединениям, композициям и способам без отступления от сущности, объема и концепции изобретения. Предполагается, что все варианты и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, находятся в пределах сущности, объема и концепции изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Ссылки

Следующие ссылки в той степени, в которой они предоставляют примерные процедурные или иные подробности, дополняющие изложенные в настоящем документе, специально включены в настоящий документ посредством ссылки.

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Bolli, *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 13:955-959, 2003.

Bradshaw, *et al.*, *Advanced Synthesis and Catalysts*, 351:2482-2490, 2009.

Bronner, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2016, Published Online Ahead of Print

Fujiwara, *et al.*, *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014.

Gaffen, *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

Garigipati, *Tetrahedron Letters*, 31(14):1969-1972, 1990.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Miosse and Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7^{th} *Ed.*, *Wiley*, 2013.

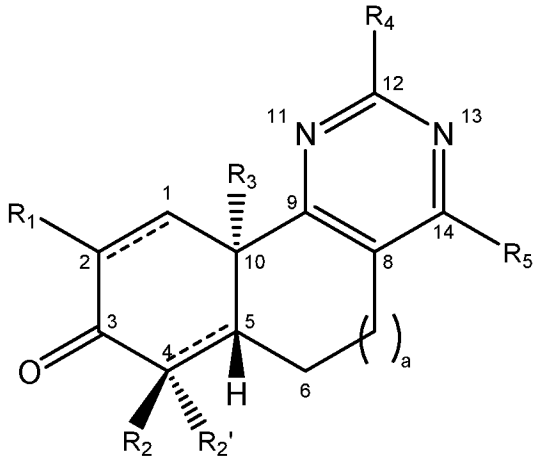
Waite and Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

Yang, *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.

Zhang, *et al.*, *Acta Pharmacologica Sinica*, 36:71-87, 2015.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq 8)}$–циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$,

гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

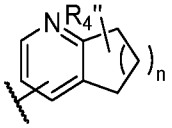
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$,

арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

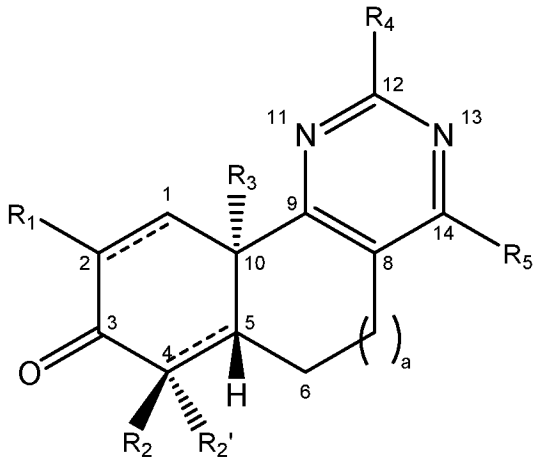
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, далее определенное как



(I)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этих групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

где:

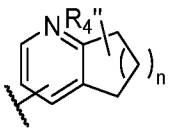
X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является

метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой $арендиил_{(C≤12)}$, замещенный $арендиил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, замещенный $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, $гетероарендиил_{(C≤12)}$ или замещенный $гетероарендиил_{(C≤12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкил_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкил_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкил_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероаралкил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкиламино_{(C≤12)}$, $диалкиламино_{(C≤12)}$, $алкилсульфониламино_{(C≤12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$–OY_1–A_1$;

где:

Y_1 представляет собой $алкандиил_{(C≤8)}$ или замещенный $алкандиил_{(C≤8)}$; а также

A_1 представляет собой $циклоалкил_{(C≤8)}$ или замещенный $циклоалкил_{(C≤8)}$; или

$–Y_2–C(O)NR_c–A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

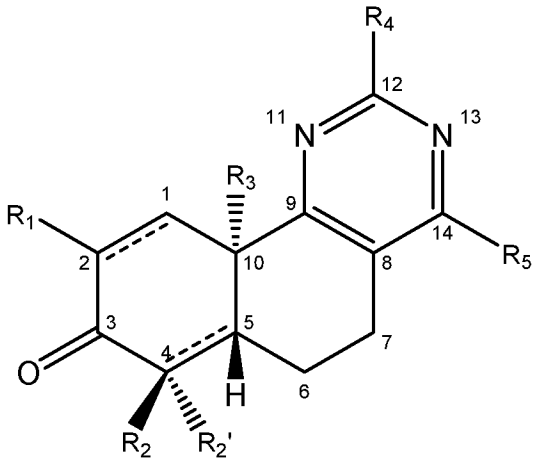
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq 12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, далее определенное как



(II)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$,

алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, или замещенный вариант последних четырех групп; при условии, что когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

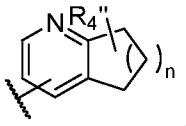
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–

диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

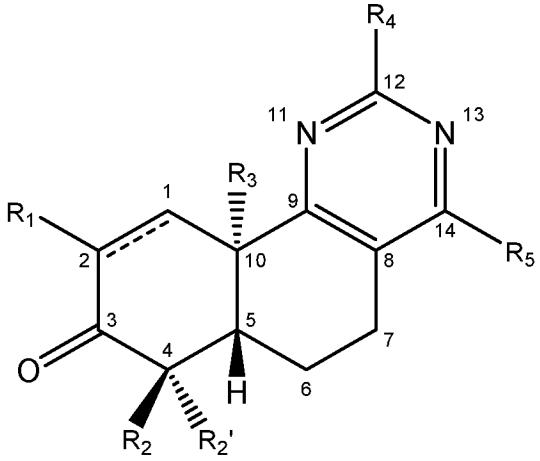
R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, далее определенное как



(III)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или -алкандиил$_{(C\leq8)}$-циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' представляет собой водород, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант последних четырех групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$,

замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

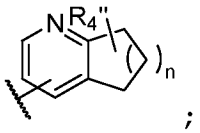
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

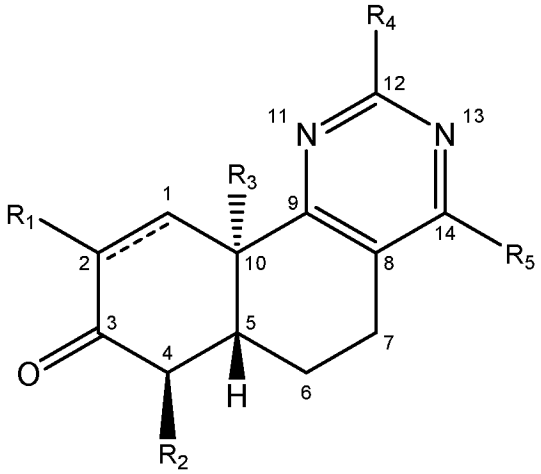
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, далее определенное как



(IV)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или $-$алкандиил$_{(C\leq 8)}-$циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq 18)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, замещенный арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, алкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq 18)}$, диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq 18)}$, алкилтио$_{(C\leq 18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq 18)}$, амидо$_{(C\leq 18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

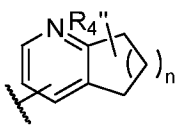
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-$

NO_2, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

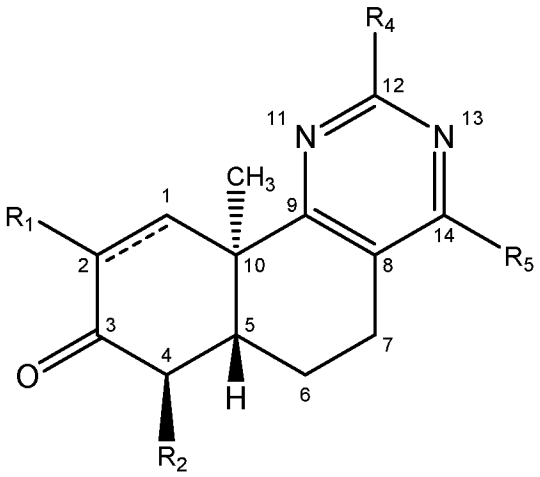
A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5, далее определенное как



(V)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

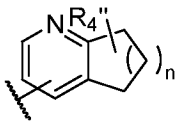
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкиламино$_{(C\leq 12)}$, диалкиламино$_{(C\leq 12)}$,

алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

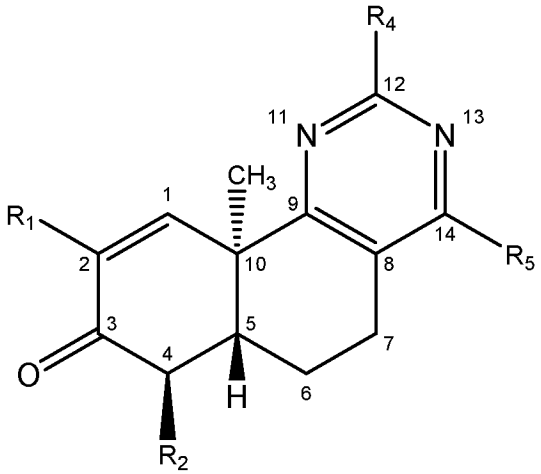
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 6, далее определенное как



(VI)

где:

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq8)}$ или

замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

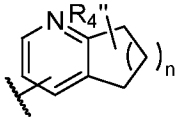
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq8)}$, –C(O)–диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$; или

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq8)}$;

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

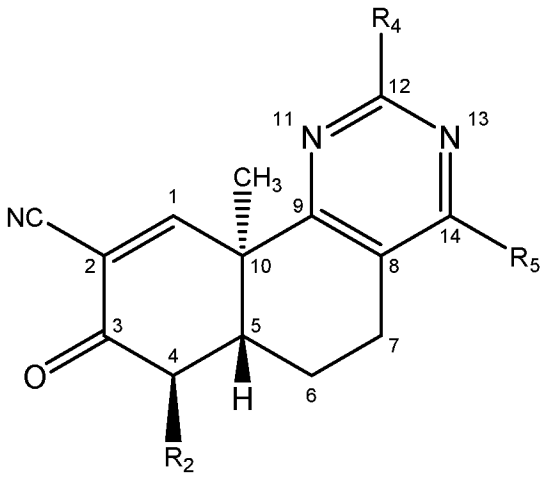
A_3 представляет собой $-O-$ или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 7, далее определенное как



(VII)

где:

R_2 представляет собой водород или алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, или –алкандиил$_{(C\leq8)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_4 представляет собой водород, амино, алкил$_{(C2-18)}$, замещенный алкил$_{(C\leq18)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, замещенный арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$, алкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный алкиламино$_{(C\leq18)}$, диалкиламино$_{(C\leq18)}$, замещенный диалкиламино$_{(C\leq18)}$, алкилтио$_{(C\leq18)}$, замещенный алкилтио$_{(C\leq18)}$, амидо$_{(C\leq18)}$, замещенный амидо$_{(C\leq18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

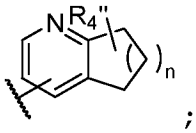
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ или $–S(O)_2NH_2$ или $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкиламино_{(C≤8)}$, $диалкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой $арендиил_{(C≤12)}$, замещенный $арендиил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, замещенный $гетероциклоалкандиил_{(C≤12)}$, $гетероарендиил_{(C≤12)}$ или замещенный $гетероарендиил_{(C≤12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой $алкил_{(C≤8)}$, $циклоалкил_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амидо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкиламино_{(C≤8)}$, $–C(O)–диалкиламино_{(C≤8)}$, $алкилсульфонил_{(C≤8)}$, $арилсульфонил_{(C≤8)}$, $алкоксисульфонил_{(C≤8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; и

R_5 представляет собой амино, гидрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкил_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкил_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкил_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкил_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкиламино_{(C≤12)}$, $диалкиламино_{(C≤12)}$, $алкилсульфониламино_{(C≤12)}$ или замещенный вариант любой из последних четырнадцати групп, или

$–OY_1–A_1$;

где:

Y_1 представляет собой $алкандиил_{(C≤8)}$ или замещенный $алкандиил_{(C≤8)}$; а также

A_1 представляет собой $циклоалкил_{(C≤8)}$ или замещенный $циклоалкил_{(C≤8)}$; или

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

где:

Y_2 представляет собой $арендиил_{(C≤8)}$ или замещенный $арендиил_{(C≤8)}$;

R_b представляет собой водород, $алкил_{(C≤6)}$ или замещенный $алкил_{(C≤6)}$; а также

A_2 представляет собой $аралкил_{(C≤12)}$ или замещенный

аралкил$_{(C\leq12)}$; или

$-A_3R_d$;

где:

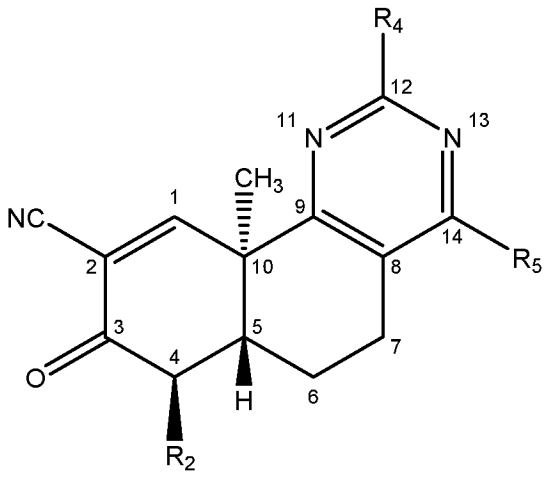
A_3 представляет собой –O– или $-NR_e-$, где

R_e представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$; а также

R_d представляет собой ацил$_{(C\leq12)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 8, далее определенное как



(VII)

где:

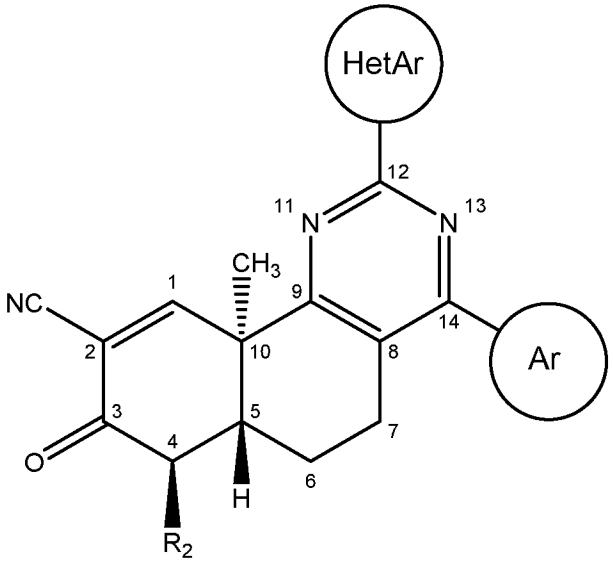
R_2 представляет собой водород, алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$;

R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$; а также

R_5 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 8, далее определенное как



(VIII)

где:

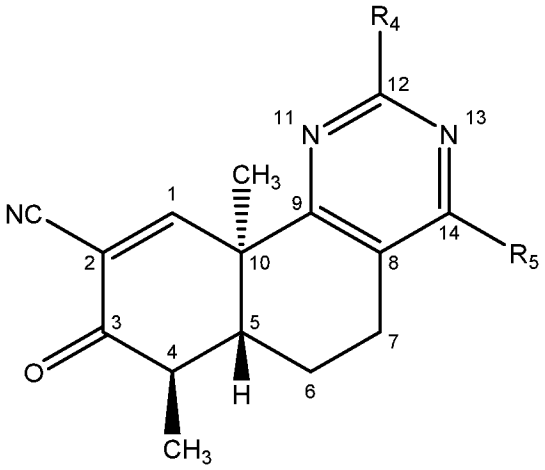
R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$;

HetAr представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$; а также

Ar представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 9, далее определенное как



(IX)

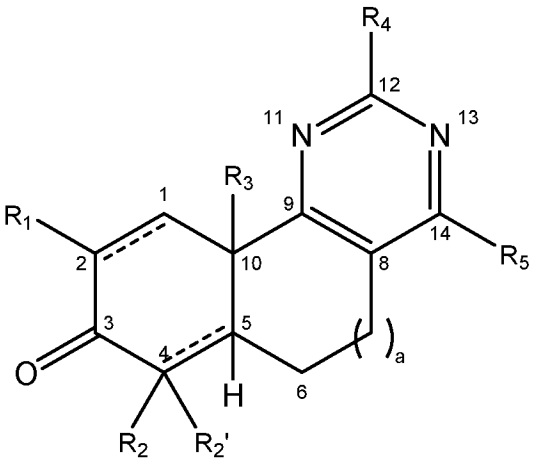
где:

R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$; а также

R_5 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы:



(X)

где:

связь между атомами углерода 1 и 2 представляет собой одинарную связь, эпоксидированную двойную связь или двойную связь;

связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

a равно 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$; где:

R_a представляет собой гидрокси, амино или алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_2 представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант последних четырех групп, или –алкандиил$_{(C\leq 8)}$ –циклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант этой группы;

R_2' отсутствует или представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 12)}$, циклоалкил$_{(C\leq 12)}$, алкенил$_{(C\leq 12)}$, алкинил$_{(C\leq 12)}$, или замещенный вариант последних четырех групп, при условии, что, когда связь между атомами углерода 4 и 5 представляет собой двойную связь, R_2' отсутствует;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп;

R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$, замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

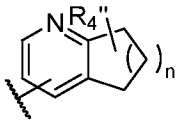
где:

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или



;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4'' представляет собой –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амидо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкиламино$_{(C\leq 8)}$, диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкиламино$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–

диалкиламино$_{(C\leq 8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; или

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкилдиил$_{(C\leq 12)}$, замещенный гетероциклоалкилдиил$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq 12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq 8)}$, циклоалкил$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкиламино$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$ алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп; а также

R_5 представляет собой циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный вариант любой из трех последних групп, или

$-OY_1-A_1$;

где:

Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq 8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$; или

при условии, что когда атомы углерода 4 и 5 соединены двойной связью, R_2' и атом водорода у атома углерода 5 отсутствуют;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 1–6 и 12, где связь между атомом углерода 1 и атомом углерода 2 представляет собой эпоксидированную двойную связь.

14. Соединение по любому из пп. 1–6 и 12, где связь между атомом углерода 1 и атомом углерода 2 представляет собой двойную связь.

15. Соединение по любому из пп. 1–3 и 12–14, где связь между атомом углерода 4 и атомом углерода 5 представляет собой одинарную связь.

16. Соединение по любому из пп. 1–3 и 12–14, где связь между атомом углерода 4 и атомом углерода 5 представляет собой двойную связь.

17. Соединение по любому из пп. 1,2 и 12-16, где a равно 1.

18. Соединение по любому из пп. 1,2 и 12-16, где a равно 0.

19. Соединение по любому из пп. 1,2 и 12-16, где a равно 2.

20. Соединение по любому из пп. 1-7 и 12-19, где R_1 представляет собой циано.

21. Соединение по любому из пп. 1-10 и 12-20, где R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

22. Соединение по п. 21, где R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

23. Соединение по п. 22, где R_2 представляет собой метил, этил или пропил.

24. Соединение по п. 23, где R_2 представляет собой метил.

25. Соединение по п. 21, где R_2 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

26. Соединение по п. 25, где R_2 представляет собой 3-гидроксипропил.

27. Соединение по любому из пп. 1-10 и 12-20, где R_2 представляет собой алкенил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкенил$_{(C\leq12)}$.

28. Соединение по п. 27, где R_2 представляет собой алкенил$_{(C\leq12)}$.

29. Соединение по п. 28, где R_2 представляет собой 2-пропенил или 2-метилпроп-2-енил.

30. Соединение по любому из пп. 1-4 и 12-29, где R_2' представляет собой водород.

31. Соединение по любому из пп. 1-4 и 12-29, где R_2' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

32. Соединение по п. 31, где R_2' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

33. Соединение по п. 32, где R_2' представляет собой метил.

34. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-33, где R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

35. Соединение по п. 34, где R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

36. Соединение по п. 35, где R_3 представляет собой метил, пропил или изопентил.

37. Соединение по п. 36, где R_3 представляет собой метил.

38. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-33, где R_3 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$.

39. Соединение по п. 38, где R_3 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$.

40. Соединение по п. 39, где R_3 представляет собой фенил.

41. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-40, где R_4 представляет собой алкил$_{(C2-18)}$ или замещенный алкил$_{(C2-18)}$.

42. Соединение по любому из пп. 1-40, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

43. Соединение по п. 42, где R_4 представляет собой гетероарильную$_{(C\leq12)}$ или замещенную гетероарильную$_{(C\leq12)}$ группу, причем по меньшей мере один из гетероатомов в ароматическом кольце представляет собой атом азота.

44. Соединение по п. 42, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

45. Соединение по п. 44, где R_4 представляет собой 3-пиридинил, 4-пиридинил, 4-(2-циклопропил) пиридинил, 5-(2-циклопропил)пиридинил, 4-(2-морфолино)пиридинил, 4-(2-фенил)пиридинил, 3-(5-метил)пиридинил, 3-(6-метил)пиридинил, 4-(2-метил)пиридинил, 4-(3-метил)-пиридинил, 3-пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, 3-(N-метил)пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 5-изохинолинил, 2-изохинлинил, 1-изохинолинил, 4-(2-фенил)пиридинил, 5-(2-фенил)пиридинил, 3-(5-метил)пиридинил, 4-(3-метил)пиридинил, 4-(3,5-диметил)изоксазолил, 4-(2-метил)пиридинил, 4-(3-метил)пиридинил, 3-(4-метил)пиридинил, 4-(6-метил)пиримидинил, 6-(4-метил)пиримидинил, 4-пиридазинил, 2-хиназолинил, 4-хиназолинил, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил, 5-хинолинил, 6-хинолинил, 8-хинолинил, 4-изохинолинил, 3-(8-метил)-хинолинил, 3-(1-метил)хинолинил, 4-(2-метил)хинолинил, 4-(2-изопропил)хинолинил, 4-(6-метил)хинолинил, 4-(7-метил)хинолинил, 4-(8-метил)хинолинил, 2-(*N*-метил)-индолил, 5-(2,4-диметил)тиазолил или 5-(3-метил)оксадиазолил.

46. Соединение по п. 42, где R_4 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

47. Соединение по п. 46, где R_4 представляет собой 4-(2-трифторметил)пиридинил, 4-(3-фтор)пиридинил, 4-(2-метокси)пиридинил, 4-(2-гидроксиметил)пиридинил, 4-(2-ацетиламино)пиридинил, 4-(2-фторметил)пиридинил, 4-(2-ацетамидилэтил)пиридинил, 4-(2-фторметил) хинолинил, 4-(2-ацетоксиметил)хинолинил, 4-(2-формил) хинолинил, 4-(6-фтор)хинолинил, 4-(7-фтор)хинолинил, 4-(8-фтор)хинолинил, 4-(6,8-дифтор)-хинолинил, 4-(6-фтор-2-метил)хинолинил или 4-(8-фтор-2-метил)хинолинил.

48. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-40, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq12)}$.

49. Соединение по п. 48, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq12)}$.

50. Соединение по п. 49, где R_4 представляет собой фенил.

51. Соединение по п. 48, где R_4 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq12)}$.

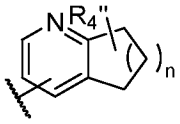
52. Соединение по п. 51, где R_4 представляет собой 2-фторфенил или 4-трифторметилфенил.

53. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-40, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

54. Соединение по п. 53, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

55. Соединение по п. 54, где R_4 представляет собой циклогексил.

56. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-40, где R_4 представляет собой:



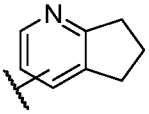
;

где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

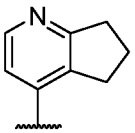
R_4" представляет собой -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$ или алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси $_{(C\leq8)}$, алкиламино$_{(C\leq8)}$, диалкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

57. Соединение по п. 56, где R_4 представляет собой:



.

58. Соединение по п. 56, где R_4 представляет собой:



.

59. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-40, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$.

60. Соединение по п. 59, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

61. Соединение по п. 60, где R_4 представляет собой морфолинил, 4-пиперидинил, 3-(5-метил-)1,2,3,6-тетрагидропиридинил или 4-*N*-метилпиперазинил.

62. Соединение по п. 59, где R_4 представляет собой замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

63. Соединение по п. 62, где R_4 представляет собой *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-4-пиперидинил, *N*-ацетил-4-пиперидинил, *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, *N*-ацетил-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил или 4-*N*-ацетилпиперазинил.

64. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-40, где R_4' представляет собой водород.

65. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-40, где R_4 представляет собой $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; где

X_1 представляет собой NR_b, O или S; где:

R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4' представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп, при условии, что когда X_1 представляет собой O, R_4' не является метилом.

66. Соединение по п. 65, где X_1 представляет собой NR_b, где R_b представляет собой водород, алкил$_{(C\leq6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq6)}$.

67. Соединение по п. 65 или п. 66, где R_b представляет собой водород.

68. Соединение по любому из пп. 65-67, где m равно 0 или 1.

69. Соединение по п. 68, где m равно 0.

70. Соединение по любому из пп. 65-69, где R_4' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

71. Соединение по любому из пп. 65-70, где R_4' представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq12)}$.

72. Соединение по п. 71, где R_4' представляет собой гетероарил$_{(C\leq12)}$.

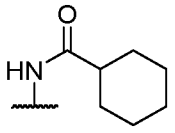
73. Соединение по п. 72, где R_4' представляет собой 4-пиридинил.

74. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-40, где R_4 представляет собой амино.

75. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-40, где R_4 представляет собой амидо$_{(C\leq12)}$ или замещенный амидо$_{(C\leq12)}$.

76. Соединение по п. 75, где R_4 представляет собой амидо$_{(C\leq12)}$.

77. Соединение по п. 76, где R_4 представляет собой:



.

78. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-40, где R_4 представляет собой $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; где:

X_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq12)}$, замещенный арендиил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$, гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R_4''' представляет собой алкил$_{(C\leq8)}$, циклоалкил$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амидо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкиламино$_{(C\leq8)}$, -C(O)-диалкиламино$_{(C\leq8)}$, алкилсульфонил$_{(C\leq8)}$, арилсульфонил$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфонил$_{(C\leq8)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

79. Соединение по п. 78, где X_2 представляет собой гетероарендиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероарендиил$_{(C\leq12)}$.

80. Соединение по п. 79, где X_2 представляет собой гетероарендиил$_{(C\leq12)}$.

81. Соединение по п. 80, где X_2 представляет собой пиридин-2,4-диил или пиридин-2,5-диил.

82. Соединение по п. 78, где X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$.

83. Соединение по п. 82, где X_2 представляет собой гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$.

84. Соединение по п. 83, где X_2 представляет собой пиперидин-1,4-диил, пиперазин-1,4-диил, или 1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1,5-диил.

85. Соединение по любому из пп. 78-84, где p равно 0, 1 или 2.

86. Соединение по п. 85, где p равно 0.

87. Соединение по п. 85, где p равно 1.

88. Соединение по п. 85, где p равно 2.

89. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой ацил$_{(C\leq8)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq8)}$.

90. Соединение по п. 89, где R_4''' представляет собой ацил$_{(C\leq 8)}$.

91. Соединение по п. 90, где R_4''' представляет собой ацетил.

92. Соединение по п. 89, где R_4''' представляет собой замещенный ацил$_{(C\leq 8)}$.

93. Соединение по п. 92, где R_4''' представляет собой карбокси.

94. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой амидо$_{(C\leq 8)}$ или замещенный амидо$_{(C\leq 8)}$.

95. Соединение по п. 94, где R_4''' представляет собой амидо$_{(C\leq 8)}$.

96. Соединение по п. 95, где R_4''' представляет собой ацетамидил.

97. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq 8)}$.

98. Соединение по п. 97, где R_4''' представляет собой циклоалкил$_{(C\leq 8)}$.

99. Соединение по п. 98, где R_4''' представляет собой циклопропил.

100. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$.

101. Соединение по п. 100, где R_4''' представляет собой алкилсульфонил$_{(C\leq 8)}$.

102. Соединение по п. 101, где R_4''' представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)_2CH_2CH_3$.

103. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$.

104. Соединение по п. 103, где R_4''' представляет собой $-C(O)OEt$.

105. Соединение по любому из пп. 78-88, где R_4''' представляет собой $-C(O)-$диалкиламино$_{(C\leq 8)}$.

106. Соединение по п. 105, где R_4''' представляет собой $-C(O)NMe_2$.

107. Соединение по любому из пп. 1-77, где R_5''' представляет собой арил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный арил$_{(C\leq 12)}$.

108. Соединение по п. 107, где R_5 представляет собой арил$_{(C\leq 12)}$.

109. Соединение по п. 108, где R_5 представляет собой фенил, 4-метилфенил, 3-изопропилфенил, 4-изопропилфенил, 1,3-бифенил или 1,4-бифенил.

110. Соединение по п. 107, где R_5 дополнительно содержит один или несколько атомов фтора.

111. Соединение по п. 107 или п. 110, где R_5 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq12)}$.

112. Соединение по п. 111, где R_5 представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 4-гидроксиметилфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 4-хлорфенил или 3,4-дихлорфенил.

113. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

114. Соединение по п. 113, где R_5 представляет собой циклопропил.

115. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-77, где R_5 представляет собой циклоалкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкокси$_{(C\leq12)}$.

116. Соединение по п. 113, где R_5 представляет собой циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилокси.

117. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный вариант любой из этих групп.

118. Соединение по п. 117, где R_5 представляет собой диалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный диалкиламино$_{(C\leq12)}$.

119. Соединение по п. 118, где R_5 представляет собой диалкиламино$_{(C\leq8)}$ или замещенный диалкиламино$_{(C\leq8)}$.

120. Соединение по п. 119, где R_5 представляет собой диметиламино.

121. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкилсульфониламино$_{(C\leq12)}$.

122. Соединение по п. 121, где R_6 представляет собой метилсульфониламино.

123. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-77, где R_5 представляет собой $-OY_1-A$;

где:

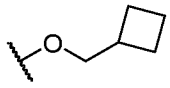
Y_1 представляет собой алкандиил$_{(C\leq8)}$ или замещенный алкандиил$_{(C\leq8)}$; а также

A_1 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq8)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq8)}$.

124. Соединение по п. 123, где Y_1 представляет собой метилен.

125. Соединение по п. 123 или п. 124, где A_1 представляет собой циклобутил.

126. Соединение по п. 123, где R_5 представляет собой:



.

127. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$; где:

Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$ или замещенный арендиил$_{(C\leq 8)}$;

R_c представляет собой водород, алкил$_{(C\leq 6)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq 6)}$; а также

A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq 12)}$.

128. Соединение по п. 127, где Y_2 представляет собой арендиил$_{(C\leq 8)}$.

129. Соединение по п. 128, где Y_2 представляет собой бензолдиил.

130. Соединение по любому из пп. 127-129, где R_c представляет собой алкил$_{(C\leq 6)}$.

131. Соединение по п. 130, где R_c представляет собой метил.

132. Соединение по любому из пп. 127-131, где A_2 представляет собой аралкил$_{(C\leq 12)}$.

133. Соединение по п. 132, где A_2 представляет собой бензил.

134. Соединение по любому из пп. 1-8 и 12-77, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq 12)}$.

135. Соединение по п. 134, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq 12)}$.

136. Соединение по п. 135, где R_5 представляет собой 5-(3-метил)оксадиазолил, 4-(3,5-диметил)изоксазолил, фуранил, бензофуранил, 2-тиазолил, 5-(2-метил)фуранил, 3-пиридинил или 4-пиридинил.

137. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой гидрокси.

138. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$.

139. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$.

140. Соединение по п. 139, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq 12)}$.

141. Соединение по п. 140, где R_5 представляет собой пирролидинил.

142. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкокси$_{(C\leq12)}$.

143. Соединение по п. 142, где R_5 представляет собой алкокси$_{(C\leq12)}$.

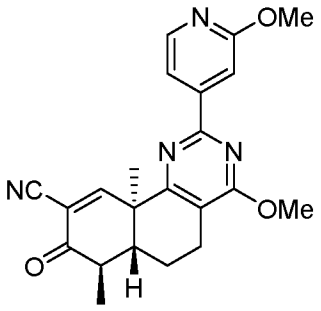
144. Соединение по п. 143, где R_5 представляет собой метокси или изопропокси.

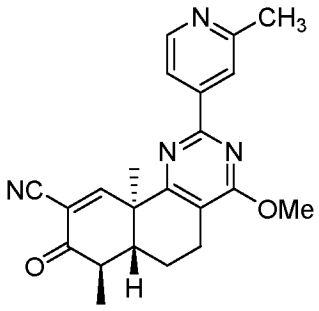
145. Соединение по любому из пп. 1-8 и 13-77, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq12)}$.

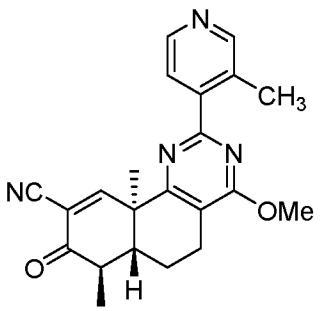
146. Соединение по п. 145, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq12)}$.

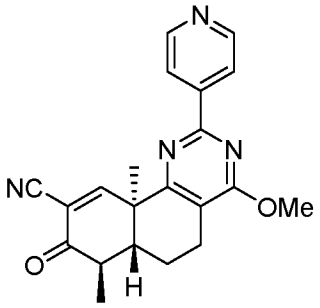
147. Соединение по п. 146, где R_5 представляет собой бензил.

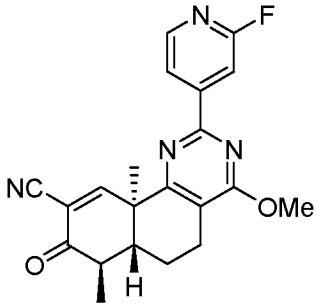
148. Соединение по любому из пп. 1-12, в котором соединение далее определено как

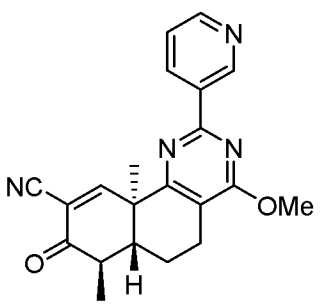


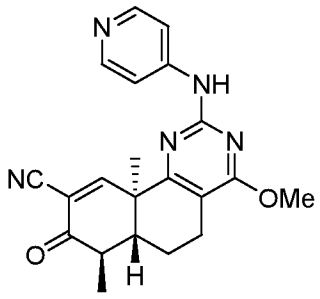
,


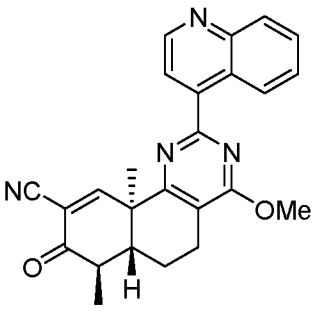
,


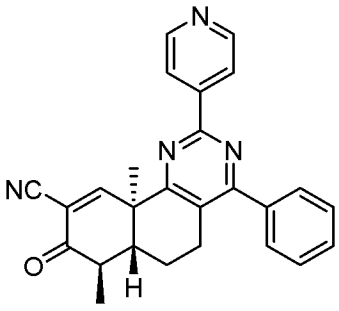
,


,


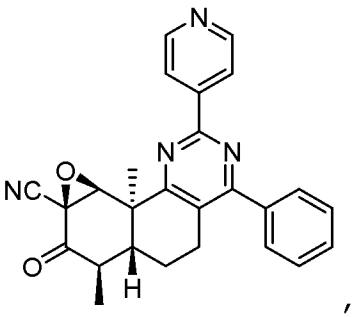
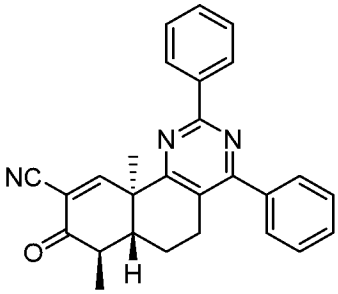
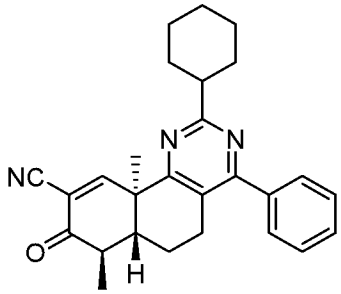
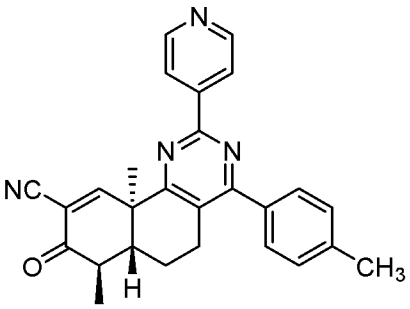
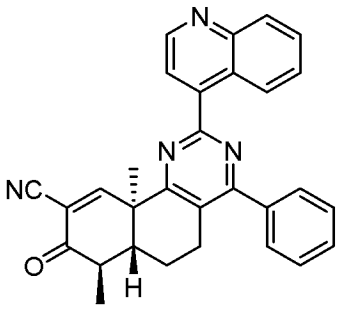
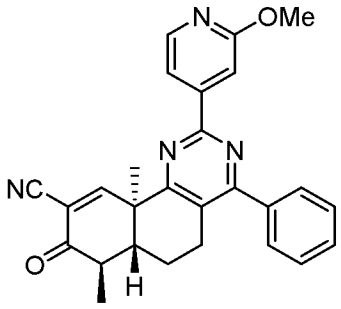
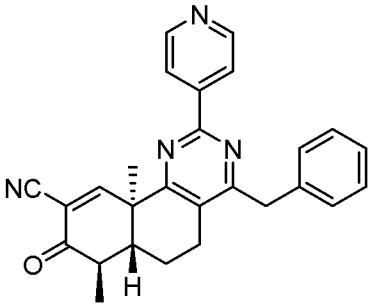
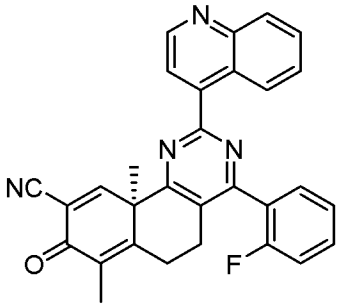
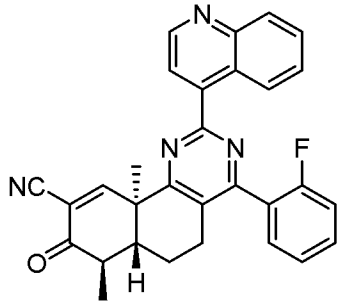
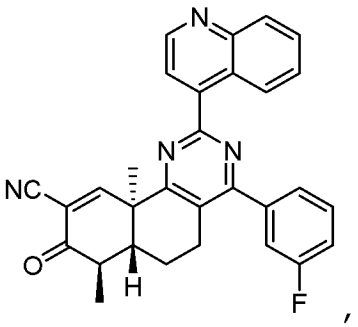
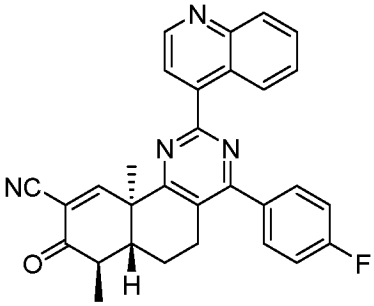
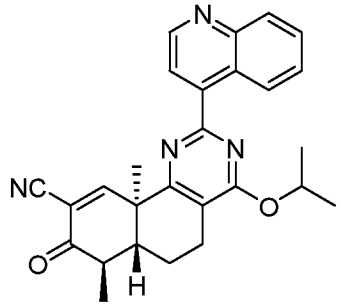
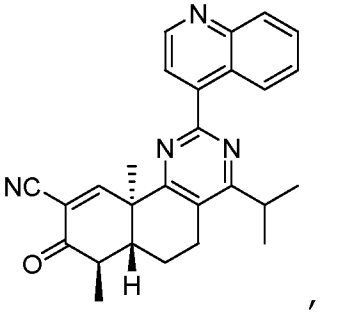
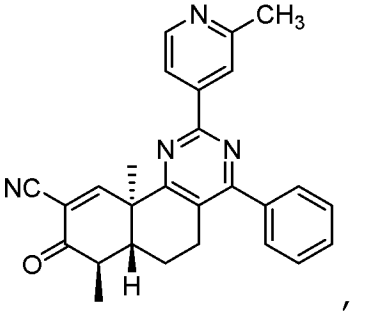
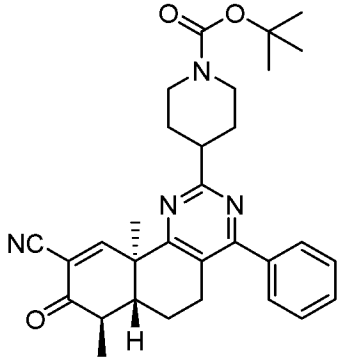
,


,


,


,


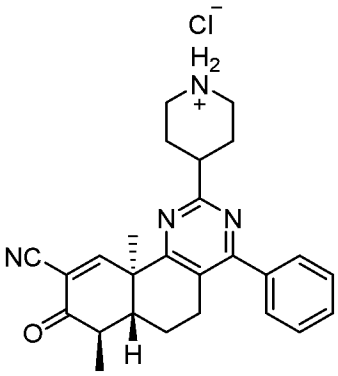
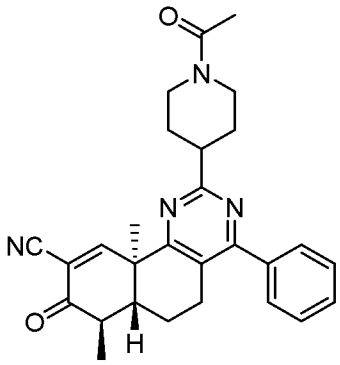
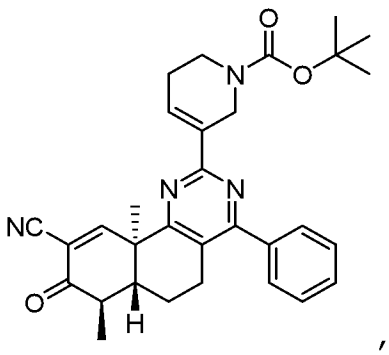
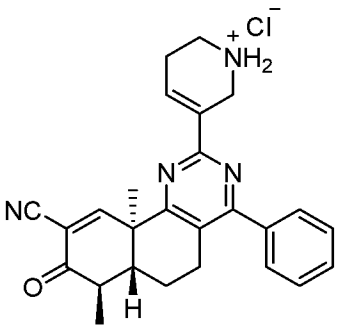
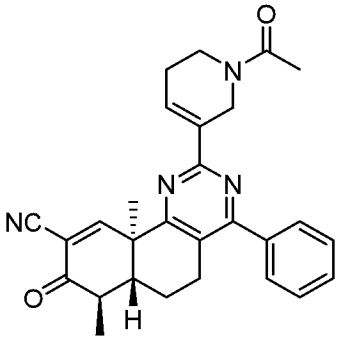
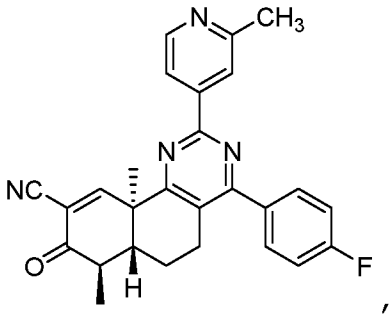
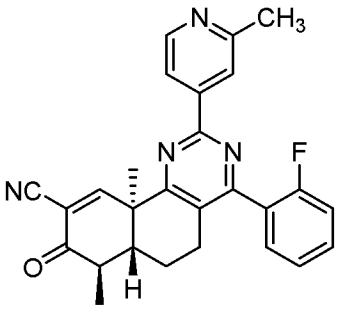
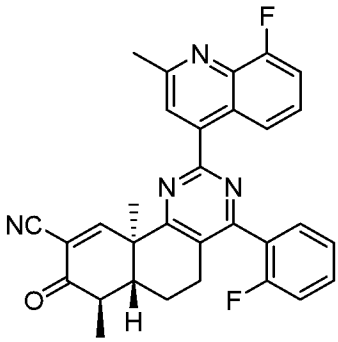
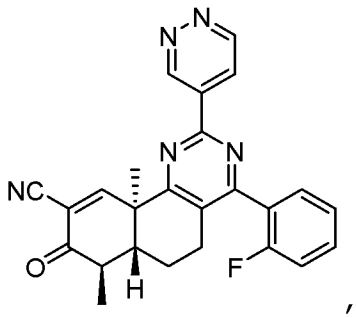
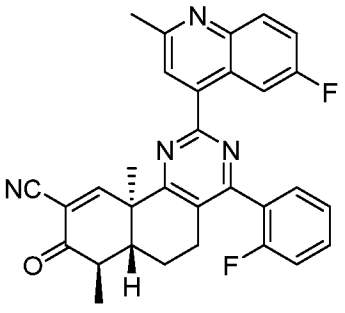
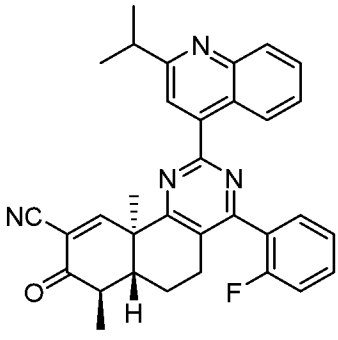
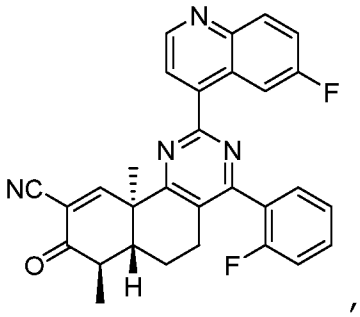
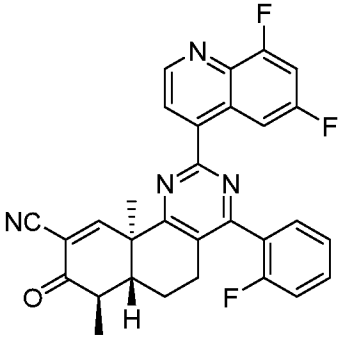
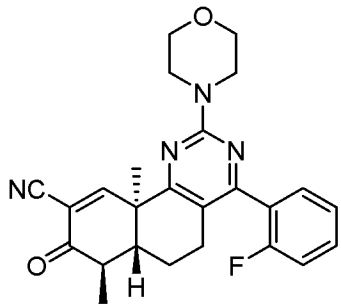
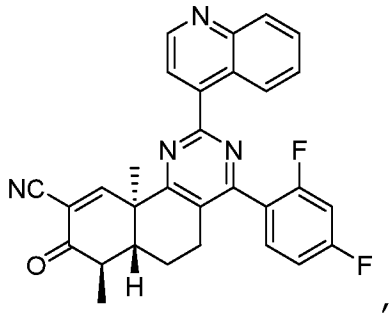
,

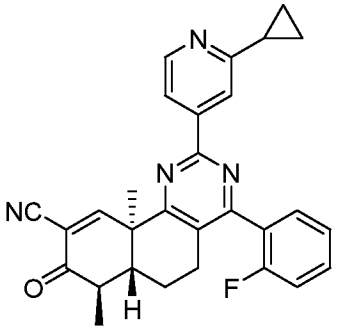
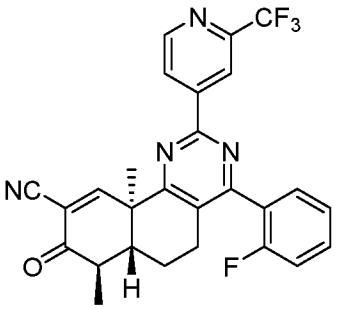
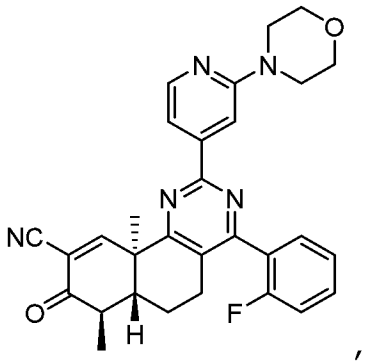
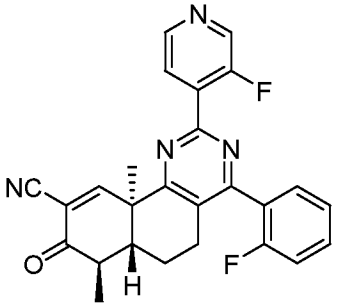
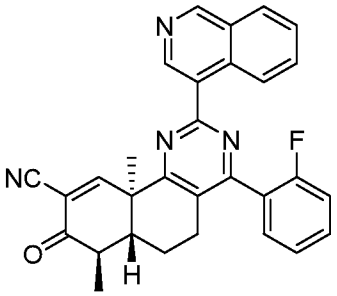
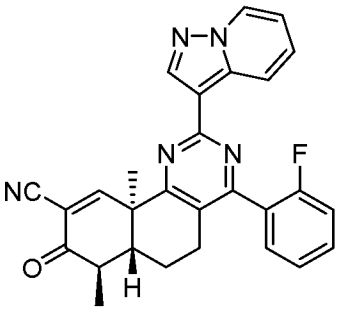
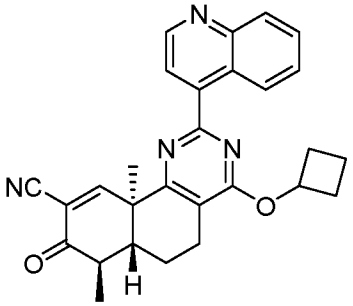
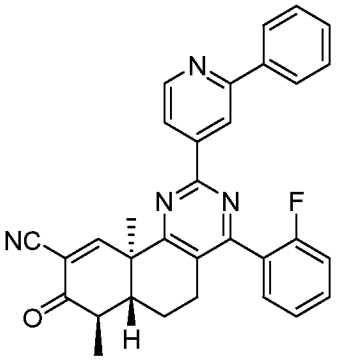
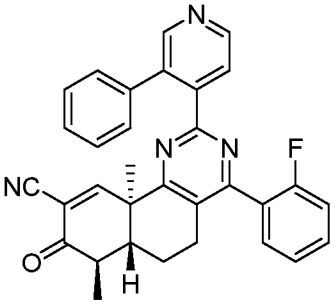
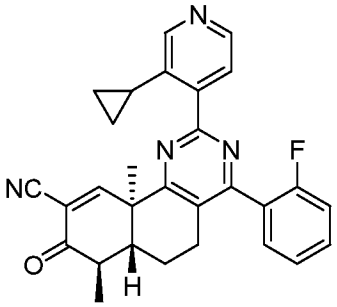
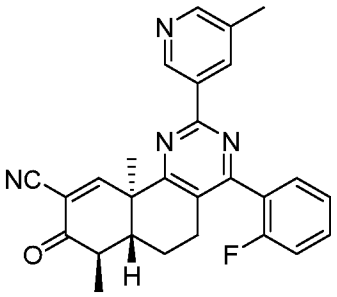
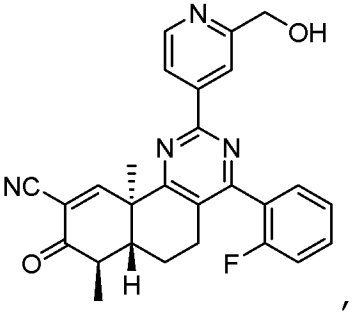
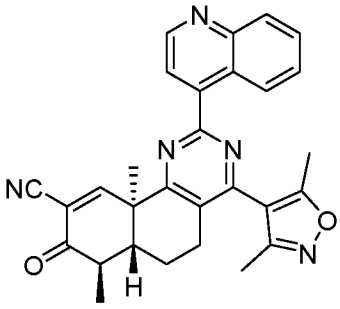
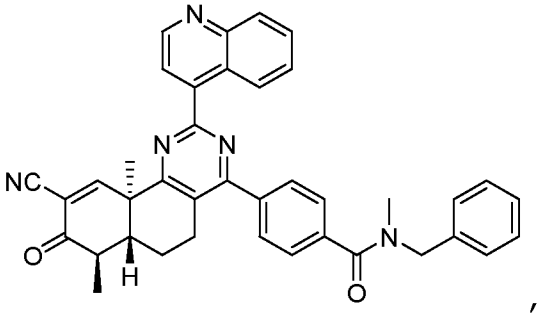

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

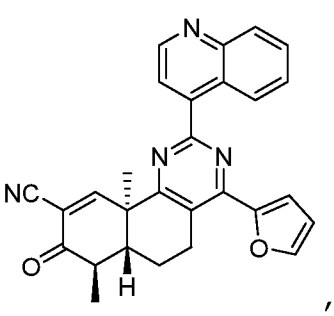
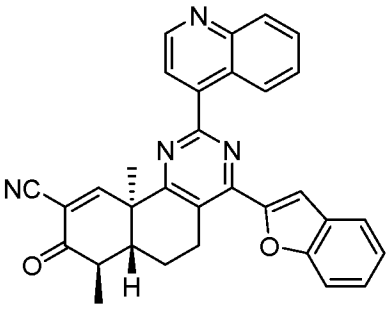
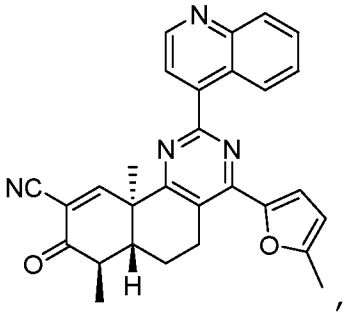
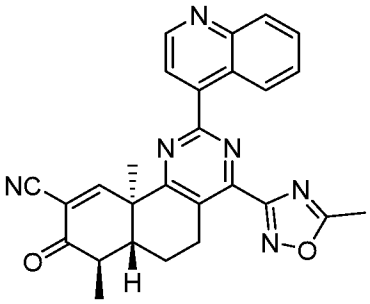
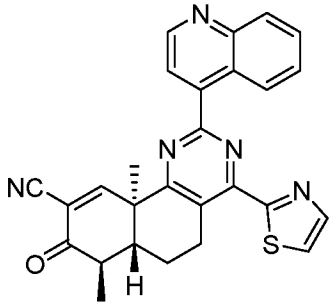
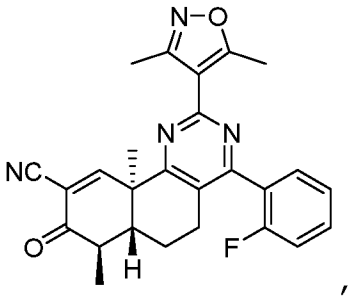
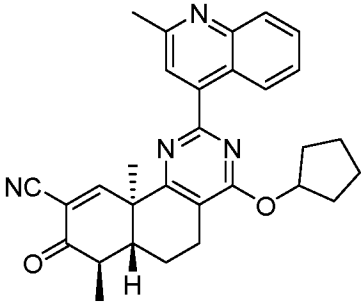
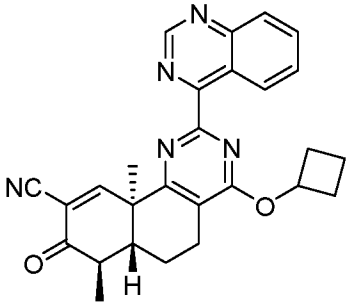
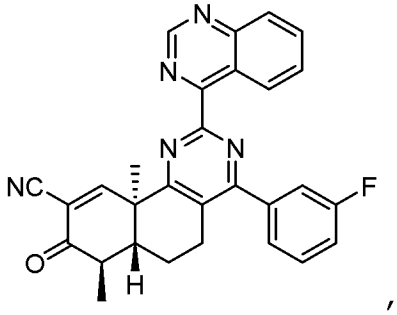
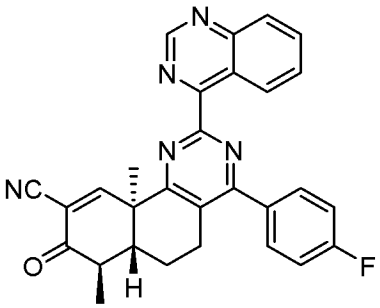
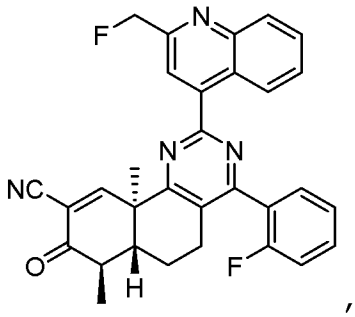
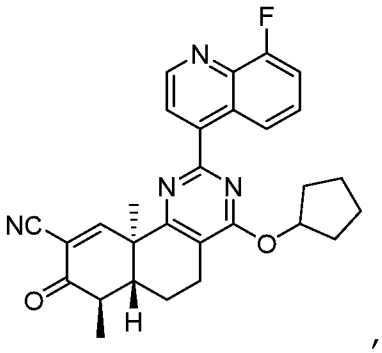
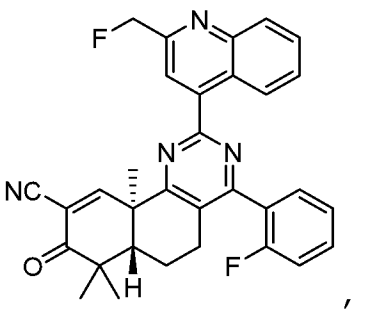
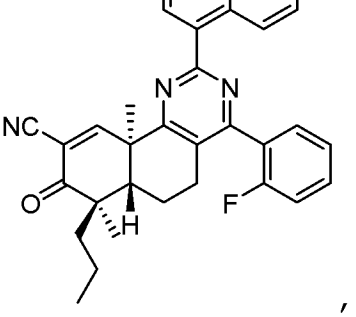
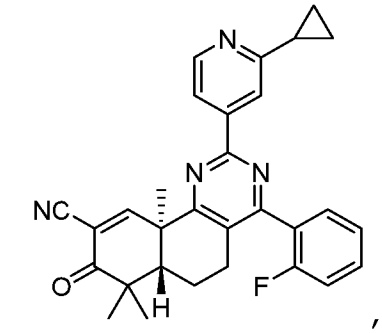
,

,

,

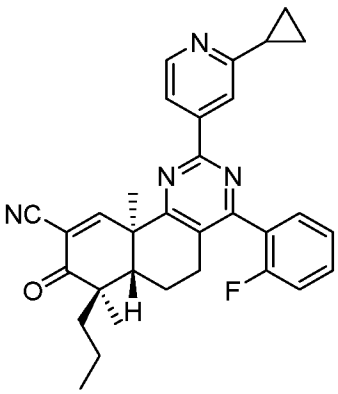
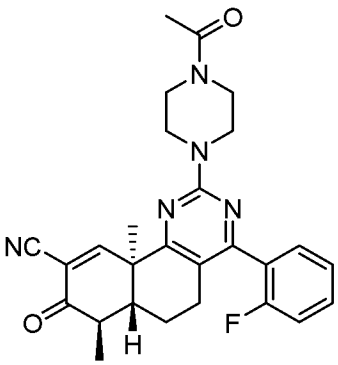
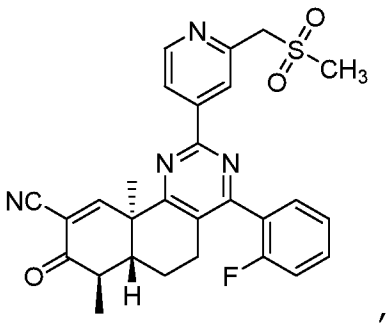
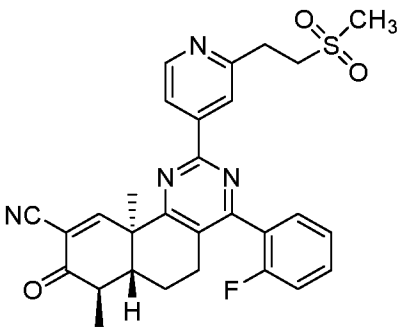
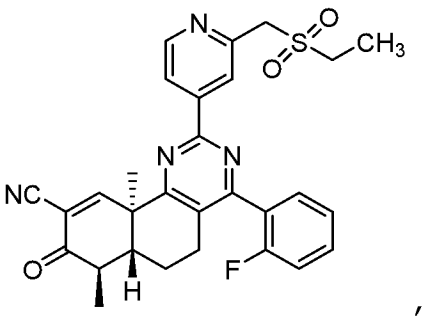
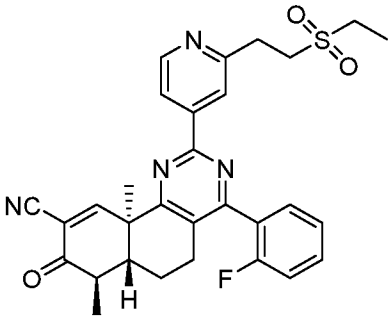
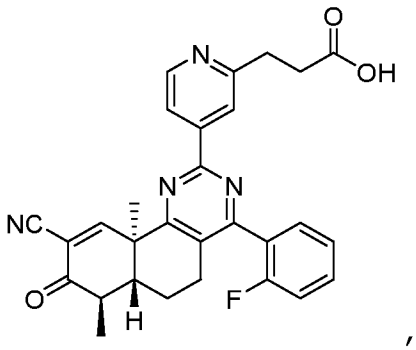
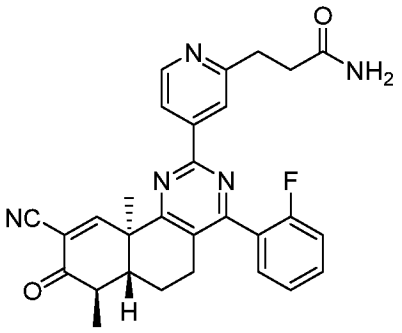
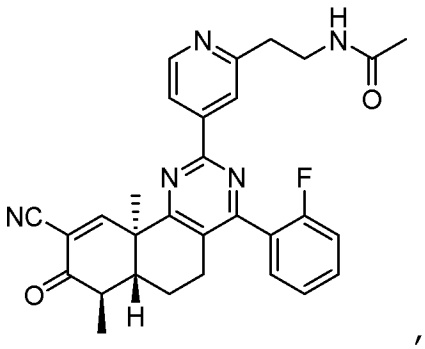
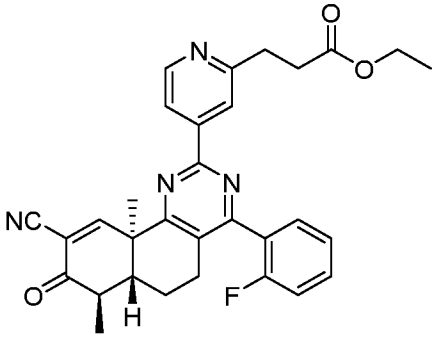
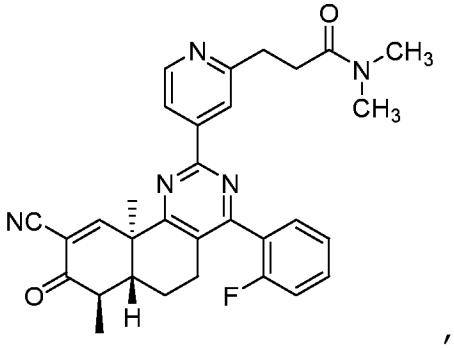

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

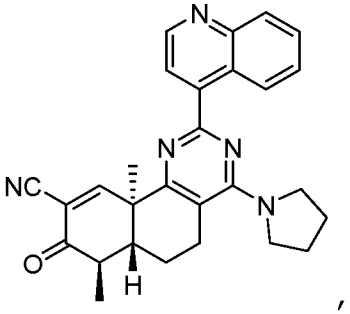
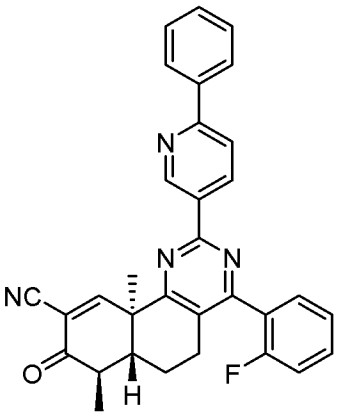
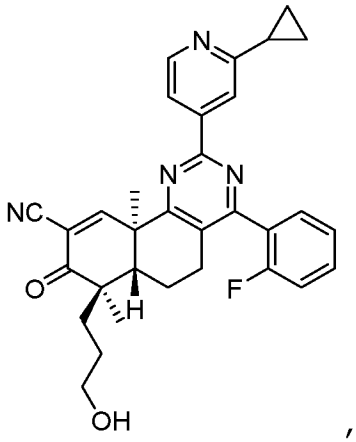
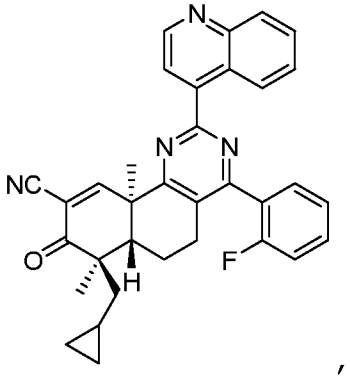
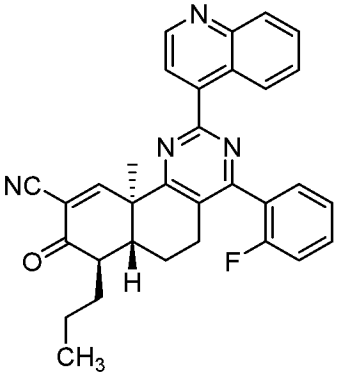
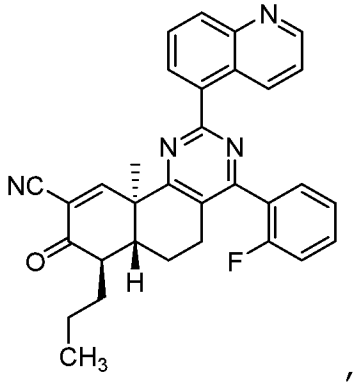
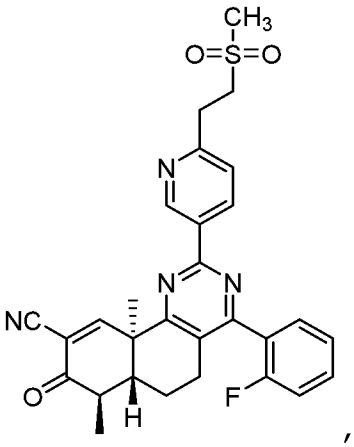
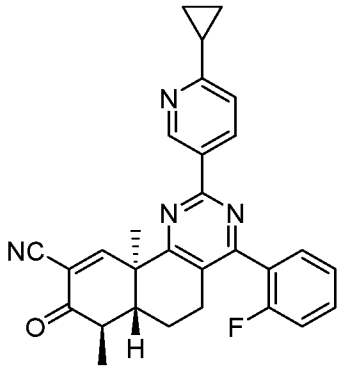
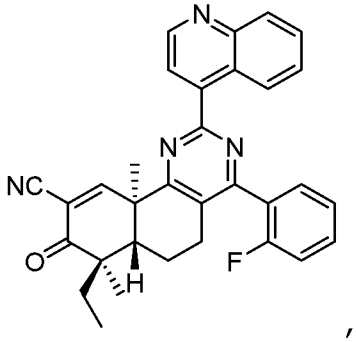
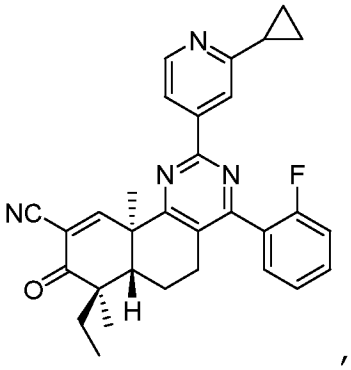
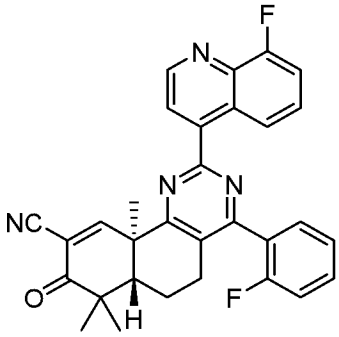
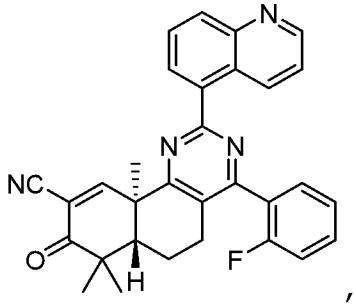

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

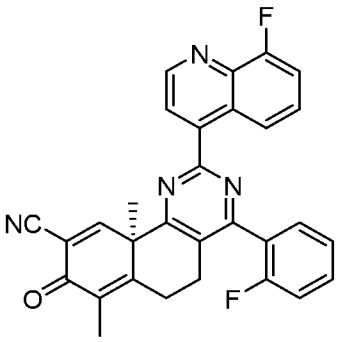
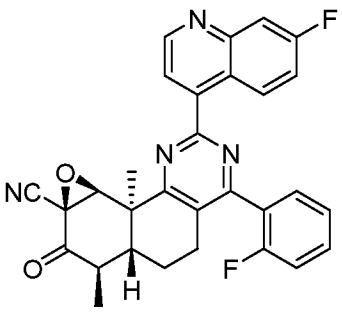
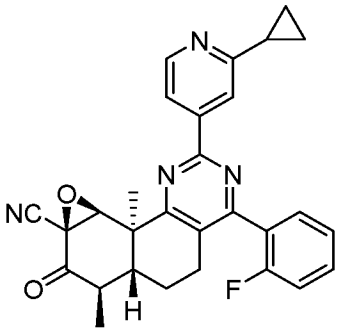
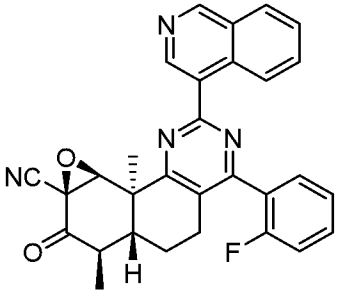
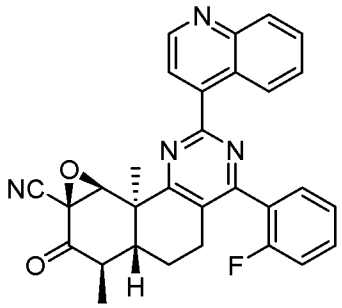
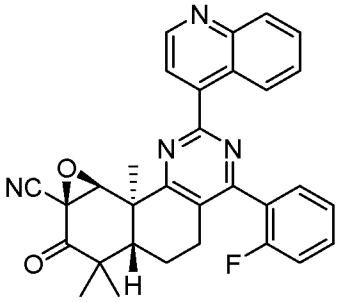
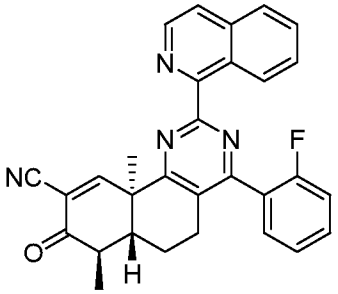
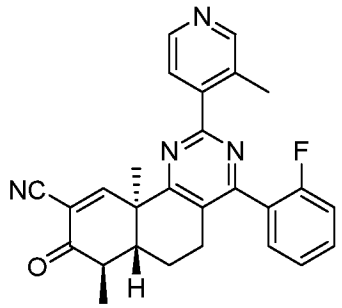
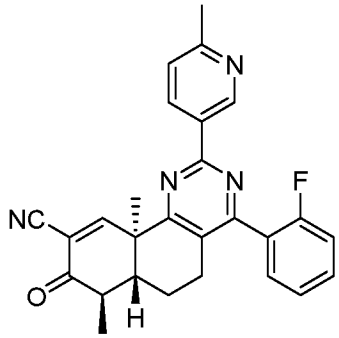
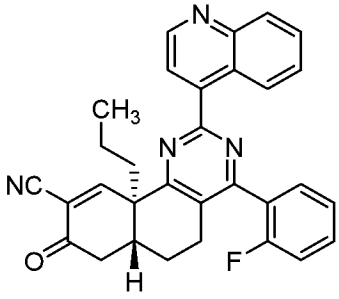
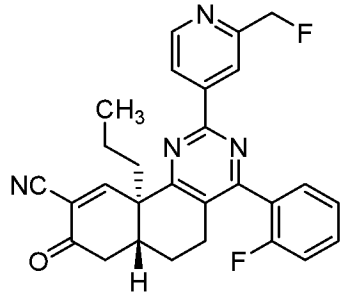
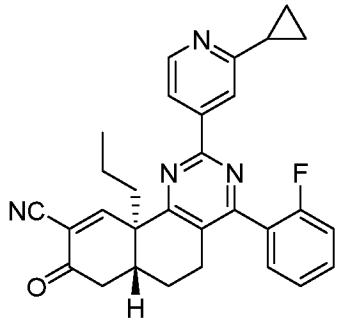
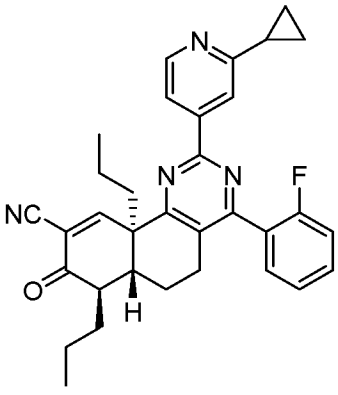
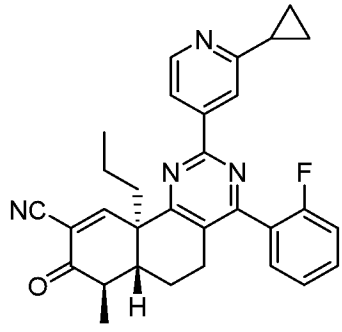
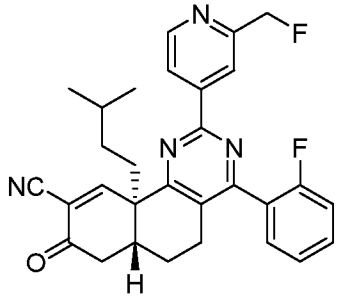
,

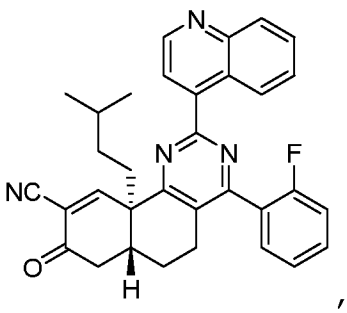
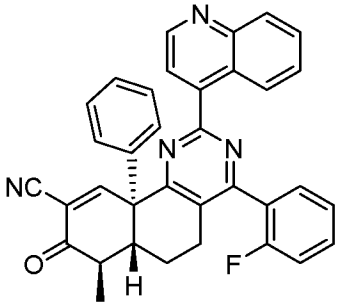
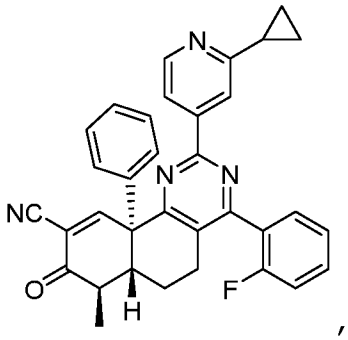
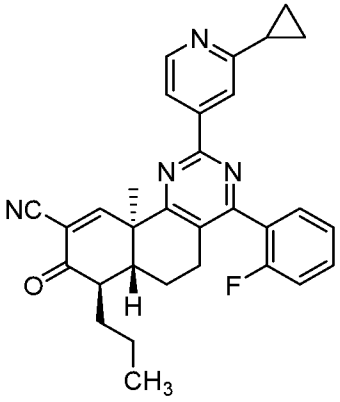
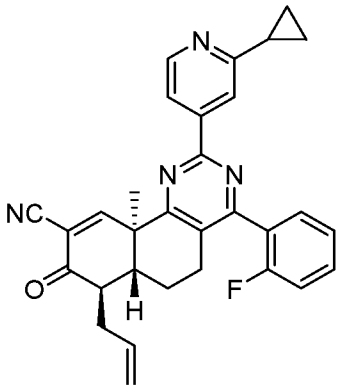
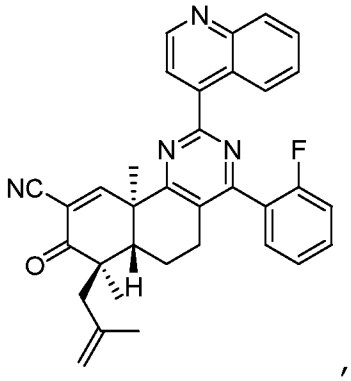
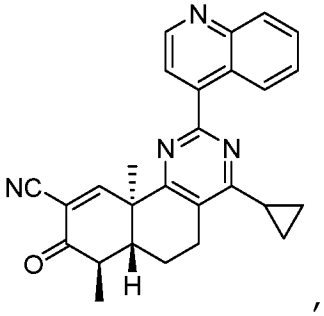
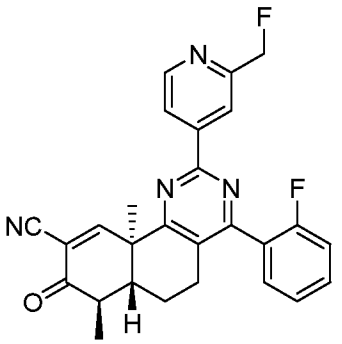
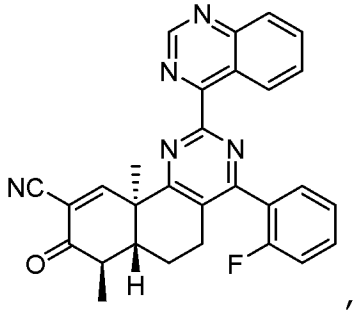
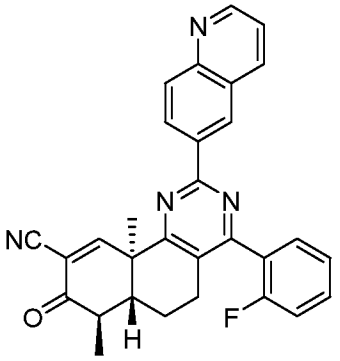
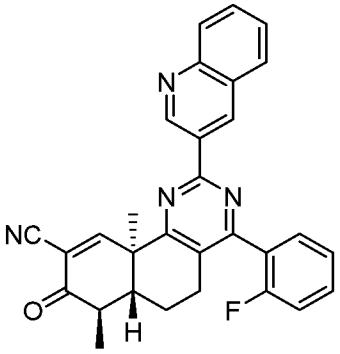
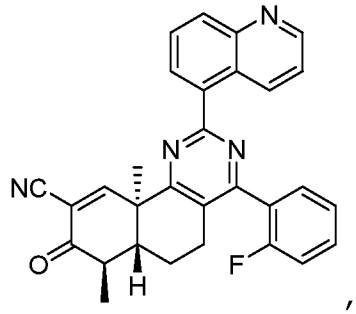
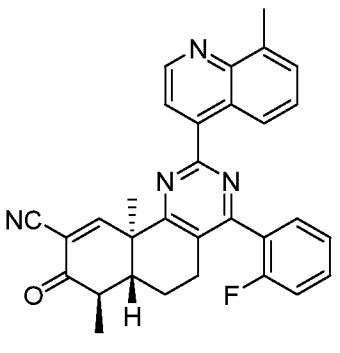
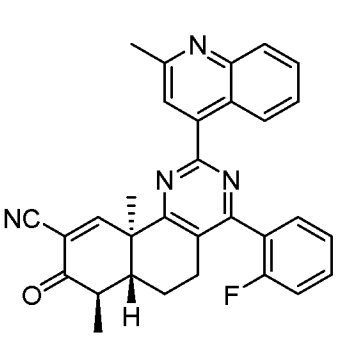
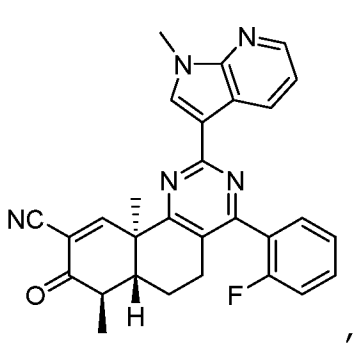
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

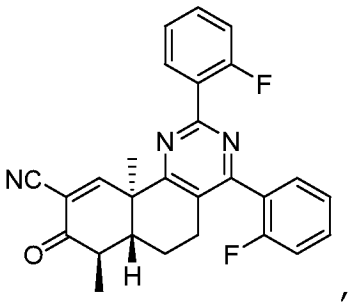
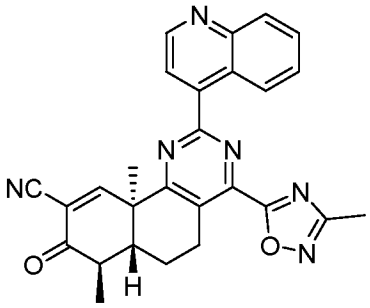
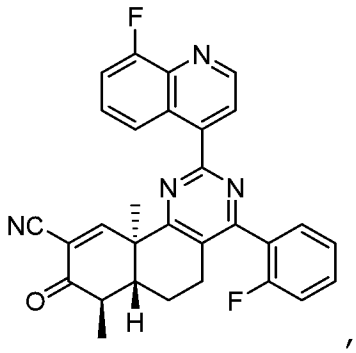
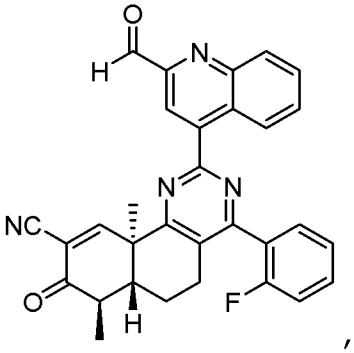
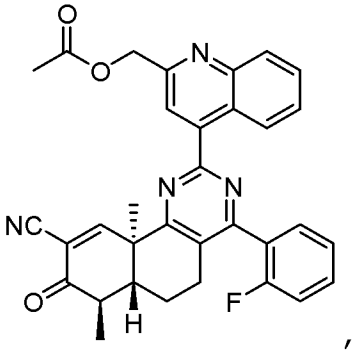
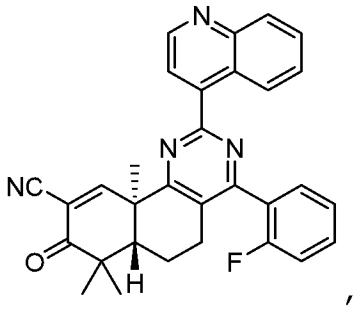
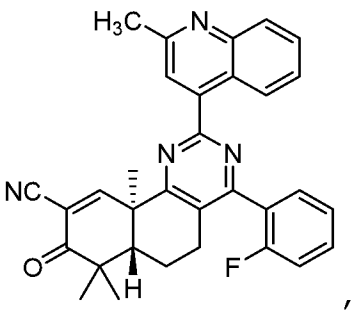
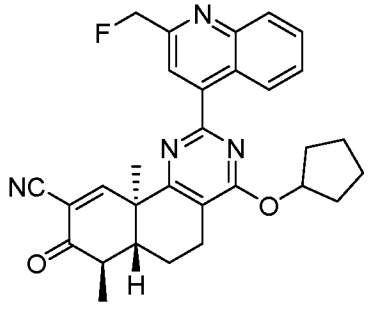
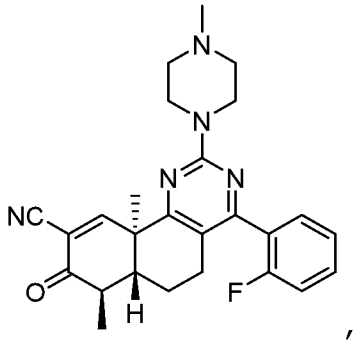
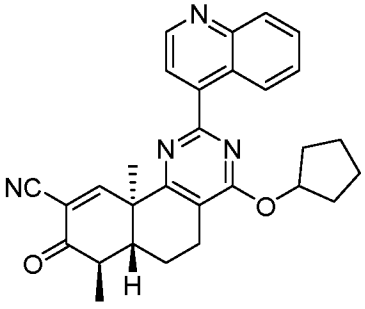
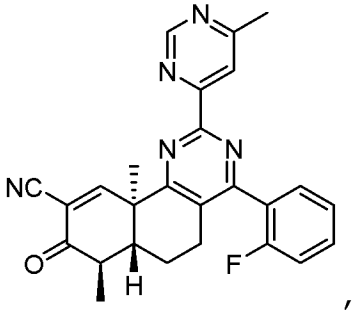
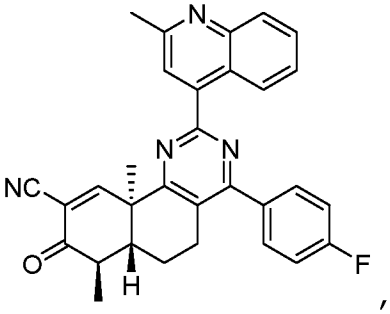
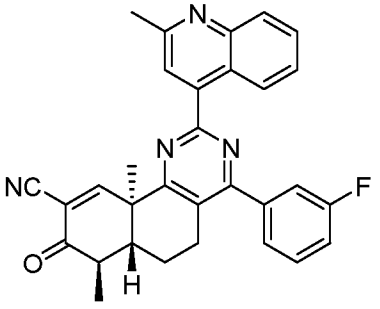
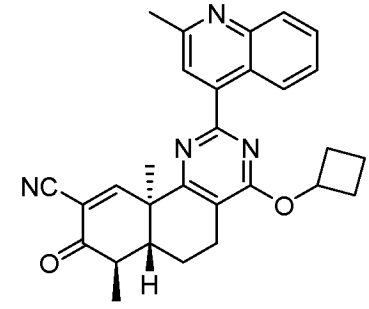
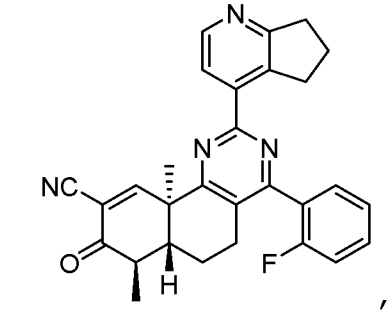

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

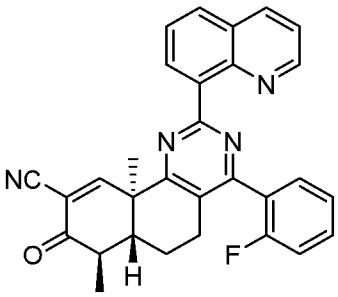
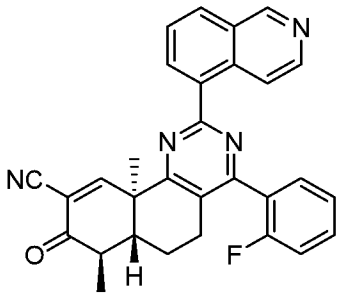
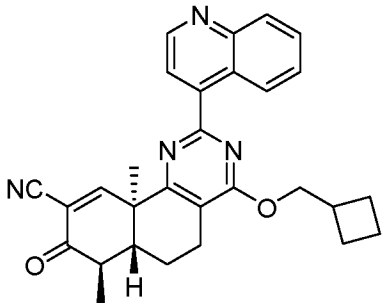
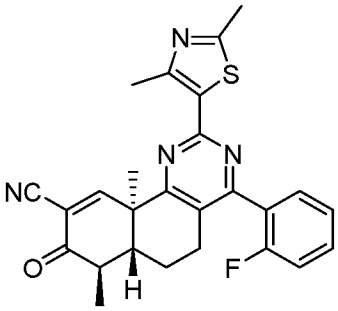
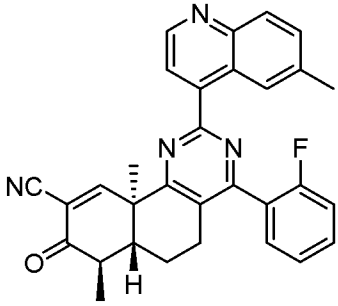
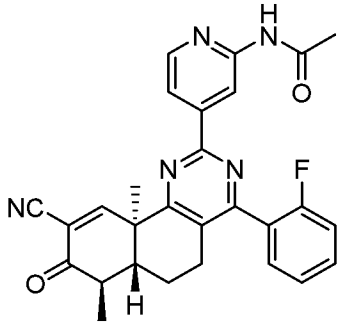
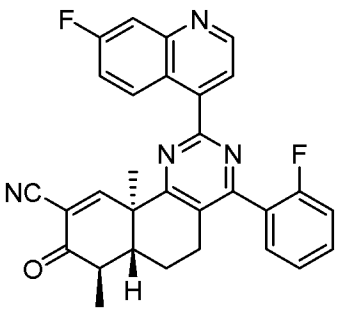
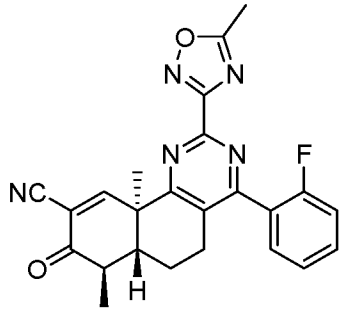
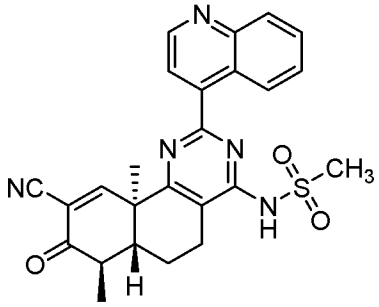
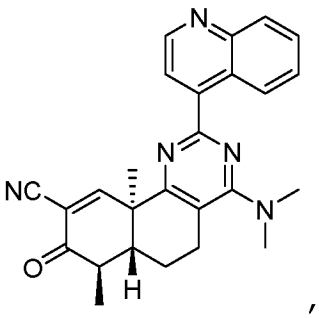
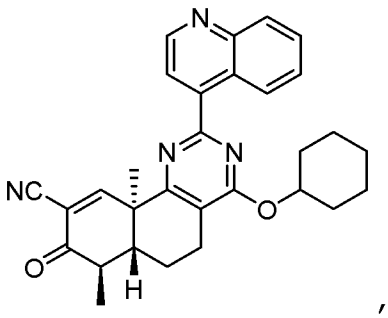
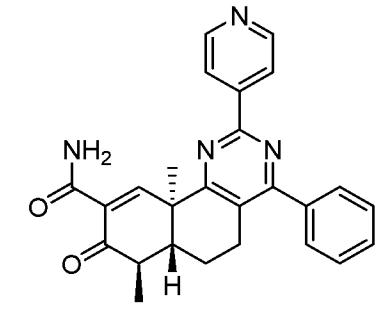
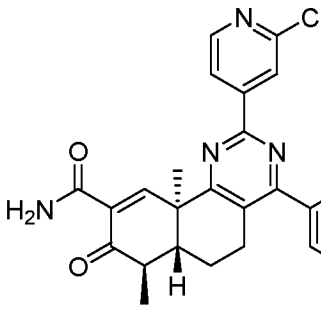
,

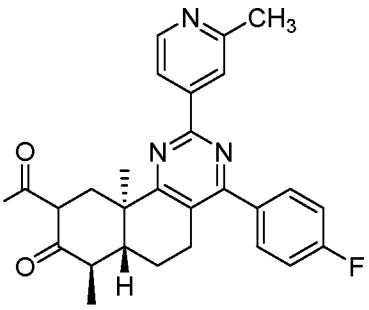

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

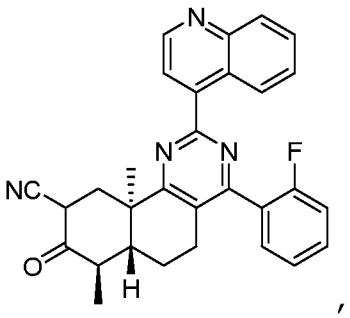
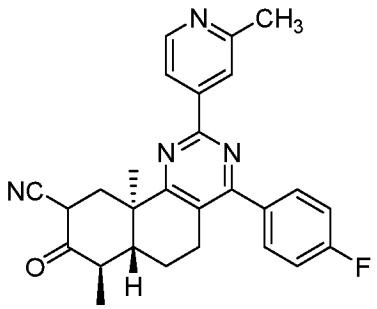
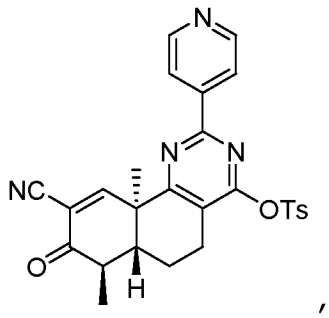
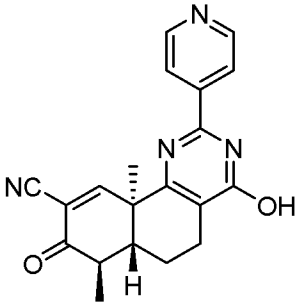
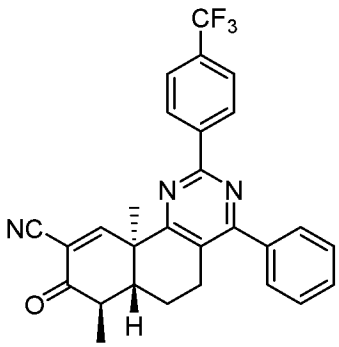
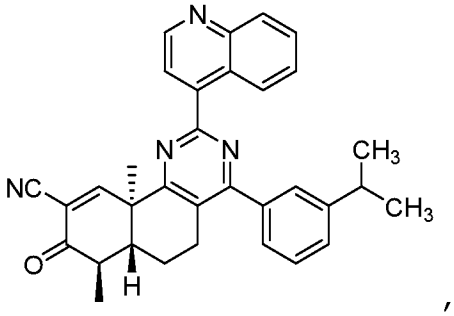
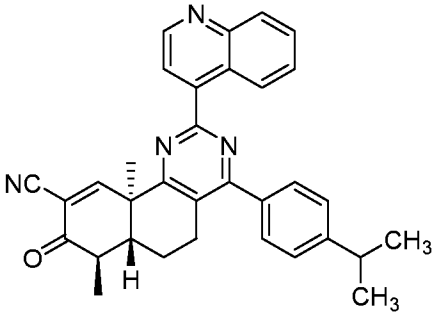
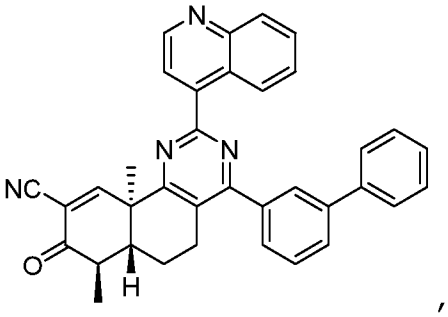
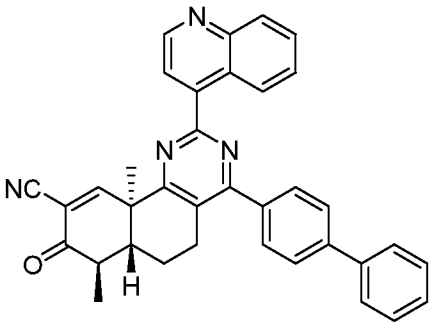
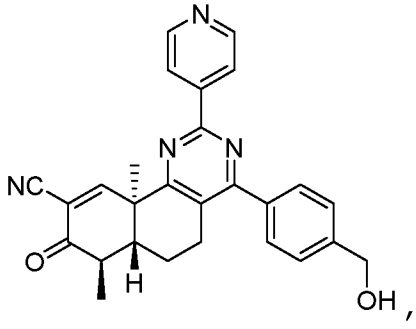
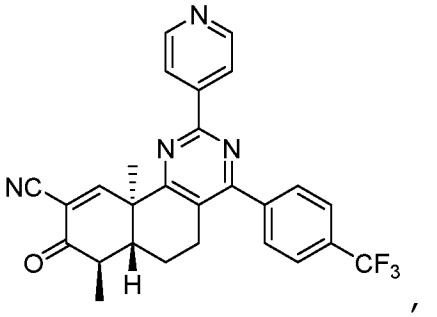
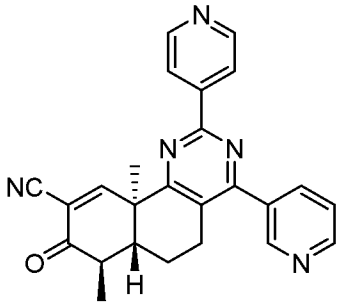
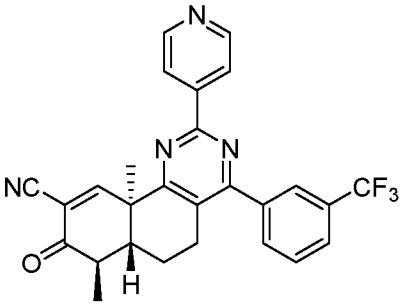
,

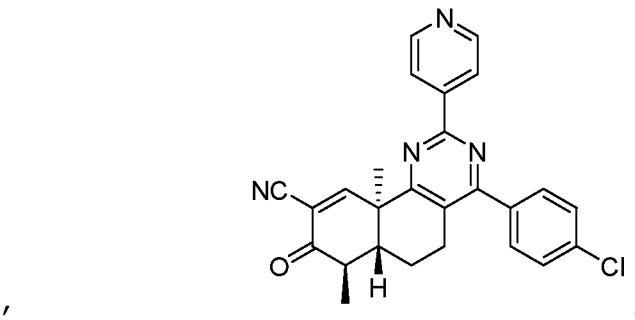

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

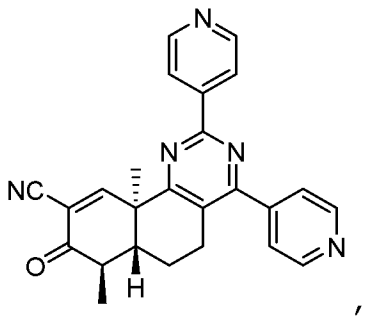
,

,

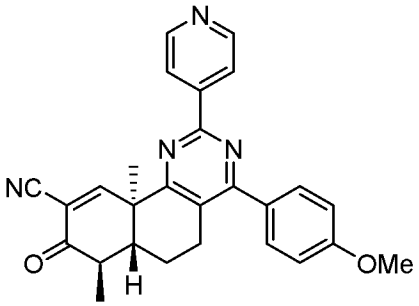
,

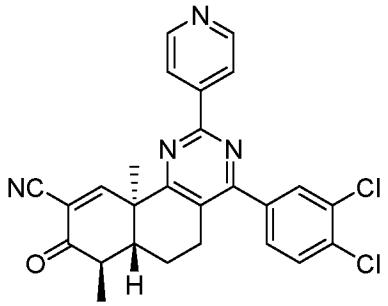
,

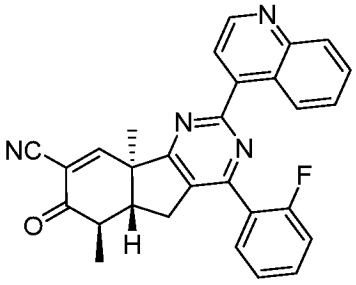














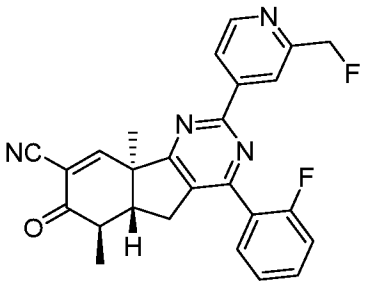

N
N
N
NC
O
H
Cl
,

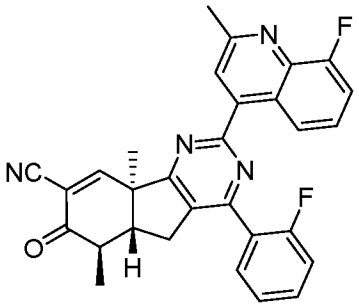

N
N
N
NC
O
H
N
,

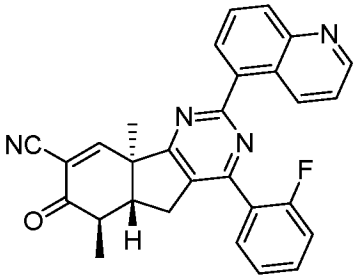

N
N
N
NC
O
H
OMe
,

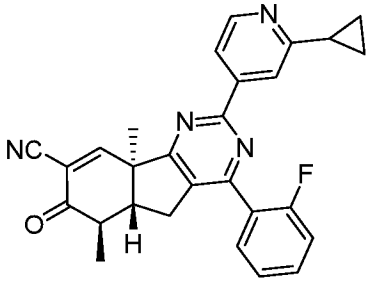

N
N
N
NC
O
H
Cl
Cl
,

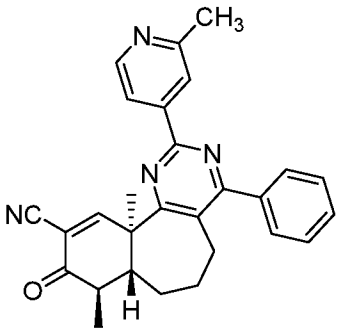

N
N
N
NC
O
H
F
,

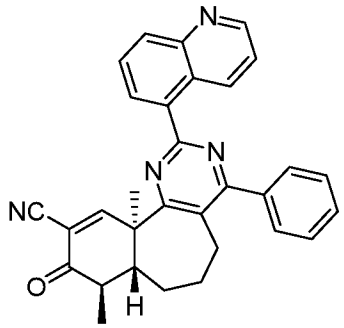

N
F
N
N
NC
O
H
F
,

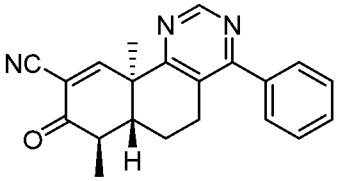

F
N
N
N
NC
O
H
F
,

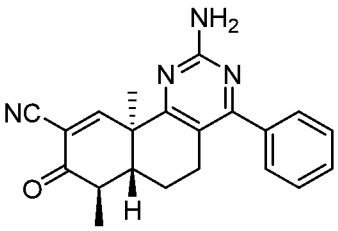

N
N
N
NC
O
H
F
,

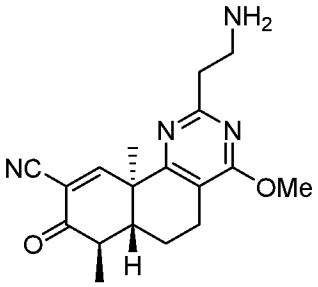

N
N
N
NC
O
H
F
,

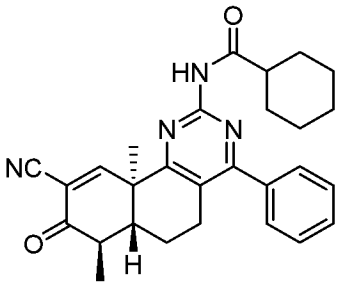

CH3
N
N
N
NC
O
H
,


N
N
N
NC
O
H
,


N
N
NC
O
H
,


NH2
N
N
NC
O
H
,

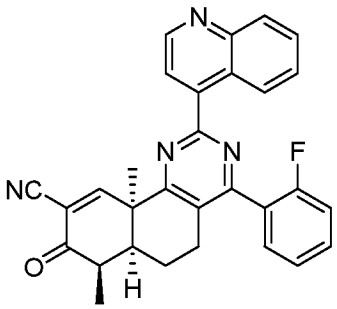

NH2
N
N
NC
OMe
O
H
ИЛИ



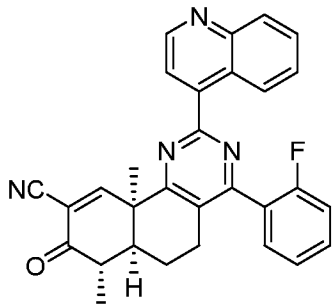
,

или его фармацевтически приемлемая соль.

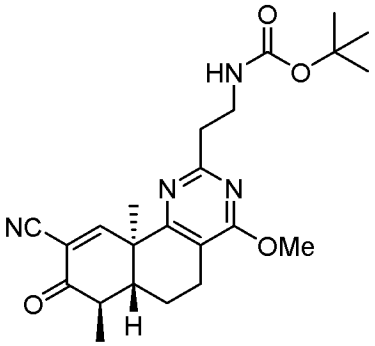
149. Соединение формулы:



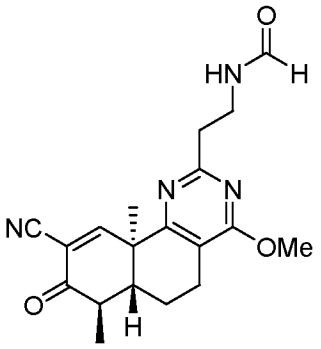
,



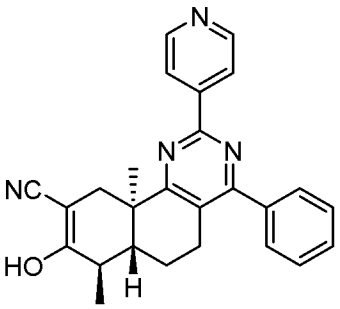
,



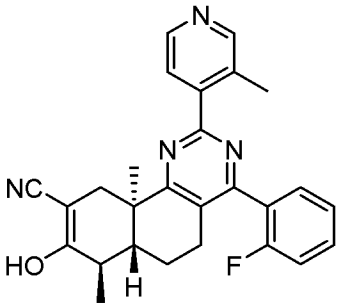
,



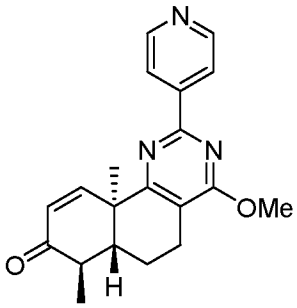
,



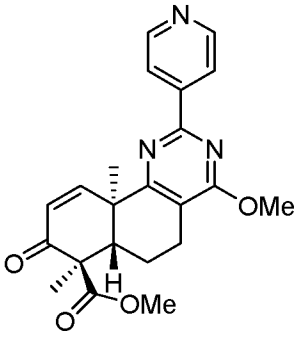
,



,



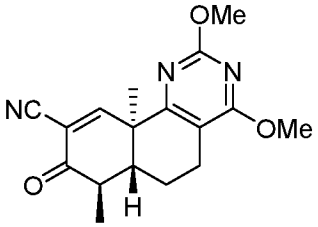
или



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

150. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

151. Соединение, далее определенное как:

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-2,4-диметокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-фторпиридин-4-ил)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-3-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-иламино)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(6H)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

трет-бутил-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)этил)карбамат;

N-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)этил)формамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-аминоэтил)-9-циано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(6H)-он;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-8-гидрокси-7,10a-диметил-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,10,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-7,9b-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-гидрокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфонат;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-дифенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-(гидроксиметил)фенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-циклогексил-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4-(п-толил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-хлорфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*))-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-ди(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-метоксифенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,4-дихлорфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-

оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-2-амино-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-((6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-4-бензил-7,10а-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10а-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10а-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,8,10а-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10а-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10а-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-4-изопрогорокси-7,10а-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6а,7,10а-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-4-изопропил-7,10а-диметил-2-(хинолин-4-ил)-5,6а,7,10а-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-7,10а-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

трет-бутил-4-((6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат;

4-((6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ий хлорид;

(6а*R*,7*R*,10а*S*)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

трет-бутил-5-((6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6а,7,8,10а-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилат;

5-((6а*R*,7*R*,10а*S*)-9-циано-7,10а-диметил-8-оксо-4-фенил-

5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ий хлорид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-4-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2,4-дифторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-8-гидрокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,10,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(3-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-6-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-

2-ил)ацетамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-8-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-фенилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(8-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(1-метил-*1H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-1-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(7-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридазин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,7-дигидро-*5H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2,4-бис(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-5-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-

гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(6-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,8-дифторхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-морфолино-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклопропил-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклобутилметокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклогексилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)метансульфонамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(диметиламино)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

N-бензил-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)-*N*-метилбензамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(фуран-2-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-

(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(бензофуран-2-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(5-метилфуран-2-ил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-4-(тиазол-2-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хиназолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-

гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-формилхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)хинолин-2-ил)метилацетат;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-2-(2-метилхинолин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(циклопентилокси)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-(фторметил)хинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-2-(2-изопропилхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-7-этил-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(8-фторхинолин-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,8,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(7-фторхинолин-4-

ил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-2-(изохинолин-4-ил)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-7,9b-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,9b-триметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагидрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-*h*]хиназолин-8a(*5H*)-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-метокси-7,10a-диметил-2-(пиридин-4-ил)-5,6a,7,10a-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-8(*6H*)-он;

метил-(6aS,7R,10aR)-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-7-карбоксилат;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-(3-гидроксипропил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(пирролидин-1-ил)-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(6-

фенилпиридин-3-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(6-(2-(метилсульфонил)этил)пиридин-3-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-((метилсульфонил)метил)пиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-(2-(метилсульфонил)этил)пиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7-аллил-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-фенил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-фенил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропановая кислота;

этил-3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропаноат;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-*N*,*N*-диметилпропанамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(2-(этилсульфонил)этил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-((этилсульфонил)метил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-

гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,10a*R*)-7-(циклопропилметил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-метил-8-оксо-7-пропил-2-(хинолин-5-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-изопропилфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-изопропилфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-бифенил]-4-ил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-10a-изопентил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-10a-изопентил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-7-(2-метилаллил)-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-8-оксо-7,10a-дипропил-5,6,6a,7,8,10a-

гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7-метил-8-оксо-10a-пропил-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-5-ил)-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагидро-5*H*-индено[1,2-*d*]пиримидин-8-карбонитрил;

(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хинолин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид;

N-(2-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-циано-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(3-фенилпиридин-4-ил)-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3-циклопропилпиридин-4-ил)-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-7-этил-4-(2-фторфенил)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-9-оксо-4-фенил-6,7,7a,8,9,11a-гексагидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-10-карбонитрил;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-диметил-9-оксо-4-фенил-2-(хинолин-5-ил)-6,7,7a,8,9,11a-гексагидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-10-карбонитрил;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбоксамид; и

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-фторфенил)-7,10a-диметил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[*h*]хиназолин-9-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

152. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(A) соединение по любому из пп. 1-151; и

(B) вспомогательное вещество.

153. Фармацевтическая композиция по п. 152, отличающаяся тем, что составлена для введения: перорально, интрадипозально, внутриартериально, интраартикулярно, внутричерепно, внутрикожно, внутрилезионно, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутриперикардиально, внутрибрюшинно, внутриплеврально, интрапростатически, интраректально, интратекально, интратрахеально, интратуморально, интраумбилически, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, на слизистую оболочку, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, через катетер, посредством промывания, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки или посредством локальной перфузии.

154. Фармацевтическая композиция по п. 153, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для перорального применения.

155. Фармацевтическая композиция по п. 153, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для введения посредством инъекции.

156. Фармацевтическая композиция по п. 155, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для внутриартериального введения, внутримышечного введения, внутрибрюшинного введения или внутривенного введения.

157. Фармацевтическая композиция по п. 153, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного введения.

158. Фармацевтическая композиция по п. 157, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного применения на кожу или в глаз.

159. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 152–158, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена в виде единичной дозы.

160. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из пп. 1–159.

161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что пациент представляет собой млекопитающее.

162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что пациент представляет собой человека.

163. Способ по любому из пп. 160–162, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с повышенной выработкой цитокина IL-17.

164. Способ по любому из пп. 160–163, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с дисрегуляцией ангиогенеза.

165. Способ по любому из пп. 160–164, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, отторжение органа, астму, онкологическое заболевание, неврологическое расстройство, психическое расстройство, психоневрологическое расстройство, синдром хронической боли, воспалительные процессы, поражение сетчатки или сердечно-сосудистое заболевание.

166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой онкологическое заболевание.

167. Способ по п. 165, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, рассеянный склероз, склеродермию, ревматоидный артрит, волчанку, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, витилиго,

увеит, сухой глазной синдром, системный склероз, диабет типа 1, миастению гравис и воспалительное заболевания кишечника.

168. Способ по п. 165, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой васкулит, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, сердечную недостаточность, легочную гипертензию или инсульт.

169. Способ по п. 165, отличающийся тем, что неврологическим расстройством является эпилепсия, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, синдром Гийена–Барре или другое неврологическое расстройство, включающее дисрегуляцию передачи воспалительных сигналов или окислительный стресс.

170. Способ по п. 169, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Хантингтона.

171. Способ по п. 165, отличающийся тем, что воспалительное состояние представляет собой панкреатит, гепатит, легочный фиброз, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, дерматит, гастрит, эзофагит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, истощение мышц или остеоартроз.

172. Способ по п. 165, отличающийся тем, что синдром хронической боли представляет собой фибромиалгию или невропатическую боль.

173. Способ по п. 165, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой тяжелую воспалительную реакцию на патоген.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что тяжелая воспалительная реакция на патоген обусловлена энцефалитом, менингитом, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* или *Leishmania spp.*

175. Способ по п. 165, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой ожирение или состояние, связанное с ожирением

176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что состояние, связанное с ожирением, представляет собой резистентность к инсулину или ожирение печени.

177. Способ по п. 165, отличающийся тем, что поражение сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна или другое расстройство сетчатки.

178. Способ по п. 160, отличающийся тем, что заболевание

или расстройство связано с воспалением.

179. Способ по п. 178, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой ожирение, диабет 2 типа или осложнение диабета типа 1 или типа 2.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что осложнение диабета типа 1 или типа 2 представляет собой невропатию, снижение функции почек или хроническое заболевание почек, ретинопатию, диабетические язвы или сердечно-сосудистые заболевания.

181. Способ по п. 178, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой хроническое заболевание почек.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек является наследственным.

183. Способ по п. 181, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек происходит из-за ненаследственной причины.

184. Способ по любому из пп. 160-174, включающий однократное введение соединения.

185. Способ по любому из пп. 160-174, включающий введение соединения два или более раз.

По доверенности