

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038328

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.10

(51) Int. Cl. C07D 235/02 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791814

(22) Дата подачи заявки
2016.02.12

(54) ИМИДАЗОЛИЛЬНЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНОНЫ КАК АНТИОКСИДАНТНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

(31) 62/115,247

(56) WO-A2-2012083306

(32) 2015.02.12

(33) US

(43) 2017.12.29

(86) PCT/US2016/017769

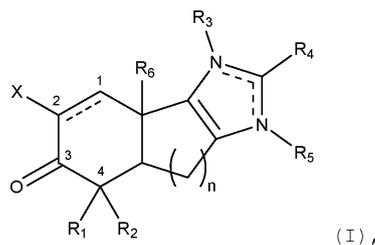
(87) WO 2016/130927 2016.08.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Цзян Синь, Капрат Брэдли Вилльям,
Ли Читасэ, Болтон Гари, Бендер
Кристофер Ф., Висник Мелезэн (US)

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

(57) В документе описаны соединения формулы



где переменные определены в настоящем документе. Также представлены их фармацевтические композиции. В некоторых аспектах соединения и композиции, представленные в настоящем документе, могут быть использованы в качестве антиоксидантных модуляторов воспаления. В некоторых аспектах настоящего описания представлены способы, в которых соединения и композиции, описанные в настоящем документе, используют для лечения заболеваний и расстройств, связанных с воспалением и раком.

B1

038328

038328

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным № 62/115247, поданной 12 февраля 2015 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение, в целом, относится к области биологии и медицины. Более конкретно, оно касается соединений, композиций и способов лечения и предупреждения заболеваний, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом и воспалением.

Уровень техники

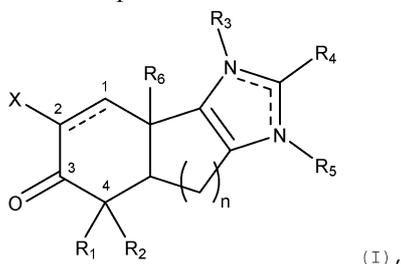
Противовоспалительная и антипролиферативная активность природного тритерпеноида, олеаноловой кислоты, улучшена химическими модификациями. Например, разработана 2-циано-3,12-диоксоолеана-1,9(11)-диен-28-овая кислота (CDDO) и родственные соединения (Honda et al., 1997; Honda et al., 1998; Honda et al., 1999; Honda et al., 2000a; Honda et al., 2000b; Honda, et al., 2002; Suh et al. 1998; Suh et al., 1999; Place et al., 2003; Liby et al., 2005). Было показано также, что соединения, полученные из олеаноловой кислоты, влияют на функцию множества белковых мишеней и, таким образом, модулируют активность некоторых важных клеточных сигнальных путей, связанных с окислительным стрессом, регулированием клеточного цикла и воспалением. См., например, Dinkova-Kostova et al., 2005; Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008; Liby et al., 2007a и патенты США №№ 8129429, 7915402, 8124799, 7943778 и WO 2013/163344. Метилловый эфир, бардоксолон-метил (CDDO-Me), был исследован в качестве лекарственного средства для лечения диабетической нефропатии, хронической болезни почек и рака (Pergola, et al., 2011; Hong, et al., 2012). В настоящее время бардоксолон-метил исследуют для лечения легочной артериальной гипертензии (WO 2015/027206). Разработаны другие аналоги CDDO, которые исследованы для других показаний при лечении заболеваний или расстройств, связанных с воспалением или клеточной пролиферацией (WO 2013/163344 и Reisman, et al., 2014).

Несмотря на такие перспективные свойства, производные олеаноловой кислоты зависят от природных продуктов-предшественников. Применение других, в том числе более простых или менее дорогостоящих исходных материалов, может минимизировать риски, связанные с цепочкой поставок, включая возможную утрату доступности вследствие неблагоприятных погодных условий, заболеваний и других природных факторов. Предыдущие попытки синтеза включали получение класса соединений, известных как трициклические бис-еноны (ТВЕ) (Honda, et al., 2003; Favalaro, et al., 2002; WO 2008/064133; Honda, et al., 2011). Указанные ТВЕ соединения содержат две циано-еноновые структуры, по одной в каждом из колец А и С. Позже были разработаны трициклические соединения с пиразолильными или пиримидиными группами (WO 2012/083306). Дополнительная разработка новых соединений продолжает быть востребованной, поскольку профили биологической активности известных антиоксидантных соединений, модулирующих воспаление, варьируются, и поскольку такими соединениями можно лечить или предупреждать широкий ряд возможных заболеваний и расстройств, а также по соображениям, связанным с производственными вопросами и цепочкой поставок.

Сущность изобретения

В настоящем описании представлены новые соединения, включая имидазолильные трициклические еноны с противовоспалительными и/или антиоксидантными свойствами, их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения.

В одном аспекте настоящего описания представлены соединения формулы



где атомы, обозначенные 1 и 2, соединены одинарной связью, двойной связью или эпоксирированной двойной связью;

n равно 1 или 2;

X представляет собой -CN, -CF₃ или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -OH, -NH₂, алкокси_(C≤6), алкиламино_(C≤6), диалкиламино_(C≤6) или -NHS(O)₂-алкил_(C1-4);

R₁ и R₂, каждый независимо, представляет собой водород, гидроксильный, галоген или амино; или алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или

R₁ и R₂ вместе представляют собой алкандиил_(C≤12), алкендиил_(C≤12), алкоксидиил_(C≤12), алкиламино-

диил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

R₃ отсутствует, представляет собой водород; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп, при условии, что R₃ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

R₄ представляет собой водород, гидроксид, амино, галоген или циано; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или -алкандиил_(C≤6)-Y₁, где Y₁ представляет собой гидроксид, амино, галоген или циано; или ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию указанных групп; и

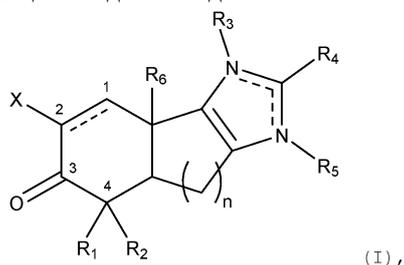
R₅ отсутствует, представляет собой водород, гидроксид или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; при условии, что R₅ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

алкандиил_(C≤6)-Y₂; -арендиил_(C≤8)-Y₃; или -арендиил_(C≤8)-алкандиил_(C≤6)-Y₄, где Y₂, Y₃ и Y₄, каждый независимо, представляют собой гидроксид, амино, галоген, циано или алкил_(C≤12), арил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

R₆ представляет собой алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации соединение дополнительно определено формулой



где атомы, обозначенные 1 и 2, соединены одинарной связью, двойной связью или эпоксицированной двойной связью;

n равно 1 или 2;

X представляет собой -CN, -CF₃ или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -OH, -NH₂, алкокси_(C≤6), алкиламино_(C≤6), диалкиламино_(C≤6) или -NHS(O)₂-алкил_(C1-4);

R₁ и R₂, каждый независимо, представляет собой водород, гидроксид, галоген или амино; или алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или

R₁ и R₂ вместе представляют собой алкандиил_(C≤12), алкенидиил_(C≤12), алкоксидиил_(C≤12), алкиламинодиил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

R₃ отсутствует, представляет собой водород; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп, при условии, что R₃ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

R₄ представляет собой водород, гидроксид, амино, галоген или циано; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или

-алкандиил_(C≤6)-Y₁, где Y₁ представляет собой гидроксид, амино, галоген или циано; или ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалки-

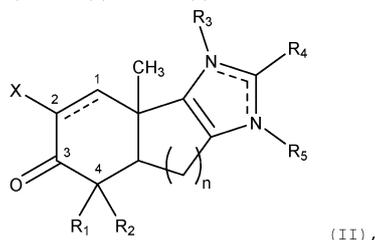
ламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию указанных групп; и

R₅ отсутствует, представляет собой водород, гидроксид или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; при условии, что R₅ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи; алкандиил_(C≤6)-Y₂; -арендиил_(C≤8)-Y₃; или -арендиил_(C≤8)-алкандиил_(C≤6)-Y₄, где Y₂, Y₃ и Y₄, каждый независимо, представляют собой: гидроксид, амин, галоген, циано или алкил_(C≤12), арил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

R₆ представляет собой алкил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определено формулой



где атомы, обозначенные 1 и 2, соединены одинарной связью, двойной связью или эпоксидированной двойной связью;

n равно 1 или 2;

X представляет собой -CN, -CF₃ или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -OH, -NH₂, алкокси_(C≤6), алкиламино_(C≤6), диалкиламино_(C≤6) или -NHS(O)₂-алкил_(C1-4);

R₁ и R₂, каждый независимо, представляет собой водород, гидроксид, галоген или амин; или алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

или R₁ и R₂ вместе представляют собой алкандиил_(C≤12), алкенидиил_(C≤12), алкоксидиил_(C≤12), алкил аминодиил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

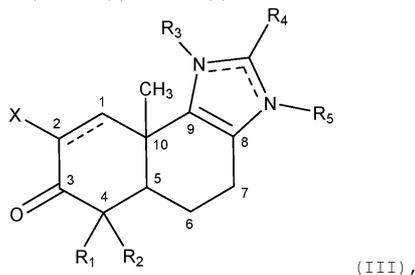
R₃ отсутствует, представляет собой водород; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп, при условии, что R₃ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

R₄ представляет собой водород, гидроксид, амин, галоген или циано; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или -алкандиил_(C≤6)-Y₁, где Y₁ представляет собой гидроксид, амин, галоген или циано; или ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию указанных групп; и

R₅ отсутствует, представляет собой водород, гидроксид или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; при условии, что R₅ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи; алкандиил_(C≤6)-Y₂; -арендиил_(C≤8)-Y₃; или -арендиил_(C≤8)-алкандиил_(C≤6)-Y₄, где Y₂, Y₃ и Y₄, каждый независимо, представляют собой гидроксид, амин, галоген, циано или алкил_(C≤12), арил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определено формулой



где X представляет собой -CN, -CF₃ или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -OH, -NH₂, алкокси_(C≤6), алкиламино_(C≤6), диалкиламино_(C≤6) или -NHS(O)₂-алкил_(C14);

R₁ и R₂, каждый независимо, представляет собой водород, гидроксиль, галоген или амино; или алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или

R₁ и R₂ вместе представляют собой алкандиил_(C≤12), алкендиил_(C≤12), алкоксидиил_(C≤12), алкиламинодиил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

R₃ отсутствует, представляет собой водород; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп, при условии, что R₃ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

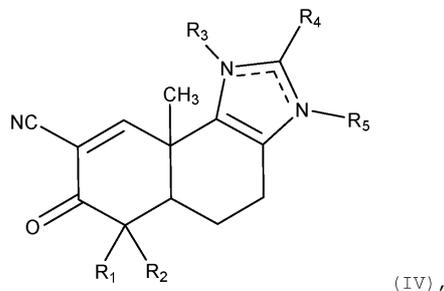
R₄ представляет собой водород, гидроксиль, амино, галоген или циано; или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или -алкандиил_(C≤6)-Y₁, где Y₁ представляет собой гидроксиль, амино, галоген или циано; или ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию указанных групп; и

R₅ отсутствует, представляет собой водород, гидроксиль или алкил_(C≤12), циклоалкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; при условии, что R₅ отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи;

алкандиил_(C≤6)-Y₂; -арендиил_(C≤8)-Y₃; или -арендиил_(C≤8)-алкандиил_(C≤6)-Y₄, где Y₂, Y₃ и Y₄, каждый независимо, представляют собой гидроксиль, амино, галоген, циано или алкил_(C≤12), арил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определено формулой



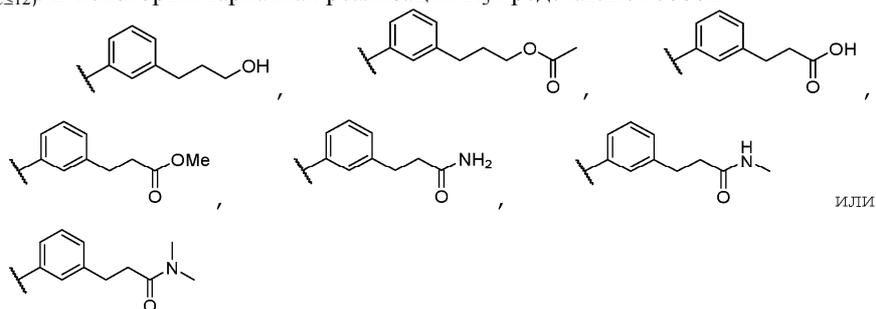
где R₁ и R₂, каждый независимо, представляют собой водород, гидроксиль, галоген или амино; или алкил_(C≤12), алкенил_(C≤12), алкинил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), гетероциклоалкил_(C≤12), ацил_(C≤12), алкокси_(C≤12), арилокси_(C≤12), аралкокси_(C≤12), гетероарилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤12), алкиламино_(C≤12), диалкиламино_(C≤12), ариламино_(C≤12), аралкиламино_(C≤12), гетероариламино_(C≤12), амидо_(C≤12) или замещенную версию любых из указанных групп; или

R₁ и R₂ вместе представляют собой алкандиил_(C≤12), алкендиил_(C≤12), алкоксидиил_(C≤12), алкиламино-

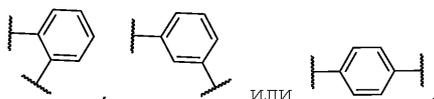
представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R_2 представляет собой водород. В других вариантах реализации R_2 представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации изобретения R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R_3 отсутствует. В некоторых вариантах реализации R_3 отсутствует, 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 $_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$, ацил $_{(C\leq 12)}$ или замещенную версию любых из указанных групп, при условии, что R_3 отсутствует, если атом, с которым он связан, образует часть двойной связи.

В некоторых вариантах реализации изобретения R_4 представляет собой водород, гидроксигруппы, амино, галоген или циано; или алкил $_{(C\leq 12)}$, циклоалкил $_{(C\leq 12)}$, арил $_{(C\leq 12)}$, гетероарил $_{(C\leq 12)}$, ацил $_{(C\leq 12)}$, амидо $_{(C\leq 12)}$ или замещенную версию любых из указанных групп; или -алкандиил $_{(C\leq 6)}$ - Y_1 , где Y_1 представляет собой гидроксигруппы, амино, галоген или циано; или ацил $_{(C\leq 12)}$, алкокси $_{(C\leq 12)}$, аралкокси $_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 12)}$, амидо $_{(C\leq 12)}$ или замещенную версию указанных групп. В некоторых вариантах реализации изобретения R_4 представляет собой циано. В других вариантах реализации R_4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой бром. В других вариантах реализации R_4 представляет собой замещенный ацил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой -C(O)NH₂. В других вариантах реализации R_4 представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации изобретения R_4 представляет собой метил. В других вариантах реализации R_4 представляет собой замещенный алкил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой 2-гидроксиэтил. В других вариантах реализации R_4 представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой фенил или 2-метилфенил. В других вариантах реализации R_4 представляет собой гетероарил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой 4-пиридил или 4-(1-метил)пиразолил. В других вариантах реализации R_4 представляет собой -алкандиил $_{(C\leq 6)}$ - Y_1 . В некоторых вариантах реализации алкандиил $_{(C\leq 6)}$ представляет собой -CH₂CH₂-. В некоторых вариантах реализации Y_1 представляет собой гидроксигруппы или аралкокси $_{(C\leq 12)}$. В других вариантах реализации Y_1 представляет собой -OCH₂C₆H₅.

В некоторых вариантах реализации изобретения R_5 представляет собой водород или алкил $_{(C\leq 12)}$, циклоалкил $_{(C\leq 12)}$, арил $_{(C\leq 12)}$, аралкил $_{(C\leq 12)}$, гетероарил $_{(C\leq 12)}$, ацил $_{(C\leq 12)}$ или замещенную версию любых из указанных групп; -алкандиил $_{(C\leq 6)}$ - Y_2 ; -арендиил $_{(C\leq 8)}$ - Y_3 ; или -арендиил $_{(C\leq 8)}$ -алкандиил $_{(C\leq 6)}$ - Y_4 , где Y_2 , Y_3 и Y_4 , каждый независимо, представляют собой гидроксигруппы, амино, галоген, циано или ацил $_{(C\leq 12)}$, алкокси $_{(C\leq 12)}$, арилокси $_{(C\leq 12)}$, аралкокси $_{(C\leq 12)}$, алкиламино $_{(C\leq 12)}$, диалкиламино $_{(C\leq 12)}$, амидо $_{(C\leq 12)}$ или замещенную версию любых из указанных групп. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой водород. В других вариантах реализации R_5 представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой -CH₂CH₂CH₂OCH₃. В других вариантах реализации R_5 представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой фенил, 2-метилфенил, 1,1'-бифенил-4-ил или 1,1'-бифенил-4-ил. В других вариантах реализации R_5 представляет собой замещенный арил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой



В других вариантах реализации R_5 представляет собой гетероарил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой 4-(1-метил)пиразолил или 5-(2 метил)тетразолил. В других вариантах реализации R_5 представляет собой -алкандиил $_{(C\leq 6)}$ - Y_2 . В некоторых вариантах реализации алкандиил $_{(C\leq 6)}$ представляет собой -CH₂CH₂CH₂-. В некоторых вариантах реализации Y_2 представляет собой метокси. В других вариантах реализации R_5 представляет собой -арендиил $_{(C\leq 8)}$ - Y_3 . В некоторых вариантах реализации арендиил $_{(C\leq 8)}$ представляет собой

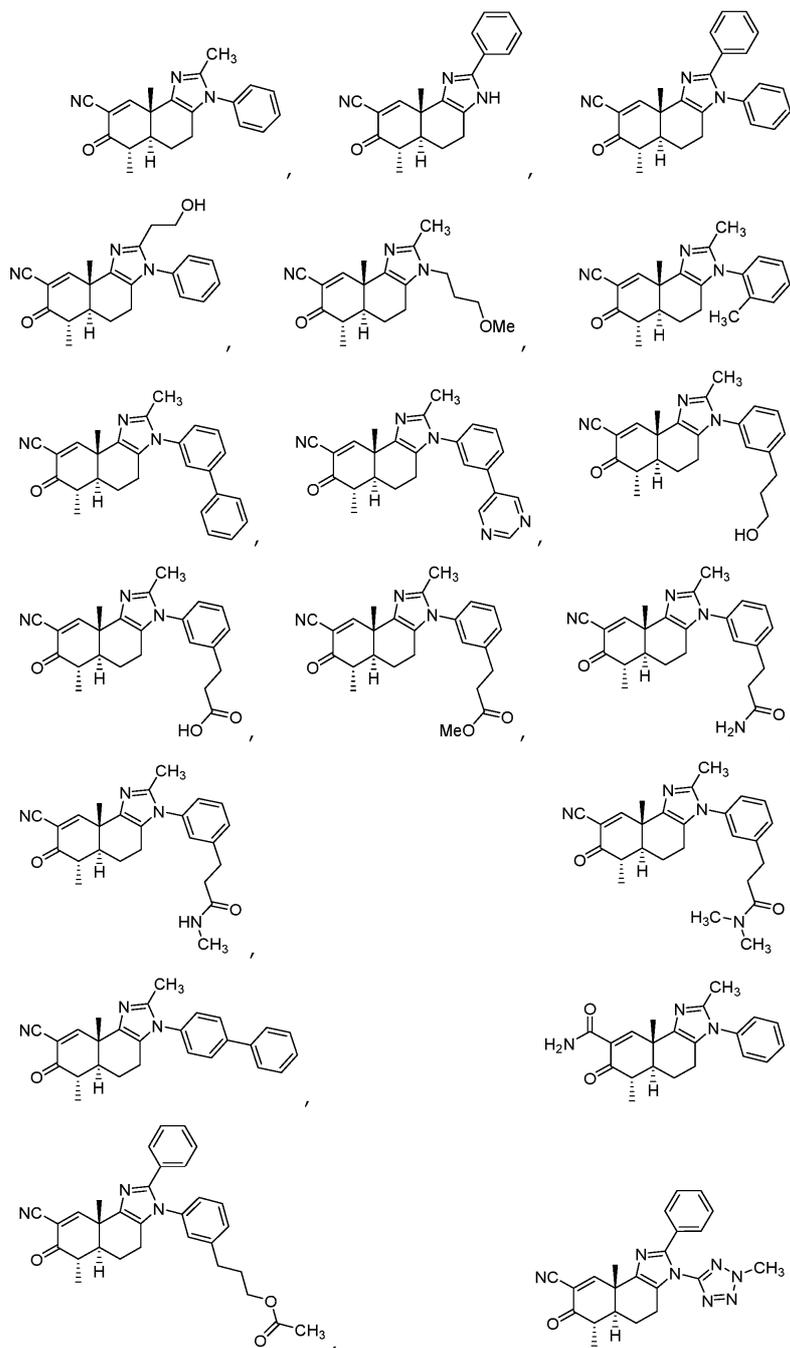


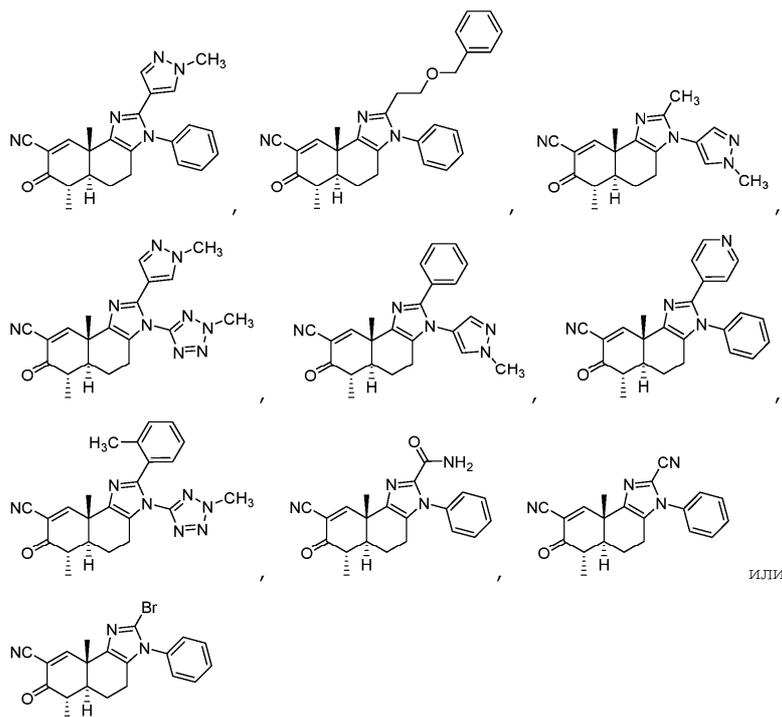
В некоторых вариантах реализации изобретения Y_3 представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$, арил $_{(C\leq 12)}$, гетероарил $_{(C\leq 12)}$ или их замещенную версию. В некоторых вариантах реализации Y_3 представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$ или замещенный алкил $_{(C\leq 12)}$. В других вариантах реализации Y_3 представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$. В некоторых вариантах реализации Y_3 представляет собой фенил. В других вариантах реализации Y_3 пред-

ставляет собой гетероарил_(C≤12). В некоторых вариантах реализации Y₃ представляет собой 5-пиримидинил или 4-(1-метил)пиразолил. В других вариантах реализации R₅ представляет собой -арендиил_(C≤8)-алкандиил_(C≤6)-Y₄. В некоторых вариантах реализации алкандиил_(C≤6) представляет собой -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. В некоторых вариантах реализации Y₄ представляет собой -ОН. В других вариантах реализации Y₄ представляет собой ацил_(C≤12), ацилокси_(C≤12), замещенный ацил_(C≤12) или замещенный ацилокси_(C≤12). В некоторых вариантах реализации Y₄ представляет собой -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или -CO₂CH₃.

В некоторых вариантах реализации изобретения R₆ представляет собой алкил_(C≤12) или замещенный алкил_(C≤12). В некоторых вариантах реализации изобретения R₆ представляет собой метил. В других вариантах реализации R₆ представляет собой арил_(C≤12) или замещенный арил_(C≤12). В некоторых вариантах реализации атом углерода, обозначенный 4, находится в S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации атом углерода, обозначенный 5, находится в S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации атом углерода, обозначенный 10, находится в R-конфигурации.

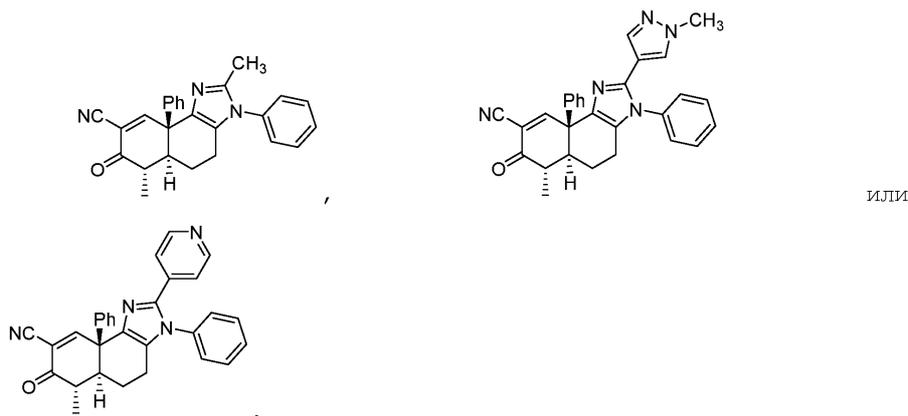
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение дополнительно определено следующим образом:





ИЛИ

или фармацевтически приемлемая соль любой из указанных формул.
 В дополнительных вариантах реализации соединения дополнительно определено следующим образом:



ИЛИ

или фармацевтически приемлемая соль любой из указанных формул.

В другом аспекте настоящего описания представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

- соединение согласно настоящему описанию и
- вспомогательное вещество.

В другом аспекте настоящего описания представлен способ лечения заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения пациентом является человек, примат, лошадь, корова, овца, коза, морская свинка, собака, кошка, крыса или мышь. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство связано с воспалением. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство характеризуется сверхэкспрессией генов iNOS у пациента. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство характеризуется сверхэкспрессией генов COX-2 у пациента.

В другом аспекте настоящего описания представлен способ ингибирования выработки оксида азота, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, количества соединения или композиции согласно настоящему описанию, эффективного для ингибирования выработки оксида азота, вызванной IFN- γ , в одной или более клетках пациента.

Другие задачи, отличительные признаки и преимущества настоящего описания станут понятны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, указывающие на конкретные варианты реализации изобретения, представлены лишь для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах общей идеи и границ объема на-

стоящего изобретения станут понятны специалистам в данной области техники из представленного подробного описания. Следует отметить, что приписывание конкретного соединения только лишь к одной конкретной общей формуле не следует толковать как невозможность его принадлежности к другой общей формуле.

Описание иллюстративных вариантов реализации

В настоящем документе описаны новые соединения и композиции с антиоксидантными и/или противовоспалительными свойствами, способы их получения и способы их применения, включая применение для лечения и/или предупреждения заболевания.

I. Соединения и способы синтеза.

Соединения, представленные в настоящем описании, изображены, например, выше в разделе "Сущность изобретения" и в представленной ниже формуле изобретения. Они могут быть получены с применением способов синтеза, описанных в разделе "Примеры". Указанные способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с применением принципов и методик органической химии, используемых специалистами в данной области техники. Такие принципы и методики описаны, например, в публикации March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013), которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, способы синтеза могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, полупромышленного или крупномасштабного производства, периодического или непрерывного производства, с применением принципов и методик химической технологии, используемых специалистами в данной области техники. Такие принципы и методики описаны, например, в публикации *Practical Process Research & Development* (2012), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, предусмотрены все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана определенная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах реализации получают отдельный диастереомер. Хиральные центры соединений согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию.

Химические формулы, используемые для иллюстрации соединений согласно настоящему изобретению, обычно демонстрируют только один из нескольких возможных различных таутомеров. Например, многие типы кетонных групп, как известно, существуют в равновесии с соответствующими енольными группами. Подобным образом, многие типы иминных групп существуют в равновесии с енаминными группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от того, какой из них преобладает, предусмотрены все таутомеры данной химической формулы.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут иметь преимущество, которое заключается в том, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, действующими в течение более продолжительного времени, более эффективными, вызывающими меньшее количество побочных эффектов, более легко абсорбирующимися и/или обладающими лучшим фармакокинетическим профилем (например, обладающими более высокой пероральной биодоступностью и/или более низким клиренсом), чем соединения, известные из уровня техники, и/или могут обладать другими полезными фармакологическими, физическими или физическими свойствами независимо от их применения для лечения показаний, указанных в настоящем документе, или иного применения.

Кроме того, предусмотрено, что атомы, составляющие соединения согласно настоящему изобретению, включают все изотопные формы таких атомов. В данном контексте изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в форме пролекарства. Поскольку известно, что пролекарства усиливают многие желательные свойства фармацевтических средств (например, растворимость, биодоступность, технологичность и т.д.), то соединения, используемые в некоторых способах согласно настоящему изобретению, при необходимости могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, используемых в настоящем изобретении, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что указанные модификации расщепляются обычными приемами или *in vivo* до исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, амино или карбоксигруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства субъекту расщепляется с образованием гидрокси, амино или карбоновой кислоты соответственно.

Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой солевой формы соединения, представленного в настоящем документе, не является принципиальным, при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемле-

мых солей и способов их получения и применения представлены в книге Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Следует понимать, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они взаимодействуют или из которых они осаждены или кристаллизованы. Указанные комплексы известны как "сольваты". Если растворителем является вода, то комплекс известен как "гидрат". Также следует понимать, что многие органические соединения могут существовать более чем в одной твердой форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы соединений, представленных в настоящем документе, включая любые их сольваты, входят в границы объема настоящего изобретения.

II. Заболевания, связанные с воспалением и/или окислительным стрессом.

Воспаление представляет собой биологический процесс, который обеспечивает резистентность к инфекционным или паразитическим организмам и заживление поврежденной ткани. Воспаление обычно характеризуется локализованным расширением сосудов, покраснением, припухлостью и болью, привлечением лейкоцитов в очаг инфекции или повреждения, выработкой воспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1, и выработкой реакционноспособных частиц кислорода или азота, таких как пероксид водорода, супероксид или пероксинитрит. На поздних стадиях воспаления может происходить восстановление ткани, ангиогенез и образование рубца (фиброз) как часть процесса заживления раны. В нормальных условиях воспалительная реакция является регулируемой и временной, и согласованным образом прекращается после надлежащего устранения инфекции или повреждения. Однако острое воспаление может стать избыточным и опасным для жизни, если нарушены регуляторные механизмы. В альтернативном варианте воспаление может стать хроническим и вызывать кумулятивное повреждение ткани или системные осложнения. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения или предупреждения воспаления или заболеваний, связанных с воспалением. Результаты анализа подавления выработки NO, вызванной IFN- γ , представлены ниже в примере 1.

Многие тяжелые и неустраняемые заболевания людей включают дисрегуляцию воспалительных процессов, в том числе заболевания, такие как рак, атеросклероз и диабет, которые обычно не рассматривают как воспалительные состояния. В случае рака воспалительные процессы связаны с образованием, прогрессированием, метастазом опухоли и резистентностью к терапии. Атеросклероз, долгое время рассматриваемый как расстройство липидного метаболизма, в настоящее время понимают как, главным образом, воспалительное состояние с активированными макрофагами, играющими важную роль в образовании и случайном разрыве атеросклеротических бляшек. Было показано также, что активация воспалительных сигнальных путей играет роль в развитии резистентности к инсулину, а также в повреждении периферических тканей, связанном с диабетической гипергликемией. Избыточная выработка реакционноспособных частиц кислорода и реакционноспособных частиц азота, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит, является характерным признаком воспалительных состояний. Данные о дисрегуляции выработки пероксинитрита получены для широкого ряда заболеваний (Szabo et al., 2007; Schulz et al., 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка, псориаз и рассеянный склероз, включают патологическую и хроническую активацию воспалительных процессов в поврежденных тканях, возникающую в результате дисфункции когнатного распознавания и механизмов реакции в иммунной системе. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, нейрональное повреждение коррелирует с активацией микроглии и повышенными уровнями провоспалительных белков, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS). Хроническая недостаточность органов, такая как почечная недостаточность, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких, тесно связана с наличием хронического окислительного стресса и воспаления, приводящих к развитию фиброза и потенциальной потере функции органа. Окислительный стресс в клетках сосудистого эндотелия, которые выстилают крупные и мелкие кровеносные сосуды, может приводить к эндотелиальной дисфункции и предположительно вносит существенный вклад в развитие системного сердечно-сосудистого заболевания, осложнения диабета, хроническую болезнь почек и другие формы недостаточности органов, а также ряд других возрастных заболеваний, включая дегенеративные заболевания центральной нервной системы и сетчатки.

Многие другие расстройства включают окислительный стресс и воспаление в поврежденных тканях, включая воспалительную болезнь кишечника; воспалительные заболевания кожи; мукозит, связанный с лучевой терапией и химиотерапией; глазные заболевания, такие как увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна и различные формы ретинопатии; недостаточность и отторжение трансплантата; ишемию и реперфузионное повреждение; хроническую боль; дегенеративные состояния костей и суставов, включая остеоартрит и остеопороз; астму и кистозный фиброз; судорожные расстройства; и нейропсихиатрические состояния, включая шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства дефицита внимания, расстройства аутистического спектра и нарушения питания, такие как нервная анорексия. Дисрегуляция воспалительных сигнальных путей предпо-

жительно является основным фактором патологии заболеваний истощения мышечной ткани, включая мышечную дистрофию и различные формы хакексии.

Различные опасные для жизни острые расстройства включают также дисрегулируемую передачу воспалительных сигналов, включая острую недостаточность органов, в том числе поджелудочной железы, почек, печени или легких, инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, инсульт, септический шок, травму, тяжелые ожоги и анафилаксию.

Многие осложнения инфекционных заболеваний включают также дисрегуляцию воспалительных реакций. Хотя воспалительная реакция может обеспечивать уничтожение инвазивных патогенов, избыточная воспалительная реакция также может быть достаточно разрушительной и в некоторых случаях может быть основной причиной повреждения инфицированных тканей. Кроме того, избыточная воспалительная реакция может приводить также к системным осложнениям вследствие сверхвыработки воспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL 1. Предположительно это является фактором летальности вследствие тяжелого гриппа, тяжелого острого респираторного синдрома и сепсиса.

Аберрантная или избыточная экспрессия iNOS или циклооксигеназы-2 (COX 2) участвует в патогенезе многих болезненных процессов. Например, известно, что NO является мощным мутагеном (Tamir and Tannebaum, 1996), и что оксид азота также может активировать COX-2 (Salvemini et al., 1994). Кроме того, имеет место заметное увеличение iNOS в опухолях толстой кишки крыс, вызванное канцерогеном азоксиметаном (Takahashi et al., 1997). Было показано, что группа синтетических тритерпеноидных аналогов олеаноловой кислоты является эффективным ингибитором клеточных воспалительных процессов, таких как индукция под действием IFN- γ индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и COX-2 в макрофагах мышей. См. Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b), и Honda et al. (2002), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, характеризуются способностью ингибировать выработку оксида азота в полученных из макрофагов клетках RAW 264.7, вызванную воздействием γ -интерферона. Они дополнительно характеризуются способностью вызывать экспрессию антиоксидантных белков, таких как NQO1, и снижать экспрессию провоспалительных белков, таких как COX-2 и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS). Указанные свойства важны для лечения широкого ряда заболеваний и расстройств, включающих окислительный стресс и дисрегуляцию воспалительных процессов, включая рак, осложнения вследствие локализованного или общего воздействия ионизирующего излучения, мукозит вследствие лучевой терапии или химиотерапии, аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, включая атеросклероз, ишемию и реперфузионное повреждение, острую и хроническую недостаточность органов, включая почечную недостаточность и сердечную недостаточность, респираторные заболевания, диабет и осложнения диабета, тяжелую аллергию, отторжение трансплантата, болезнь "трансплантат против хозяина", нейродегенеративные заболевания, болезни глаз и сетчатки, острую и хроническую боль, дегенеративные болезни костей, включая остеоартрит и остеопороз, воспалительную болезнь кишечника, дерматит и другие кожные заболевания, сепсис, ожоги, судорожные расстройства и нейропсихиатрические расстройства.

Не ограничиваясь теорией, активация антиоксидантного/противовоспалительного пути Keap1/Nrf2/ARE предположительно участвует в противовоспалительных и антиканцерогенных свойствах соединений, описанных в настоящем документе.

В другом аспекте соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения субъекта, страдающего от состояния, вызванного повышенной степенью окислительного стресса в одной или более тканях. Окислительный стресс возникает в результате патологически высокого или пролонгированного содержания реакционноспособных частиц кислорода, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит (образующийся в результате реакции оксида азота и супероксида). Окислительный стресс может сопровождаться острым или хроническим воспалением. Окислительный стресс может быть вызван митохондриальной дисфункцией, активацией иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, острым воздействием внешнего агента, такого как ионизирующее излучение или цитотоксический химиотерапевтический агент (например, доксорубин), травмой или другим острым повреждением ткани, ишемией/реперфузией, недостаточной циркуляцией или анемией, локализованной или системной гипоксией или гипероксией, повышенными уровнями воспалительных цитокинов и других белков, связанных с воспалением, и/или другими патологическими физиологическими состояниями, такими как гипергликемия или гипогликемия.

В животных моделях многих таких состояний было показано, что стимулированная экспрессия индуцибельной гемоксигеназы (HO-1), гена-мишени каскада Nrf2, оказывает значительный терапевтический эффект, включая модели инфаркта миокарда, почечной недостаточности, недостаточности и отторжения трансплантата, инсульта, сердечно-сосудистого заболевания и аутоиммунного заболевания (например, Sacerdoti et al., 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo et al., 2003; Liu et al., 2006; Ishikawa et al., 2001; Kruger et al., 2006; Satoh et al., 2006; Zhou et al., 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Указанный фермент расщепляет свободный гемм на железо, монооксид углерода (CO) и биливердин (который затем превращается в молекулу эффективного антиоксиданта, билирубин).

В другом аспекте соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для предупреждения или лечения повреждения ткани или недостаточности органа, острой и хронической, возникающей в результате окислительного стресса, отягощенного воспалением. Примеры заболеваний, которые входят в данную категорию, включают сердечную недостаточность, печеночную недостаточность, недостаточность и отторжение трансплантата, почечную недостаточность, панкреатит, фибrotические болезни легких (кистозный фиброз и COPD, среди прочих), диабет (включая осложнения), атеросклероз, ишемию и реперфузионное повреждение, глаукому, инсульт, аутоиммунное заболевание, аутизм, дегенерацию желтого пятна и мышечную дистрофию. Например, в случае аутизма проведенные исследования позволяют предположить, что повышенный окислительный стресс в центральной нервной системе может способствовать развитию данного заболевания (Chauhan and Chauhan, 2006).

Существующие данные связывают также окислительный стресс и воспаление с развитием и патологией многих других расстройств центральной нервной системы, включая психиатрические расстройства, такие как психоз, большая депрессия и биполярное расстройство; судорожные расстройства, такие как эпилепсия; боль и сенсорные синдромы, такие как мигрень, невропатическая боль или тиннит; и поведенческие синдромы, такие как расстройства дефицита внимания. См., например, Dickerson et al., 2007; Hanson et al., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz et al., 2007; Dudhgaonkar et al., 2006; Lee et al., 2007; Morris et al., 2002; Ruster et al., 2005; McIver et al., 2005; Sarchielli et al., 2006; Kawakami et al., 2006; Ross et al., 2003, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Например, повышенные уровни воспалительных цитокинов, включая TNF, интерферон- γ и IL-6, связаны с серьезным психическим заболеванием (Dickerson et al., 2007). Микроглиальная активация также связана с серьезным психическим заболеванием. Следовательно, понижающая регуляция воспалительных цитокинов и ингибирование избыточной активации микроглии может иметь преимущество для пациентов с шизофренией, большой депрессией, биполярным расстройством, расстройствами аутистического спектра и другими нейropsychиатрическими расстройствами.

Соответственно, при патогенезе, затрагивающем только окислительный стресс или окислительный стресс, отягощенный воспалением, лечение может включать введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, такого как соединение, описанное выше или в тексте настоящего описания. Лечение может быть введено превентивно, до возникновения предсказуемого состояния окислительного стресса (например, трансплантации органа или лучевой терапии онкологического пациента), или оно может быть введено терапевтически в условиях, включающих установившийся окислительный стресс и воспаление.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть, в целом, применены для лечения воспалительных состояний, таких как сепсис, дерматит, аутоиммунное заболевание и остеоартрит. В одном аспекте соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения воспалительной боли и/или невропатической боли, например, посредством индукции Nrf2 и/или ингибирования NF- κ B.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения и предупреждения заболеваний, таких как рак, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, аутизм, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Хантингтона, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка, болезнь Крона и псориаз, воспалительная болезнь кишечника, все другие заболевания, патогенез которых предположительно включает избыточную выработку оксида азота или простагландинов, и патологии, включающие только окислительный стресс или окислительный стресс, отягощенный воспалением.

Другой аспект воспаления заключается в выработке воспалительных простагландинов, таких как простагландин E. Указанные молекулы способствуют расширению сосудов, экстравазации плазмы, устраниению локализованной боли, повышенной температуры и других симптомов воспаления. Индуцибельная форма фермента COX-2 связана с их выработкой, и в воспаленных тканях присутствуют высокие уровни COX-2. Следовательно, ингибирование COX-2 может облегчать многие симптомы воспаления, и множество важных противовоспалительных лекарств (например, ибупрофен и целекоксиб) действуют посредством ингибирования активности COX-2. Однако в недавних исследованиях было показано, что класс циклопентеновых простагландинов (сyPG) (например, 15-дезоксипростагландин J2, также известный как PGJ2) играет роль в стимуляции согласованного устранения воспаления (например, Rajakariar et al., 2007). COX-2 связан также с выработкой циклопентеновых простагландинов. Следовательно, ингибирование COX-2 может препятствовать полному устранению воспаления, потенциально способствуя сохранению активированных иммунных клеток в тканях и приводя к хроническому, "вялотекущему" воспалению. Указанный эффект может отвечать за повышенную заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов, которые в течение продолжительного времени применяют селективные ингибиторы COX-2.

В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для регулирования выработки провоспалительных цитокинов в клетке посредством селективной активации регуляторных цистеиновых остатков (RCR) в белках, которые регулируют активность редокс-

восприимчивых факторов транскрипции. Было показано, что активация RCR под действием суPG инициирует пронормализующую программу, в которой эффективно индуцируется активность антиоксиданта и цитопротекторного фактора транскрипции Nrf2, а действие проокислительных и провоспалительных факторов NF-κB и STAT подавляется. В некоторых вариантах реализации это приводит к увеличению выработки антиоксидантных и восстановительных молекул (NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS) и снижению окислительного стресса и выработки про-окислительных и провоспалительных молекул (iNOS, COX-2, TNF-α). В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут вызывать возврат клеток, несущих воспалительное явление, в не воспаленное состояние посредством ускорения нормализации воспаления и ограничения избыточного повреждения ткани хозяина.

III. Фармацевтические составы и способы введения.

Для введения животному, особенно млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, соединения в терапевтически эффективном количестве обычно смешивают с одним или более вспомогательными веществами, подходящими для предполагаемого способа введения. Предусмотрено, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в композицию, подходящую для лечения ветеринарного пациента, а также человека. В некоторых вариантах реализации ветеринарный пациент может представлять собой домашнее животное, сельскохозяйственное животное, животное из зоопарка и дикое животное. Соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошкообразным крахмалом, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкильными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, солями натрия и кальция с фосфорной и серной кислотами, желатином, гуммиарабиком, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и могут быть таблетированы или инкапсулированы для удобства введения. В альтернативном варианте соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия и/или различных буферах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики и могут быть адаптированы к типу животного, подлежащего лечению.

Фармацевтические композиции, пригодные в настоящем изобретении, могут быть подвержены стандартным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать стандартные фармацевтические носители и вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т.д.

Соединения согласно настоящему описанию могут быть введены различными способами, например перорально или инъекцией (например, подкожной, внутривенной, интраперитонеальной и т.д.).

В зависимости от способа введения активные соединения могут быть покрыты материалом, защищающим соединение от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Они также могут быть введены посредством непрерывной перфузии/инфузии в очаг заболевания или раны.

Для введения терапевтического соединения способом, отличным от парентерального введения, может потребоваться покрытие соединения или совместное введение соединения с определенным материалом для защиты его от инактивации. Например, терапевтическое соединение может быть введено пациенту в подходящем носителе, например липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевые и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF типа "вода в масле в воде", а также обычные липосомы.

Терапевтическое соединение также может быть введено парентерально, интраперитонеально, интраспинально или интрацеребрально. Дисперсии могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения указанные препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции могут быть пригодны для инъекционного применения, включая стерильные водные растворы (в случае водорастворимых композиций) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед введением. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой настолько, чтобы обеспечивать простое введение через шприц. Она должна быть устойчивой в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, многоатомный спирт (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, посредством использования покрытий, таких как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также при помощи поверхностно-активных веществ. Предотвращение заражения микроорганизмами может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях может быть предпочтительно включить в композицию изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное

поглощение инъеклируемых композиций может быть осуществлено посредством включения в композиции агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть получены введением необходимого количества терапевтического соединения в подходящий растворитель, при необходимости, с одним компонентом или комбинацией компонентов, перечисленных выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают введением терапевтического соединения в стерильный жидкий носитель, который содержит базовую дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительные способы получения представляют собой вакуумную сушку и вымораживание, в результате которых из предварительно стерильно отфильтрованного раствора получают порошок активного компонента (т.е. терапевтического соединения) и любого дополнительного требуемого ингредиента.

Терапевтическое соединение может быть введено перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым съедобным носителем. Терапевтическое соединение и другие ингредиенты также могут быть заключены в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессованы в таблетки или введены непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения терапевтическое соединение может быть смешано со вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток для проглатывания, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких терапевтически применимых композициях является таким, что в результате получают подходящую дозу.

Особенно преимущественно составлять парентеральные композиции в единичной лекарственной форме для простоты введения и единообразия доз. Единичная лекарственная форма в данном контексте относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в комбинации с требуемым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных лекарственных форм согласно настоящему изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного ожидаемого терапевтического эффекта, а также от (b) ограничений, существующих в области составления композиций, таких как терапевтическое соединение для лечения выбранного патологического состояния у пациента.

Терапевтическое соединение также может быть нанесено локально на кожу, глаз или слизистую оболочку. Кроме того, при необходимости локальной доставки в легкие терапевтическое соединение может быть введено посредством ингаляции в сухой порошковой или аэрозольной лекарственной форме.

Активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения состояния, связанного с определенным патологическим состоянием пациента. Например, эффективность соединения может быть оценена в системе животной модели, которая может быть предикативной для эффективности лечения заболевания у людей или других животных, такой как модельные системы, представленные в примерах и графических материалах.

Диапазон эффективных доз терапевтического агента может быть экстраполирован по эффективным дозам, определенным в исследованиях на животных, для многих других животных. В целом, эквивалентная доза для человека (HED) в мг/кг может быть рассчитана по следующей формуле (см., например, Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, которая включена в настоящий документ посредством ссылки):

(а) $HED \text{ (мг/кг)} = \text{животная доза (мг/кг)} \cdot \frac{K_m \text{ (животный)}}{K_m \text{ (человеческий)}}$

Использование для пересчета факторов K_m , которые основаны на площади поверхности тела (BSA), а не только на массе тела, обеспечивает получение более точных значений HED. Значения K_m для людей и различных животных общеизвестны. Например, K_m для среднего человека массой 60 кг (с BSA 1,6 м²) составляет 37, а для ребенка массой 20 кг (BSA 0,8 м²) K_m составляет 25. K_m для некоторых релевантных животных моделей также хорошо известны, в том числе K_m для мышей 3 (при массе 0,02 кг и BSA 0,007); K_m для хомяка 5 (при массе 0,08 кг и BSA 0,02); K_m для крыс 6 (при массе 0,15 кг и BSA 0,025) и K_m для обезьян 12 (при массе 3 кг и BSA 0,24).

Точное количество терапевтической композиции зависит от решения лечащего врача и является индивидуальным для каждого пациента. Тем не менее, расчетная доза HED дает общее руководство. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, способ введения, предполагаемую цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Фактический объем дозы соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, которую вводят субъекту, может быть определен физическими и физиологическими факторами, такими как тип животного, подходящего лечение, возраст, пол, масса тела, тяжесть патологического состояния, тип заболевания, подлежащего лечению, предшествующие и параллельные терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта и способ введения. Указанные факторы могут быть определены опытным специалистом. Практикующий специалист, ответст-

венный за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и подходящую дозу(ы) для отдельного субъекта. В случае каких-либо осложнений доза может быть подобрана конкретным врачом.

Эффективное количество обычно варьируется 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 1,0 до около 250 мг/кг, от около 10,0 до около 150 мг/кг в одной или более дозах, введенных ежедневно, в течение одного или нескольких дней (в зависимости от курса схемы введения и факторов, рассмотренных выше). Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 до 10000 мг в сутки, от 100 до 10000 мг в сутки, от 500 до 10000 мг в сутки и от 500 до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах реализации указанное количество составляет менее 10000 мг в сутки, в диапазоне от 750 до 9000 мг в сутки.

Эффективное количество может составлять менее 1 мг/кг/сутки, менее 500 мг/кг/сутки, менее 250 мг/кг/сутки, менее 100 мг/кг/сутки, менее 50 мг/кг/сутки, менее 25 мг/кг/сутки или менее 10 мг/кг/сутки. В альтернативном варианте оно может составлять от 1 до 200 мг/кг/сутки. Например, в отношении лечения диабетических пациентов единичная доза может представлять собой количество, которое обеспечивает снижение глюкозы в крови по меньшей мере на 40% по сравнению с субъектом без лечения. В другом варианте реализации единичная доза представляет собой количество, которое обеспечивает снижение глюкозы в крови, составляющее $\pm 10\%$ от содержания глюкозы в крови субъекта, не страдающего диабетом.

В других неограничивающих примерах доза может включать также от около 1 мкг/кг массы тела, около 5 мкг/кг массы тела, около 10 мкг/кг массы тела, около 50 мкг/кг массы тела, около 100 мкг/кг массы тела, около 200 мкг/кг массы тела, около 350 мкг/кг массы тела, около 500 мкг/кг массы тела, около 1 мг/кг массы тела, около 5 мг/кг массы тела, около 10 мг/кг массы тела, около 50 мг/кг массы тела, около 100 мг/кг массы тела, около 200 мг/кг массы тела, около 350 мг/кг массы тела, около 500 мг/кг массы тела до около 1000 мг/кг массы тела или более за одно введение, а также любой диапазон, который может быть получен из них. В неограничивающих примерах диапазона, который может быть получен из перечисленных значений, может быть введен диапазон от около 5 до около 100 мг/кг массы тела, от около 5 мкг/кг массы тела до около 500 мг/кг массы тела и т.д. на основании значений, описанных выше.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему описанию может содержать, например, по меньшей мере около 0,1% соединения согласно настоящему описанию. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию может составлять от около 2 до около 75% по массе указанной единицы, или, например, от около 25 до около 60%, и любой диапазон, который может быть получен из них.

Предусмотрены однократные или многократные дозы указанных агентов. Требуемые временные интервалы для доставки многократных доз могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью не более чем стандартных экспериментов. Например, субъектам могут быть введены две дозы в сутки с интервалами около 12 ч. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный агент вводят один раз в сутки.

Агент(ы) может быть введен по стандартной схеме. В данном контексте стандартная схема относится к определенному назначенному периоду времени. Стандартная схема может включать периоды времени, равные или различные по продолжительности, при условии, что такая схема является заранее установленной. Например, стандартная схема может включать введение два раза в сутки, ежедневно, один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней, один раз в неделю, один раз в месяц или в пределах любого количества дней или недель между указанными значениями. В альтернативном варианте заранее установленная стандартная схема может включать введение два раза в сутки в течение первой недели, затем один раз в сутки в течение нескольких месяцев и т.д. В других вариантах реализации настоящего изобретения предусмотрено, что агент(ы) может быть введен перорально, и что время его приема зависит или не зависит от приема пищи. Так, например, агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от его приема субъектом после еды или до еды.

IV. Комбинированная терапия.

Помимо применения в качестве монотерапии соединения согласно настоящему изобретению также могут находить применение в комбинированной терапии. Эффективная комбинированная терапия может быть достигнута с применением единой композиции или фармакологического состава, который содержит оба агента, или с применением двух разных композиций или составов, вводимых одновременно, при этом одна из композиций содержит соединение согласно настоящему изобретению, а другая содержит второй агент(ы). В альтернативном варианте указанная терапия может предшествовать или следовать за лечением другим агентом с интервалами, составляющими от нескольких минут до месяцев.

Неограничивающие примеры такой комбинированной терапии включают комбинацию одного или более соединений согласно настоящему изобретению с другим противовоспалительным агентом, химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, антидепрессантом, антипсихотическим агентом, противосудорожным агентом, нормотимиком, противомикробным агентом, антигипертензивным агентом, агентом для понижения холестерина или другим модулятором липидов в крови, агентом для ускорения

потери массы, антитромботическим агентом, агентом для лечения или предупреждения сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт, антидиабетическим агентом, агентом для уменьшения отторжения трансплантата или болезни "трансплантат против хозяина", противоревматическим агентом, обезболивающим агентом, антиастматическим агентом или другим средством лечения респираторных заболеваний или с агентом для лечения или предупреждения кожных расстройств. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть комбинированы с агентами, предназначенными для улучшения иммунной реакции пациента на рак, включая (но не ограничиваясь ими), противораковые вакцины. См. Lu et al. (2011), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

V. 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 при записи в виде -COOH или -CO₂H); "галоген" независимо означает -F, -Cl, -Br или -I; "амино" означает -NH₂; "гидроксиамино" означает -NHOH; "нитро" означает -NO₂; "имино" означает =NH; "циано" означает -CN; "изоцианат" означает -N=C=O; "азидо" означает -N₃; 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; "тио" означает =S; "сульфонил" означает -S(O)₂-; и "сульфинил" означает -S(O)-.

В контексте химических формул символ "-" означает одинарную связь, "=" означает двойную связь, и "≡" означает тройную связь.

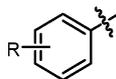
Символ "----" представляет собой необязательную связь, которая при ее наличии является одинарной или двойной. Символ «» представляет собой одинарную связь или двойную связь. Так, напри-

мер, формула  включает , , ,  и .

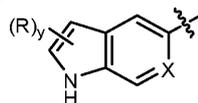
Понятно также, что ни один из таких кольцевых атомов не образует часть более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи "-", соединяющий один или два стереогенных атома, не означает какую-либо предпочтительную стереохимию. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ «», изображенный перпендикулярно через связь (на-

пример,  для метила), означает точку присоединения указанной группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно обозначена таким образом только для более крупных групп для облегчения однозначного определения читателем точки присоединения. Символ «» означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к утолщенному концу клина, находится "над страницей". Символ «» означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к утолщенному концу клина, находится "под страницей". Символ «» означает одинарную связь, в которой геометрия вокруг двойной связи (например, E или Z) является неопределенной. Таким образом, предусмотрены оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность атома в структуре, изображенной в настоящей заявке, в явном виде представляет собой атом водорода, связанный с данным атомом. Жирная точка у атома углерода означает, что атом водорода, присоединенный к этому атому углерода, ориентирован над плоскостью страницы.

Если группа "R" изображена в кольцевой системе как "плавающая группа", например, в формуле



то R может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов, включая изображенный, предполагаемый или в явном виде определенный атом водорода, при условии образования стабильной структуры. Если группа "R" изображена в конденсированной кольцевой системе как "плавающая группа", как, например, в формуле



то R может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если специально не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (например, водород, присоединенный к азоту в представленной выше формуле), предполагаемые атомы водорода (например, водород в представленной выше формуле, который не показан, но понятно, что присутствует), атомы водорода, указанные в явном виде, а также необязательные атомы водорода, присутствие которых зависит от особенностей кольцевого атома (например, атом водорода, присоединенный к группе X, если X представляет собой -CH-), при условии образования стабильной структуры. В изображенном примере R может находиться в 5-членном или 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В представленной выше формуле индекс "y" сразу после группы

"R", заключенный в скобки, обозначает числовую переменную. Если специально не указано иное, указанная переменная может быть равна 0, 1, 2 или любому целому числу более 2, и ограничена лишь максимальным количеством заменяемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

Для химических групп и классов соединений количество атомов углерода в группе или классе указано следующим образом: "C_n" определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. "C_{≤n}" определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может присутствовать в группе/классе, при этом минимальное количество является минимально возможным для рассматриваемой группы/класса, например, понятно, что минимальное количество атомов углерода в группе "алкенил_(C≤8)" или классе "алкен_(C≤8)" равно двум. Для сравнения, "алкокси_(C≤10)" обозначает алкоксигруппы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. "C_n-n'" определяет минимальное (n) и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Таким образом, "алкил_(C₂₋₁₀)" определяет алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода. Указанные показатели количества атомов углерода могут быть расположены до или после химических групп или классов, если они модифицируют их, или они могут быть или не быть включены в скобки, без выражения какого-либо изменения их значения. Так, термины "C5 олефин", "C5-олефин", "олефин_(C5)" и "олефин_{C5}" являются синонимами. Если какая-либо из химических групп или классов соединений, описанных в настоящем документе, модифицирована термином "замещенная", то атом(ы) углерода во фрагменте, заменяющем атом водорода, не учитывают. Так, метоксиэтил, который содержит, в целом, семь атомов углерода, является примером замещенного алкила_(C₁₋₆).

Термин "насыщенный", используемый для модификации соединения или химической группы, означает, что соединение или химическая группа не содержит двойных углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. При использовании данного термина для модификации атома он означает, что указанный атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных версий насыщенных групп, может присутствовать одна или более двойных углерод-кислородных связей или двойных углерод-азотных связей. И при наличии такой связи не исключены двойные углерод-углеродные связи, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин-енаминной таутомерии. При использовании термина "насыщенный" для модификации раствора вещества он означает, что в данном растворе не может быть растворено дополнительное количество указанного вещества.

Термин "алифатический", используемый без модификатора "замещенный", означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, является ациклической или циклической, но неароматической углеводородной группой или соединением. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть объединены в неразветвленные цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, т.е. связанными посредством одинарных углерод-углеродных связей (алканы/алкил), или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных углерод-углеродных связей (алкены/алкенил) или одну или более тройных углерод-углеродных связей (алкины/алкинил).

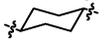
Термин "ароматический", используемый для модификации соединения или химической группы, относится к плоскому ненасыщенному кольцу атомов с 4n+2 электронами в полностью сопряженной циклической p системе.

Термин "алкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкильных групп представляют собой группы -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (n Pr или пропил), -CH(CH₃)₂ (i Pr, ¹Pr или изопропил), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (n Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (втор-бутил), -CH₂CH(CH₃)₂ (изобутил), -C(CH₃)₃ (трет-бутил, t Bu или ^tBu) и -CH₂C(CH₃)₃ (неопентил). Термин "алкенил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной алифатической группе, содержащей один или два насыщенных атома углерода в качестве точки(ек) присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкандиильных групп представляют собой -CH₂- (метилен), -CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂-. Термин "алкилиден", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной группе =CRR', в которой R и R' независимо представляют собой водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают =CH₂, =CH(CH₂CH₃) и =C(CH₃)₂. "Алкан" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂ и -CH₂CH₂Cl. Термин "галогеналкил" представляет собой под-

множество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена до галогена (т.е. -F, -Cl, -Br или -I), так что другие атомы помимо углерода, водорода и галогена отсутствуют. Группа $-\text{CH}_2\text{Cl}$ представляет собой неограничивающий пример галогеналкила. Термин "фторалкил" представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена до фтора, так что другие атомы помимо углерода, водорода и фтора отсутствуют.

Группы $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин "циклоалкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, где указанный атом углерода образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, отсутствуют двойные или тройные углерод-углеродные связи и отсутствуют атомы, отличные от углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Cy). Термин "циклоалкандиил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и не содержащей атомов,

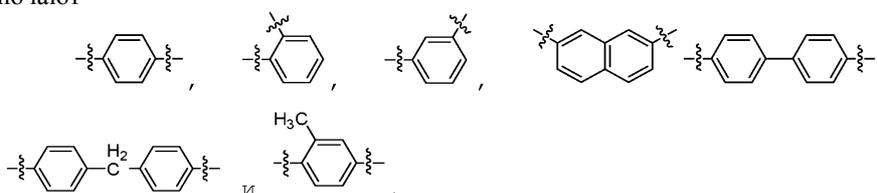
отличных от углерода и водорода. Группа  представляет собой неограничивающий пример циклоалкандиильной группы. "Циклоалкал" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой циклоалкил, и определение данного термина представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин "алкенил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Термин "алкандиил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Группы $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ представляют собой неограничивающие примеры алкандиильных групп. Следует отметить, что хотя алкандиильная группа является алифатической, не исключено, что при ее присоединении с обоих концов указанная группа образует часть ароматической структуры. Термины "алкен" и "олефин" являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкенил, и определение данного термина представлено выше. Аналогично, термины "концевой алкен" и "α-олефин" являются синонимами и относятся к алкену, имеющему только одну двойную углерод-углеродную связь, причем указанная связь является частью виниловой группы на конце молекулы. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂. Группы $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ и $-\text{CH}=\text{CHBr}$ представляют собой неограничивающие примеры замещенных алкенильных групп.

Термин "алкинил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и не содержащей других атомов помимо углерода и водорода. В данном контексте термин "алкинил" не исключает присутствие одной или более неароматических двойных углерод-углеродных связей. Группы $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. "Алкин" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкинил. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин "арил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная группа не имеет в составе других атомов помимо углерода и водорода. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. В данном контексте указан-

ный термин не исключает наличия одной или более алкильных или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества 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, полученную из бифенила. Термин "арендиил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, и указанные атомы углерода образуют часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная одновалентная группа не имеет в составе других атомов помимо углерода и водорода. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных, арильных или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. Неконденсированные кольца могут быть связаны посредством одного или более из следующих: ковалентная связь, алкандиильные или алкендиильные группы (насколько допускает ограничение количества атомов углерода). Неограничивающие примеры арендиильных групп включают



"Арен" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой арил, и определение данного термина представлено выше. Бензол и толуол представляют собой неограничивающие примеры аренов. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$,

$-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин "аралкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной группе -алкандиил-арил, в которой термины "алкандиил" и "арил" использованы в соответствии с определениями, представленными выше.

Неограничивающие примеры представляют собой: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил. При использовании термина "аралкил" с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода из алкандиильной и/или арильной группы независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Неограничивающие примеры замещенных аралкилов представляют собой (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенилэтил-1-ил.

Термин "гетероарил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероарильная группа не содержит в составе других атомов, помимо углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных, арильных и/или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к ароматическому кольцу или ароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин "N гетероарил" 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 представляют собой неограничивающие примеры гетероаренов. При использовании указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин "гетероциклоалкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и

указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероциклоалкильная группа не содержит в составе других атомов помимо углерода, водорода, азота, кислорода и серы. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к кольцу или кольцевой системе. Кроме того, указанный термин не исключает наличия одной или более 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 "N гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. N пирролидинил является примером такой группы. При использовании указанных терминов с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин "ацил", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, аралкил или гетероарил, и определение указанных терминов представлено выше. Неограничивающими примерами ацильных групп являются -CHO, -C(O)CH₃ (ацетил, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅ и -C(O)(имидазолил). "Тиоацил" определен аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода в группе -C(O)R заменен на атом серы, -C(S)R. Термин "альдегид" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на группу -CHO. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода (включая атом водорода, напрямую присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, при их наличии), независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂. Группы -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (карбоксил), -CO₂CH₃ (метилкарбоксил), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (карбамоил) и -CON(CH₃)₂ представляют собой неограничивающие примеры замещенных ацильных групп.

Термин "алкокси", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -OR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающие примеры включают: -OCH₃ (метокси), -OCH₂CH₃ (этокси), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (изопропокси), -OC(CH₃)₃ (трет-бутокси), -OCH(CH₂)₂, -O-циклопентил и -O-циклогексил. Термины "циклоалкокси", "алкенилокси", "алкинилокси", "арилокси", "аралкокси", "гетероарилокси", "гетероциклоалкокси" и "ацилокси", используемые с модификатором "замещенный", относятся к группам, определенным как -OR, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил соответственно. Термины "алкилтио" и "ацилтио", используемые без модификатора "замещенный", относятся к группе -SR, в которой R представляет собой алкил и ацил соответственно. Термин "спирт" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на гидроксигруппу. Термин "простой эфир" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на алкоксигруппу. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный" один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин "алкиламино", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NHR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающие примеры включают -NHCH₃ и -NHCH₂CH₃. Термин "диалкиламино", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NRR', в которой R и R' могут быть одинаковыми или различными алкильными группами, или R и R' вместе могут представлять собой алкандиил. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают -N(CH₃)₂ и -N(CH₃)(CH₂CH₃). Термины "циклоалкиламино", "алкениламино", "алкиниламино", "ариламино", "аралкиламино", "гетероариламино", "гетероциклоалкиламино", "алкоксиамино" и "алкилсульфониламино", используемые с модификатором "замещенный", относятся к группам, определенным как -NHR, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкокси и алкилсульфонил соответственно. Неограничивающим примером ариламиногруппы является -NHC₆H₅. Термин "амидо" (ациламино), используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NHR, в которой R представляет собой ацил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающим примером амидогруппы является -NHC(O)CH₃. Термин "алкилимино", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной группе =NR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина

представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода, присоединенных к атому углерода, независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂. Группы -NHC(O)OCH₃ и -NHC(O)NHCH₃ представляют собой неограничивающие примеры замещенных амидогрупп.

Применение терминов в единственном числе вместе с термином "содержит" в формуле изобретения и/или в описании может означать "один", но включает также значение "один или более", "по меньшей мере один" и "один или более одного".

В тексте настоящей заявки термин "около" использован для указания того, что некоторое значение включает неизбежное отклонение или погрешность устройства, способа, используемого для определения данного значения, или отклонение, которое возникает между экспериментальными субъектами.

Термины "содержит", "имеет" и "включает" представляют собой неограниченные глаголы-связки. Любые формы или времена одного или более из таких глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает" и "включающий", также являются неограниченными. Например, любой способ, который "содержит", "имеет" или "включает" одну или более стадий, не ограничен наличием только одной или более из указанных стадий и охватывает также другие не перечисленные стадии.

Термин "эффективный", используемый в описании и/или формуле изобретения, означает достаточный для достижения требуемого, ожидаемого или предполагаемого результата. "Эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" в контексте лечения пациента или субъекта соединением означает такое количество соединения, которое при введении субъекту или пациенту для лечения заболевания является достаточным для обеспечения такого лечения данного заболевания.

"Вспомогательное вещество" представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, составленное в композицию вместе с активным ингредиентом(ами) лекарственного средства, фармацевтической композицией, лекарственной формой или системой доставки лекарства. Вспомогательные вещества могут быть использованы, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (и поэтому их зачастую называют "объемообразующими агентами", "наполнителями" или "разбавителями" при использовании для такой цели) или для обеспечения терапевтического улучшения активного ингредиента в готовой лекарственной форме, например, для облегчения абсорбции лекарства, снижения вязкости или улучшения растворимости. Вспомогательные вещества включают фармацевтически приемлемые варианты антиадгезивов, связующих веществ, покрытий, окрашивающих агентов, разрыхлителей, ароматизаторов, скользящих агентов, смазывающих агентов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Вспомогательные вещества также могут быть использованы в производственном процессе, например, для облегчения работы с активным веществом, например, посредством улучшения сыпучести или уменьшения липкости порошка, а также для улучшения *in vitro* стабильности, например, предотвращения денатурации или агрегации в течение предполагаемого срока годности. Пригодность вспомогательного вещества обычно варьируется в зависимости от способа введения, лекарственной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин "гидрат", используемый в качестве модификатора соединения, означает, что соединение содержит менее одной (например, полугидрат), одну (например, моногидрат) или более одной (например, дигидрат) молекул воды, связанных с каждой молекулой соединения, например, в твердых формах соединения.

В данном контексте термин "IC₅₀" относится к ингибирующей дозе, при которой достигается 50% от максимального полученного ответа. Указанная количественная мера показывает, сколько конкретного лекарства или другого вещества (ингибитора) необходимо для ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину.

"Изомер" первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит такие же составляющие атомы, как первое соединение, но в котором конфигурация указанных атомов в трехмерном пространстве отличается.

В данном контексте термин "пациент" или "субъект" относится к живому млекопитающему организму, такому как человек, обезьяна, корова, лошадь, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В некоторых вариантах реализации изобретения пациентом или субъектом является примат. Неограничивающими примерами субъектов-людей являются взрослые люди, подростки, дети и утробный плод.

Общераспространенное выражение "фармацевтически приемлемый" в данном контексте относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями, органами и/или физиологическими жидкостями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

"Фармацевтически приемлемые соли" означает соли соединений согласно настоящему изобре-

нию, которые являются фармацевтически приемлемыми, как описано выше, и которые обладают требуемой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этандинсульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая 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, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, муконовая кислота, о-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, щавелевая кислота, п-хлорбензолсульфоновая кислота, фенил-замещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, третбутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают также соли присоединения оснований, которые могут быть получены, если присутствующие кислотные протоны могут взаимодействовать 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, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N метилглюкамин и т.п. Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли согласно настоящему изобретению, не является принципиальным, при условии, что соль в целом является фармацевтически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения представлены в книге Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth ред., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" в данном контексте означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или доставке химического агента.

"Предупреждение" или "предупреждать" включает: (1) замедление возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может иметь риск и/или может быть предрасположен к заболеванию, но еще не страдает от него или не проявляет каких-либо или никаких признаков патологии или симптоматологии заболевания, и/или (2) замедление возникновения патологии или симптоматологии заболевания у субъекта или пациента, который может иметь риск и/или может быть предрасположен к заболеванию, но еще не страдает от него или не проявляет каких-либо или никаких признаков патологии или симптоматологии заболевания.

"Пролекарство" означает соединение, которое может быть метаболически превращено *in vivo* в ингибитор согласно настоящему изобретению. Само пролекарство также может обладать или не обладать активностью в отношении данного белка-мишени. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, может быть введено в виде сложного эфира, который превращается посредством гидролиза *in vivo* в гидроксисоединение. Подходящие сложные эфиры, которые могут быть превращены *in vivo* в гидроксисоединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метиленис-β-гидроксинафтоаты, гентизаты, изетионаты, ди-п-толуилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хиннаты, сложные эфиры аминокислот и т.п. Аналогично, соединение, содержащее аминогруппу, может быть введено в виде амида, который превращается посредством гидролиза *in vivo* в аминное соединение.

"Стереоизомер" или "оптический изомер" представляет собой изомер данного соединения, в котором те же атомы связаны с теми же другими атомами, но в котором конфигурация указанных атомов в трехмерном пространстве отличается. "Энантиомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальными отражениями друг друга, как правая и левая рука. "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, но не обязательно атом, в молекуле, несущую группы, так что взаимная замена любых двух групп приводит к образованию стереоизомера. В органических соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя стереоцентрами в органических и неорганических соединениях могут быть и другие атомы. Молекула может иметь несколько стереоцентров, образуя множество стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим атомом углерода), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не превышает 2^n , где n представляет собой количество тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией зачастую имеют

меньше, чем максимально возможное количество стереоизомеров. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью. В альтернативном варианте, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащенной, так что один энантиомер присутствует в количестве более 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть разделены или выделены с применением методик, известных в данной области техники. Предусмотрено, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которой стереохимия не определена, указанный стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в R-форме, S-форме или в виде смеси R- и S-форм, включая рацемические и нерацемические смеси. В данном контексте выражение "по существу, не содержит других стереоизомеров" означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, еще более предпочтительно $\leq 5\%$ или наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ другого стереоизомера(ов).

"Лечение" или "лечить" включает (1) подавление заболевания у субъекта или пациента, страдающего или демонстрирующего патологию или симптоматологию заболевания (например, остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии), (2) облегчение заболевания у субъекта или пациента, который страдает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания (например, реверсирование патологии и/или симптоматологии), и/или (3) обеспечение любого измеримого уменьшения заболевания у субъекта или пациента, который страдает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания.

В данном контексте использованы следующие сокращения: ДМСО - диметилсульфоксид; NO - оксид азота; iNOS - индуцибельная синтаза оксида азота; COX-2 - циклооксигеназа-2; FBS - эмбриональная бычья сыворотка; IFN γ или IFN- γ - интерферон- γ ; TNF α или TNF- α - фактор- α некроза опухоли; IL-1 β - интерлейкин-1 β ; HO-1 - индуцибельная гемоксигеназа.

Представленные выше определения заменяют любые противоречащие определения в любой ссылке, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Однако то, что дано определение некоторых терминов, не следует толковать как обозначение того, что любой термин, определение которого не дано, является неопределенным. Напротив, все использованные термины описывают настоящее изобретение в таких терминах, что специалисты в данной области техники могут понять границы объема и практическое осуществление настоящего изобретения.

VI. Примеры.

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что способы, описанные в следующих примерах, демонстрируют технологии, которые, как было обнаружено автором настоящего изобретения, хорошо работают при практическом осуществлении настоящего изобретения и, следовательно, могут рассматриваться как предпочтительные способы его практического осуществления. Однако в свете настоящего описания специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в конкретных описанных вариантах реализации могут быть сделаны многочисленные изменения при сохранении получения подобных или аналогичных результатов, без отклонения от общей идеи и границ объема настоящего изобретения.

Пример 1. Анализ выработки оксида азота.

Тканевая культура: RAW 264.7, клеточную линию макрофагов мышей приобретали в Американской коллекции типовых культур (Манассас, штат Виржиния) и выдерживали в логарифмической фазе роста в среде модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), с 10% инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сыворотки и 100 ед./мл антибиотика-фунгицида (AA).

Клетки выращивали и выдерживали в увлажненном инкубаторе при 37°C в 5% CO $_2$ и 95% воздуха. Клетки пересевали каждые 3 дня посредством соскабливания и не использовали после 20 пересева.

Все поставки клеточных культур осуществляли от компании Life Technologies (Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк).

Анализ подавления оксида азота. Клетки RAW 264.7 помещали за 1 день до начала эксперимента в концентрации 80000 клеток/лунка на 96-луночные планшеты CellBIND® (Корнинг, штат Нью-Йорк) в общем объеме 100 мкл. На следующий день предварительно обрабатывали клетки соединениями (от 3 мкМ до 0,3 нМ, серийно разбавленными по 10-точечной кривой) из 10 \times исходного раствора посредством добавления 10 мкл на лунку в полной среде DMEM, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Планшеты центрифугировали в течение 3 мин при 400 \times g при комнатной температуре с последующей 2-часовой инкубацией при 37°C. Затем клетки инкубировали в течение ночи при 37°C с 10 мкл повреждающего фактора, интерферона- γ (R&D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота), из 10 \times исходного раствора до конечной концентрации 20 нм/мл. Планшеты центрифугировали в течение 3 мин при 400 \times g при комнатной температуре с последующей инкубацией в течение ~18 ч при 37°C. На следующий день переносили 50 мкл надосадочного раствора из клеточной культуры каждой лунки в 96-луночный планшет с прозрачным дном и следовали инструкциям из набора для обнаружения Griess № G2930 компании Promega (Мэдисон, штат Висконсин), которые включали добавление 50 мкл предоставленного раствора сульфаниламида, инкубацию в течение 5-10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 50 мкл предоставленного раствора N-1-нафтилэтилендиамина дигидрохлорида (NED), инкубировали в течение

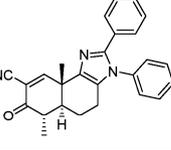
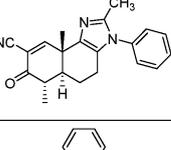
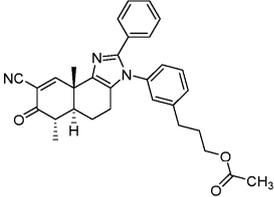
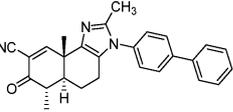
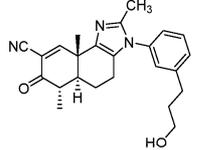
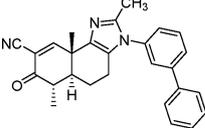
5-10 мин при комнатной температуре и защищали от действия света. При попадании в лунку пузырьков воздуха планшеты необходимо центрифугировать в течение 5 мин при 400×g при комнатной температуре во избежание искажений показателей абсорбции. Абсорбцию планшетов считывали в течение 30 мин с фильтром от 520 до 550 нм.

Способность соединений подавлять увеличение высвобождения оксида азота, процентную максимальную интенсивность оксида азота, обнаруженную в каждой лунке, нормировали по значению, вызванному пиковым значением 20 нг/мл только интерферона- γ , и наносили на график зависимости от концентрации соединения для расчета значений IC_{50} и для контроля вариабельности между планшетами. Данные зависимости ответа от концентрации анализировали с помощью GraphPad Prism (Сан-Диего, штат Калифорния); значения IC_{50} получали посредством построения одной кривой по средним данным для $n=2-3$, в двух экземплярах. Выборочные данные представлены в табл. 1.

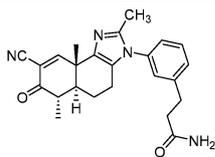
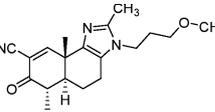
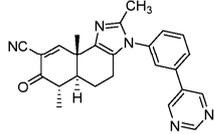
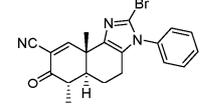
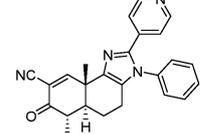
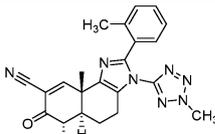
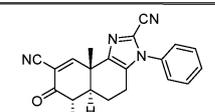
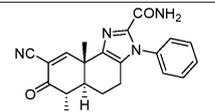
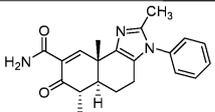
Все соединения растворяли в диметилсульфоксиде в исходных растворах с концентрацией 10 мМ и испытывали в такой концентрации, что содержание диметилсульфоксида никогда не превышало 1%.

Таблица 1

Ингибирование оксида азота

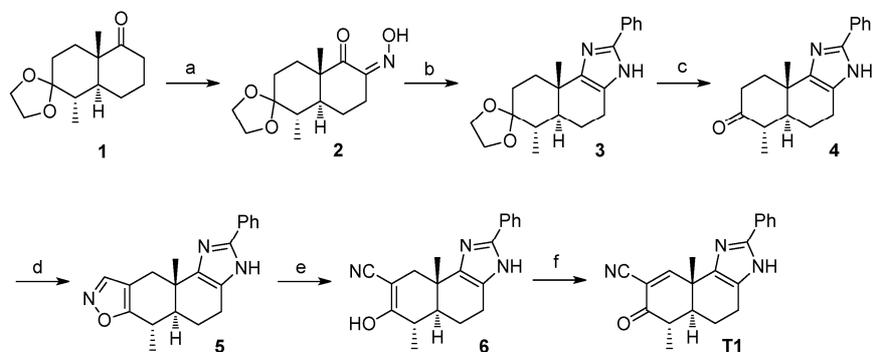
Номер соединения	Структура	IC_{50} NO (нМ)
T1		151
T2		471
T3		40, 8
T4		662
T5		136
T6		19, 4
T7		91, 8
T8		28, 8

T9		22, 7
T10		62, 8
T11		93, 2
T12		11, 3
T13		233
T14		222
T15		>3000
T16		132
T17		120
T18		693
T19		82, 7

T20		1000
T21		407
T22		47, 8
T23		31, 1
T24		48, 8
T25		15, 4
T26		27, 7
T27		53, 1
T28		138

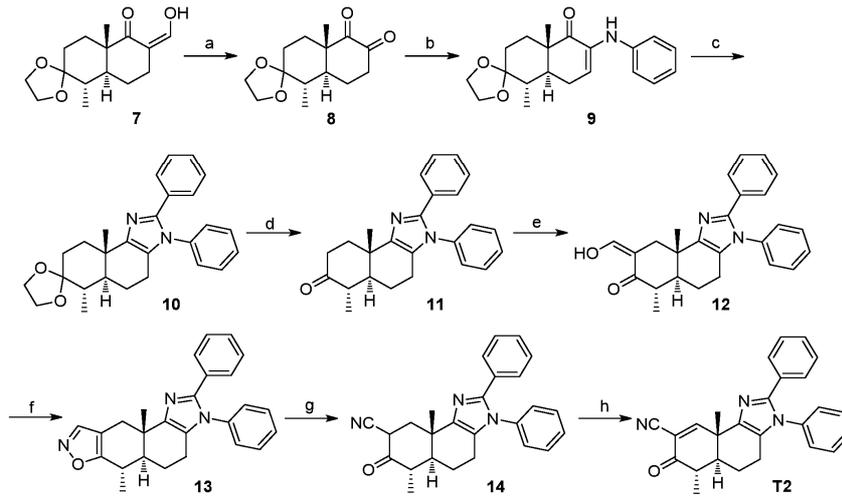
Пример 2. Синтез и характеристика.

Схема 1



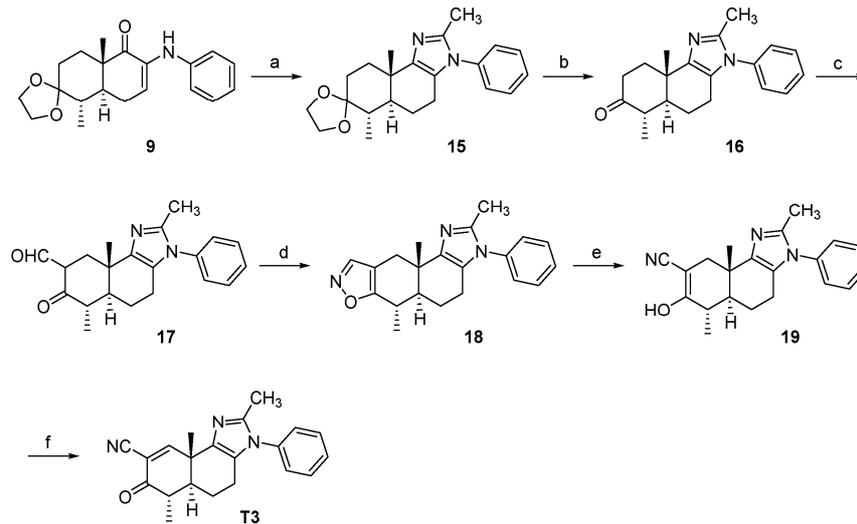
Реагенты и условия: а) *t*-BuOK, изоамилнитрит, ТГФ, от -30°C до комн. т-ры, 59%; б) бензиламин, 150°C, 38%; в) TsOH·H₂O, ацетон, вода, комн. т-ра, 100%; д) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, от 0°C до комн. т-ры; ii) NH₂OH·HCl, 1н. HCl, 55°C, 69%; е) NaOMe, MeOH, 55°C, 87%; ф) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) Py, 55°C, 80%.

Схема 2



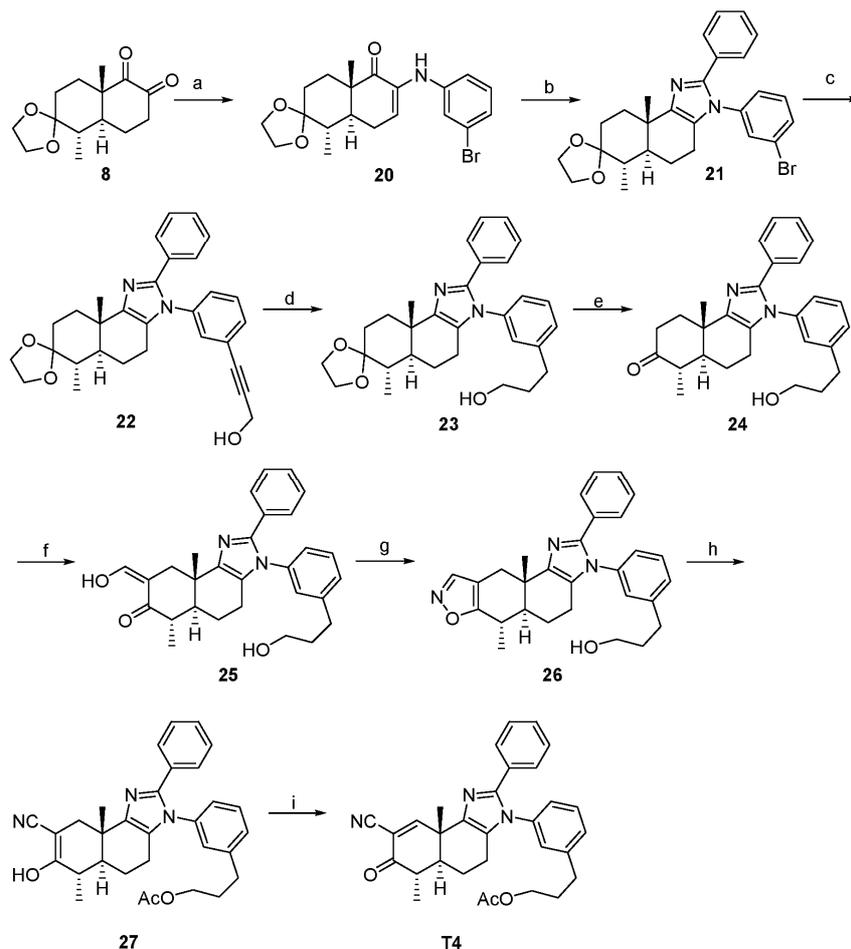
Реагенты и условия: а) i) озон, CH_2Cl_2 , -78°C ; ii) Me_2S , комн. т-ра, 16 ч, 98%; б) анилин, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, бензол, кипяч. с обр. холод., 60%; в) бензальдегид, NH_4OAc , EtOH , комн. т-ра, 85%; д) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; е) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , комн. т-ра; ф) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , 50°C ; г) NaOMe , MeOH , ТГФ, комн. т-ра, 78% из 10; h) i) Br_2 , $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 30%.

Схема 3



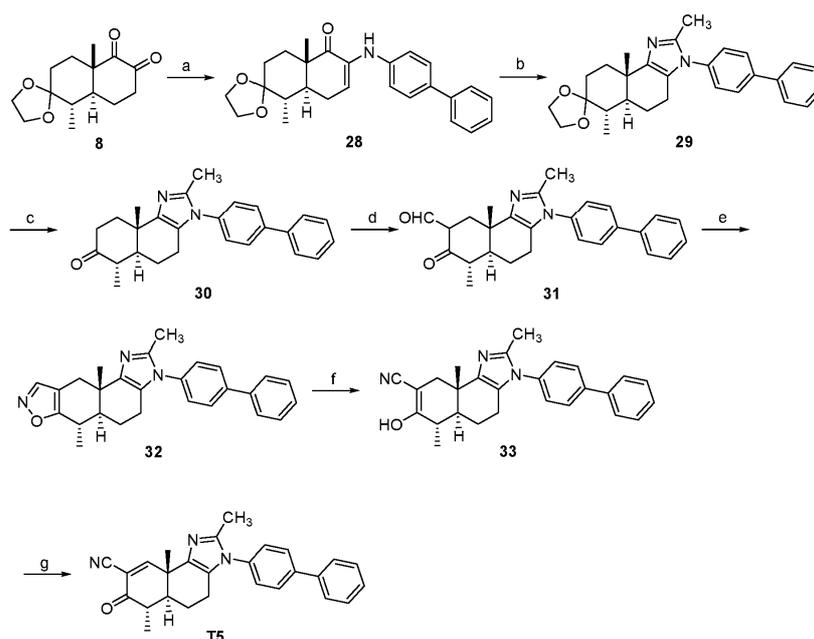
Реагенты и условия: а) NH_4OAc , CH_3CHO , EtOH , комн. т-ра, 80%; б) HCl водн., MeOH , комн. т-ра, 96%; в) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , бензол, комн. т-ра; д) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , от 50°C до комн. т-ры; е) NaOMe , MeOH , комн. т-ра; ф) i) DBDMH , DMF , 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 28% из 16.

Схема 4



Реагенты и условия: а) 3-броманилин, $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, бензол, кипяч. с обр. холод., 72%; б) бензальдегид, NH_4OAc , EtOH , от комн. т-ры до 65°C , 77%; в) CuI , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, пропаргиловый спирт, Et_3N , толуол, 80°C , 30%; д) 10% Pd/C , EtOAc , H_2 , 1 атм, 67%; е) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 96%; ф) HCO_2Et , NaOMe , комн. т-ра, 96%; г) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , 50°C , 96%; х) NaOMe , MeOH , ТГФ, комн. т-ра, 94%; и) i) Br_2 , $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 15%.

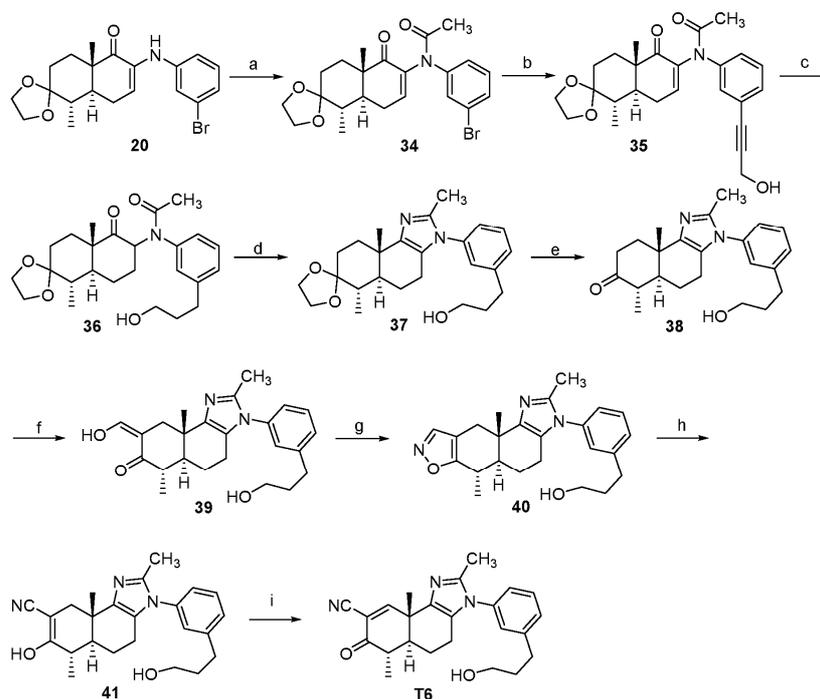
Схема 5



Реагенты и условия: а) бифенил-4-амин, $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, бензол, 80°C , 62%; б) NH_4OAc , CH_3CHO , ТГФ, EtOH , комн. т-ра, 76%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; д) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 0°C -комн. т-ра; е)

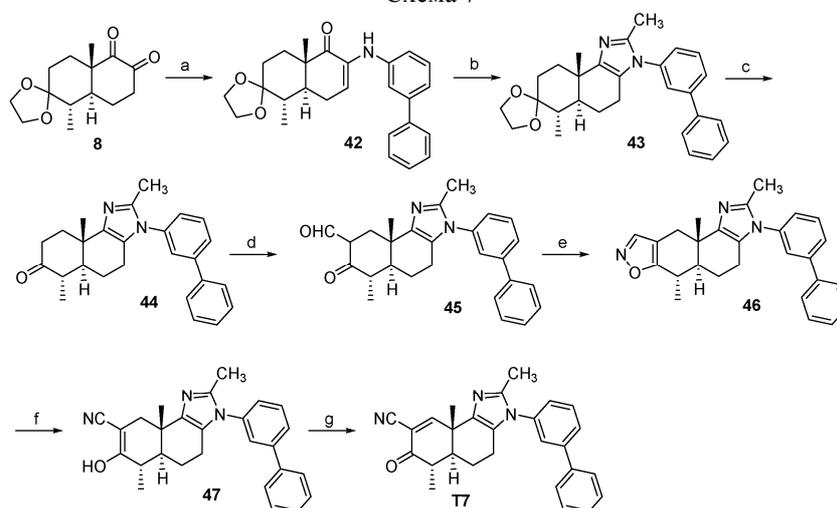
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, от 50°C до комн. т-ры; f) NaOMe, ТГФ, MeOH, комн. т-ра, 76% из 29; g) i) DBDMH, ДМФА, 0°C ; ii) пиридин, 60°C , 57%.

Схема 6



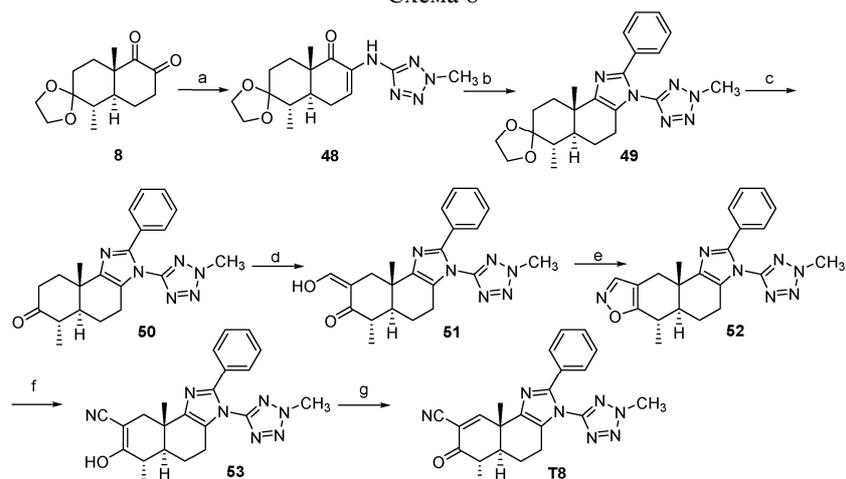
Реагенты и условия: а) уксусный ангидрид, NaOAc, 140°C , 35%; б) CuI, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, пропаргиловый спирт, Et_3N , DME, 80°C , 34%; в) 10% Pd/C, EtOAc, H_2 , комн. т-ра, 1 атм, 90%; д) MeCHO, NH_4OAc , EtOH, 90°C , 39%; е) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 100%; ф) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 82%; г) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C , 100%; г) NaOMe, ТГФ, MeOH, комн. т-ра, 80%; и) i) Br_2 , ДМФА/ CH_2Cl_2 , 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 25%.

Схема 7



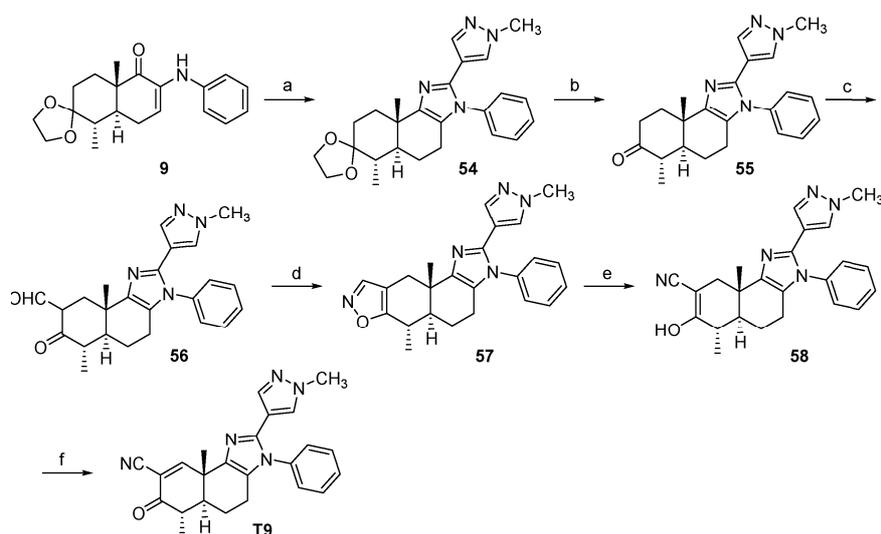
Реагенты и условия: а) бифенил-3-амин, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, бензол, 80°C , 75%; б) NH_4OAc , CH_3CHO , ТГФ, EtOH, комн. т-ра, 74%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 86%; д) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, ТГФ, от 0°C до комн. т-ры; е) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, от 50°C до комн. т-ры; ф) NaOMe, ТГФ, MeOH, комн. т-ра, 76% из 44; г) i) DBDMH, ДМФА, 0°C ; ii) пиридин, 60°C , 54%.

Схема 8



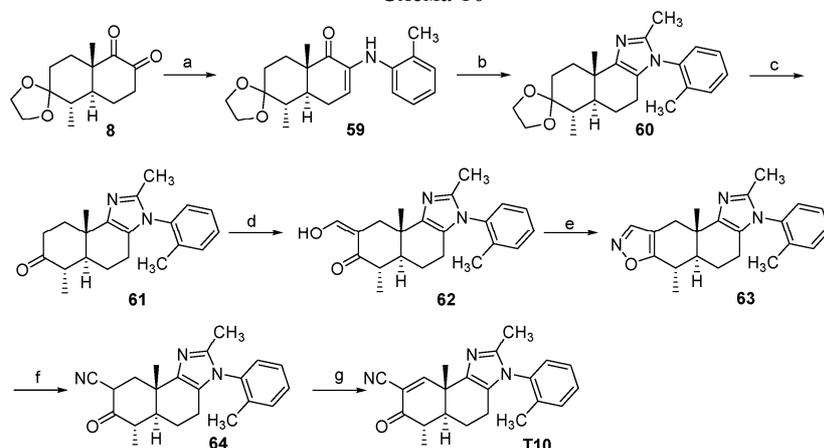
Реагенты и условия: а) 2-метил-2Н-тетразол-5-амин, TsOH·H₂O, бензол, кипяч. с обр. холод., 63%; б) бензальдегид, NH₄OAc, EtOH, от комн. т-ры до 50°C, 90%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; д) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра; е) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; ф) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 79% из 49; г) i) Br₂, ДМФА/CH₂Cl₂, 0°C; ii) пиридин, 50°C, 33%.

Схема 9



Реагенты и условия: а) NH₄OAc, 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид, EtOH, комн. т-ра, 87%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 97%; в) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра; д) NH₂OH·HCl, EtOH, от 50°C до комн. т-ры; е) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 95% из 55; ф) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 44%.

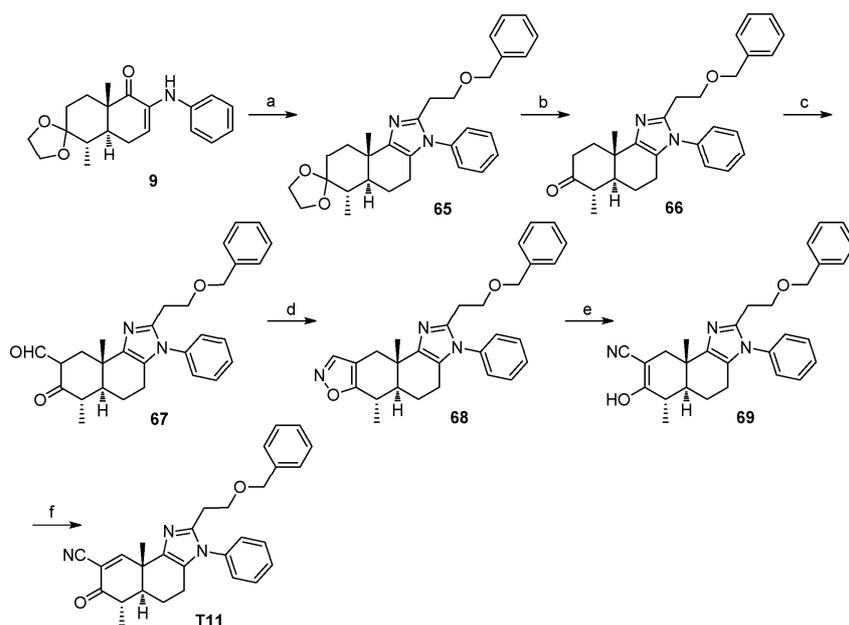
Схема 10



Реагенты и условия: а) 2-метиланилин, TsOH·H₂O, бензол, кипяч. с обр. холод., 53%; б) MeCHO, NH₄OAc, EtOH, комн. т-ра, 27%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; д) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра; е)

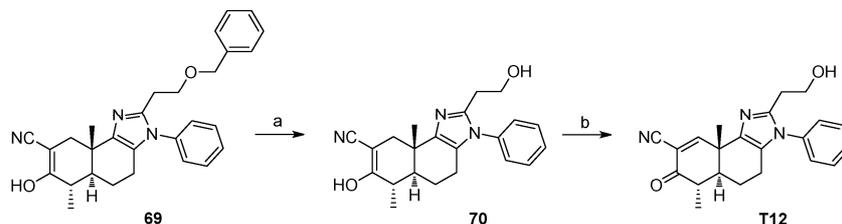
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 86% из 60; g) i) Br_2 , ДМФА/ CH_2Cl_2 , 0°C; ii) пиридин, 50°C, 27%.

Схема 11



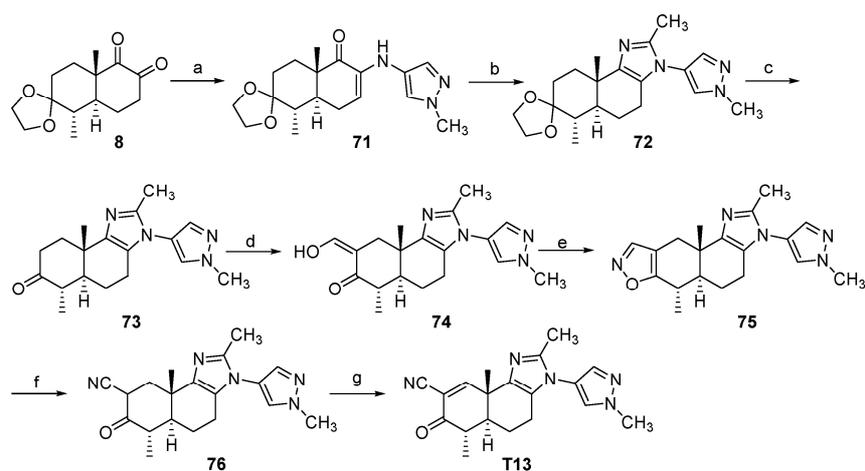
Реагенты и условия: а) NH_4OAc , 3-(бензилокси)пропаналь, EtOH, от комн. т-ры до 80°C, 35%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 91%; в) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 99%; д) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C, 95%; е) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 76%; ф) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 52%.

Схема 12



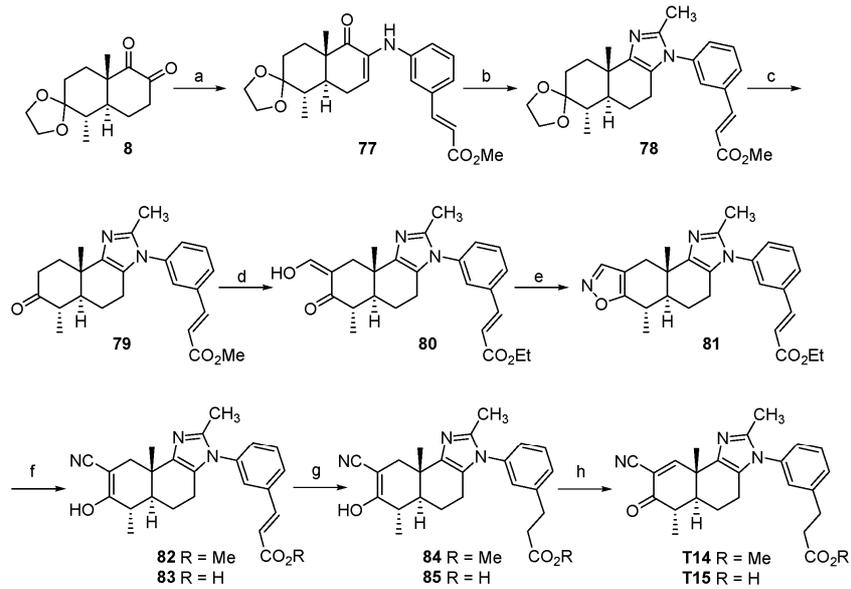
Реагенты и условия: а) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH, комн. т-ра, 9%; б) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 58%.

Схема 13



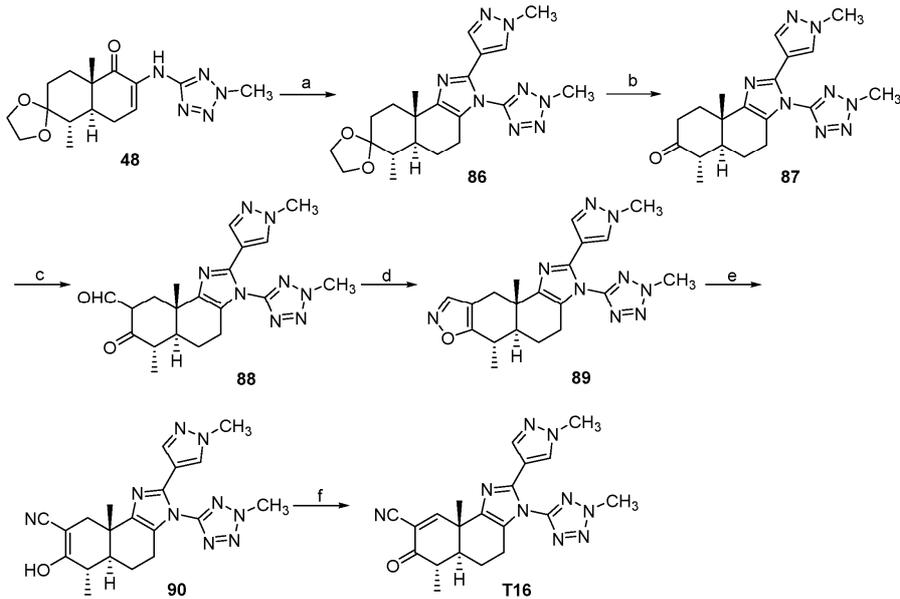
Реагенты и условия: а) 1-метил-1Н-пирозол-4-амин, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, бензол, кипяч. с обр. холод., 79%; б) CH_3CHO , NH_4OAc , EtOH, комн. т-ра, 93%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; д) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, комн. т-ра; е) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C; ф) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 77% из 72; г) i) Br_2 , ДМФА/ CH_2Cl_2 , 0°C; ii) пиридин, 50°C, 36%.

Схема 14



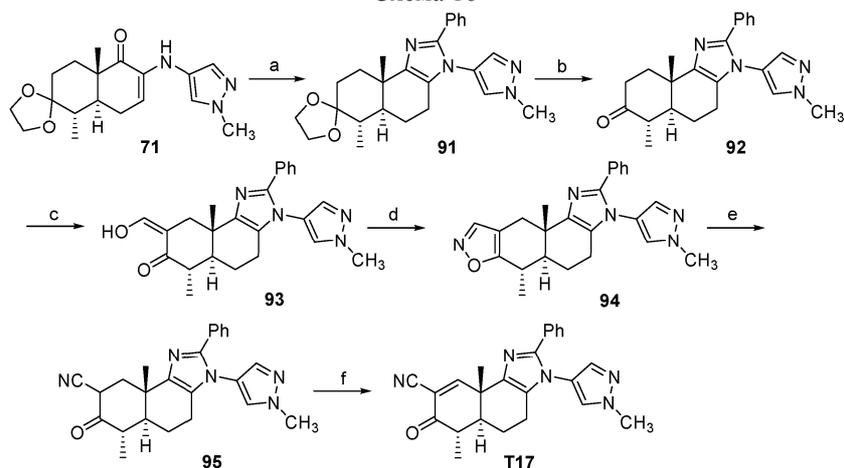
Реагенты и условия: а) (Е)-метил-3-(3-аминофенил)акрилат, TsOH·H₂O, бензол, кипяч. с обр. холод., 92%; б) ацетальдегид, NH₄OAc, EtOH, комн. т-ра, 29%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 90%; д) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 95%; е) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C, 95%; ф) NaOMe, ТГФ, комн. т-ра; г) 10% Pd/C, EtOAc, ТГФ, H₂, 1 атм, комн. т-ра, 84: 29% из 81; 85: 28% из 81; х) i) Br₂, ДМФА/CH₂Cl₂, 0°C; ii) пиридин, 50°C, T14: 27%; T15: 16%.

Схема 15



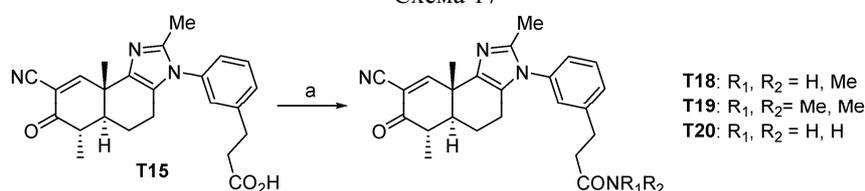
Реагенты и условия: а) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид, NH₄OAc, EtOH, ТГФ, комн. т-ра, 29%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 59%; в) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра; д) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C, 92% из 87; е) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 75%; ф) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 37%.

Схема 16



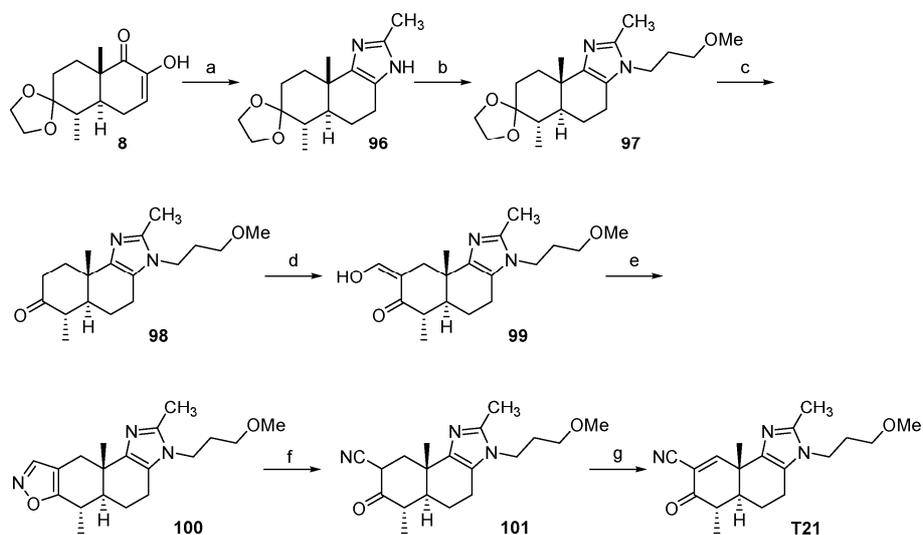
Реагенты и условия: а) бензальдегид, NH_4OAc , EtOH , комн. т-ра, 88%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра; в) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , комн. т-ра; д) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , 50°C ; е) NaOMe , MeOH , ТГФ, комн. т-ра; ф) i) Br_2 , ДМФА/ CH_2Cl_2 , 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 46% из 91.

Схема 17



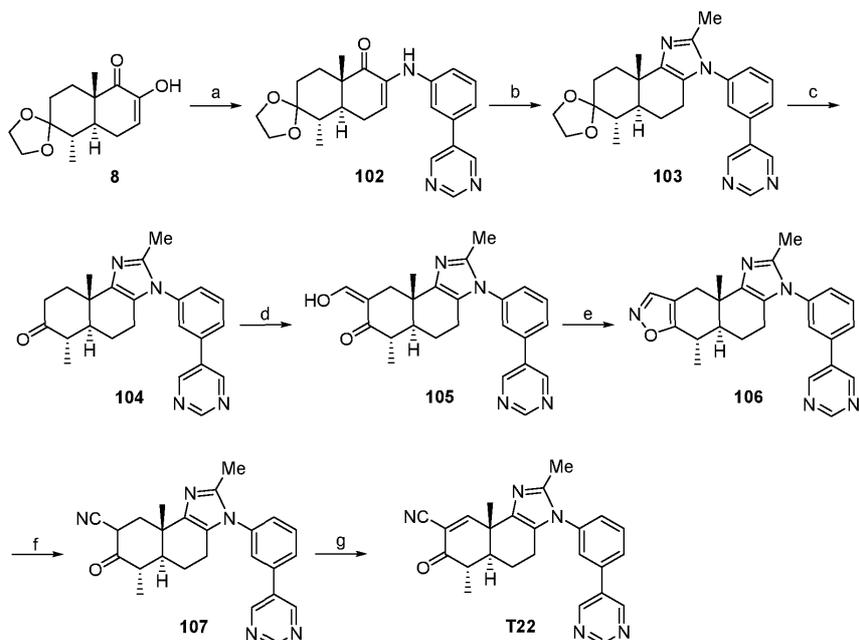
Реагенты и условия: а) i) оксалилхлорид, CH_2Cl_2 , ДМФА (кат.), 0°C ; ii) NHRR_1 , CH_2Cl_2 , от 0°C до комн. т-ры, T18: 32%; T19: 38%; T20: 10%.

Схема 18



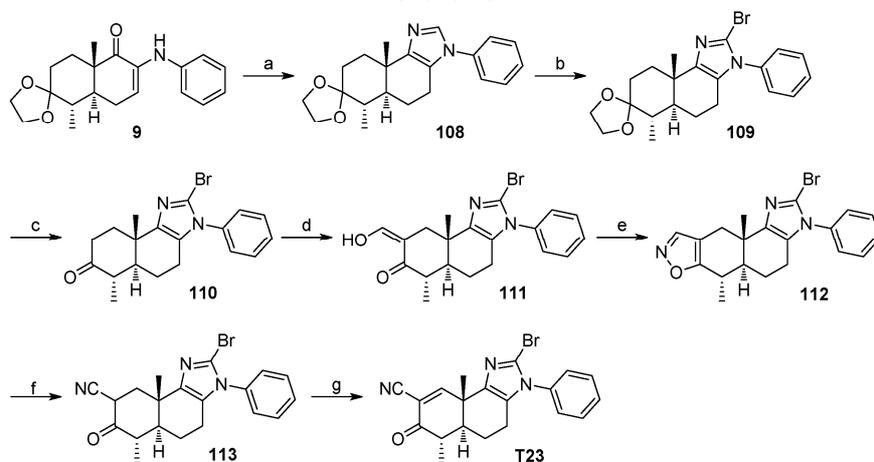
Реагенты и условия: а) NH_4OAc , CH_3CHO , EtOH , комн. т-ра, 77%; б) Cs_2CO_3 , $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$, MeCN , 85°C , 92%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 79%; д) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , комн. т-ра, 79%; е) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , 50°C , 87%; ф) NaOMe , MeOH , ТГФ, комн. т-ра, 93%; г) i) Br_2 , ДМФА/ CH_2Cl_2 , 0°C ; ii) пиридин, 50°C , 15%.

Схема 19



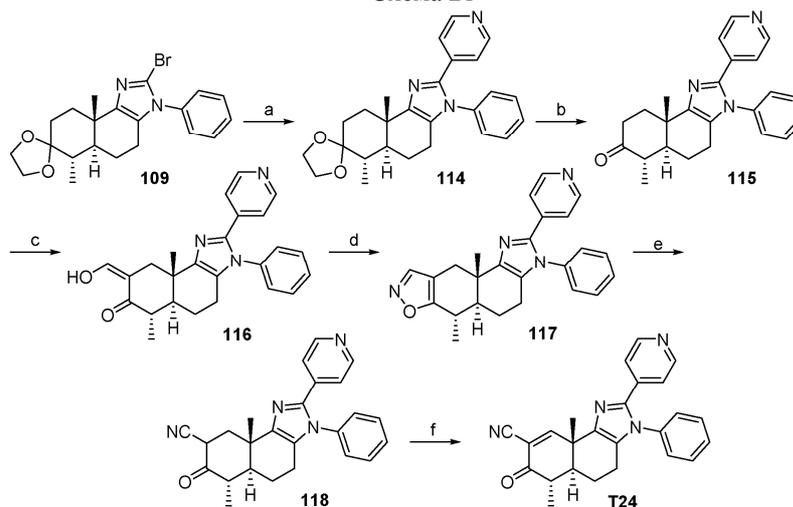
Реагенты и условия: а) 3-пиримидин-5-иланилин, *p*-TsOH·H₂O, бензол, 80°C, 78%; б) NH₄OAc, CH₃CHO, EtOH, ТГФ, комн. т-ра, 57%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 99%; д) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 98%; е) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C, 65%; ф) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, колич.; г) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 54%.

Схема 20



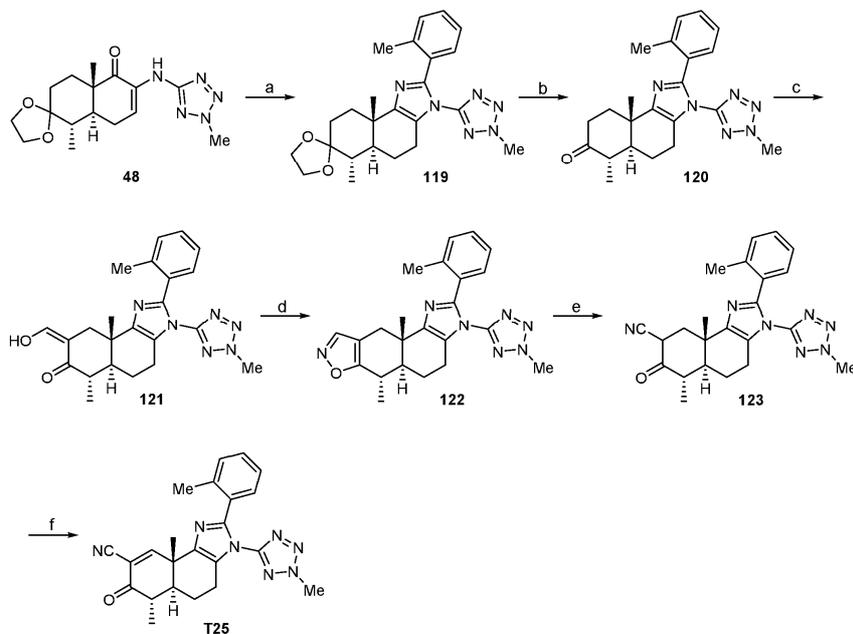
Реагенты и условия: а) NH₄OAc, HCHO водн., EtOH, комн. т-ра, 96%; б) NBS, MeCN, комн. т-ра, 96%; в) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, колич.; д) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 66%; е) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; ф) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра; г) i) Br₂, ДМФА, CH₂Cl₂, 0°C; ii) пиридин, 50°C, 33% из 111.

Схема 21



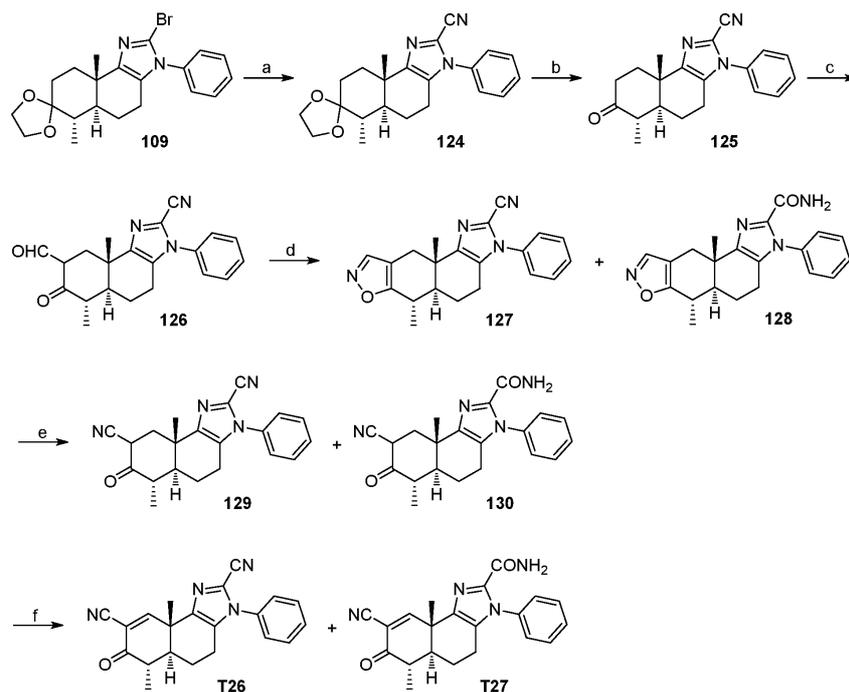
Реагенты и условия: а) пиридин-4-илбороновая кислота, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан, ДМФА, 100°C, 98%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, 70%; в) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 94%; д) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; е) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра; ф) i) Br₂, ДМФА, CH₂Cl₂, 0°C; ii) пиридин, 50°C, 43% из 116.

Схема 22



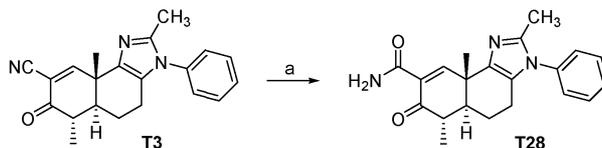
Реагенты и условия: а) NH₄OAc, о-толуальдегид, ТГФ, EtOH, 80°C, 83%; б) HCl водн., ТГФ, комн. т-ра, колич.; в) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 94%; д) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C, 42%; е) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра; ф) i) DBDMH, ДМФА, 0°C; ii) пиридин, 60°C, 42% из 122.

Схема 23



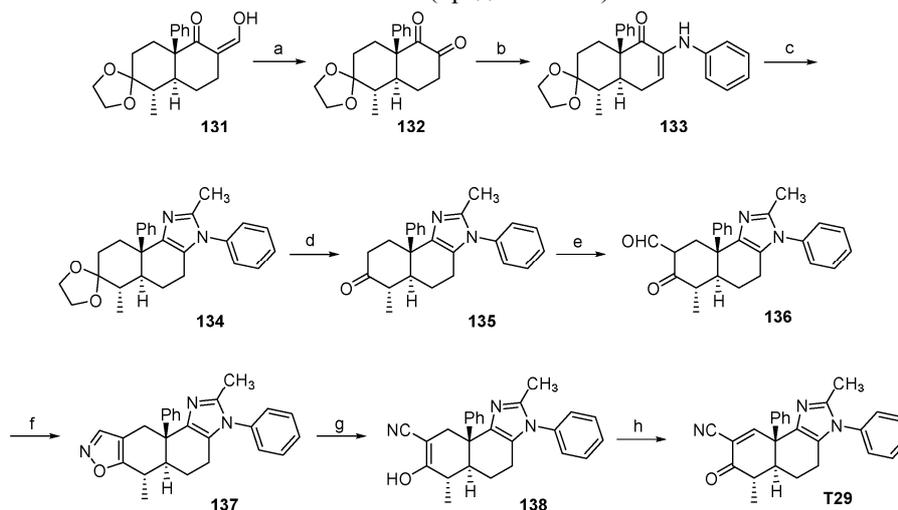
Реагенты и условия: а) $Zn(CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $dppf$, ДМФА, $180^\circ C$, 88%; б) HCl водн., ТГФ, $MeOH$, комн. т-ра; в) HCO_2Et , $NaOMe$, $MeOH$, ТГФ, комн. т-ра; д) $NH_2OH \cdot HCl$, $EtOH$, $60^\circ C$; е) $NaOMe$, $MeOH$, комн. т-ра; ф) i) $DBDMH$, ДМФА, $0^\circ C$; ii) пиридин, $60^\circ C$, T26: 16% из 124; T27: 13% из 124.

Схема 24



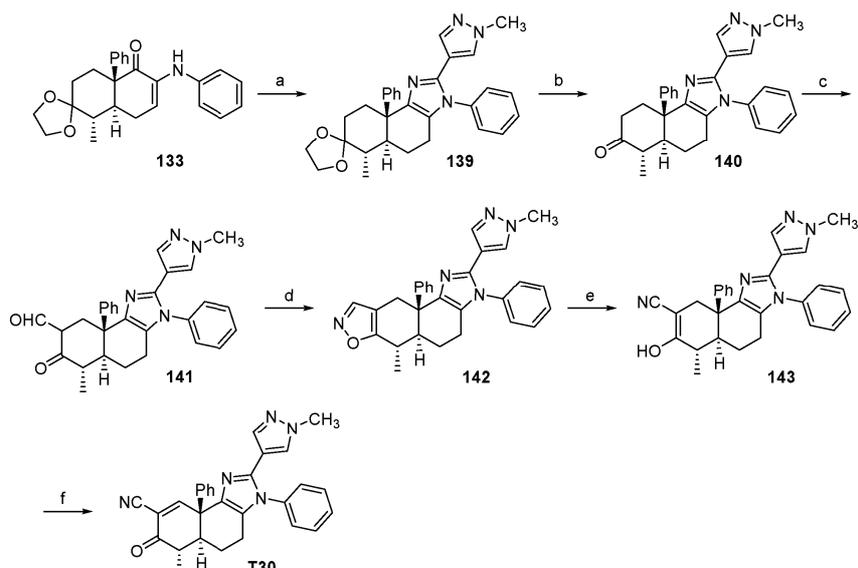
Реагенты и условия: а) гидридо(диметилфосфинистая кислота-кР)[водород-бис(диметилфосфинито-кР)]платина(II), $EtOH$, H_2O , $90^\circ C$, 50%.

Схема 25 (предложенная)



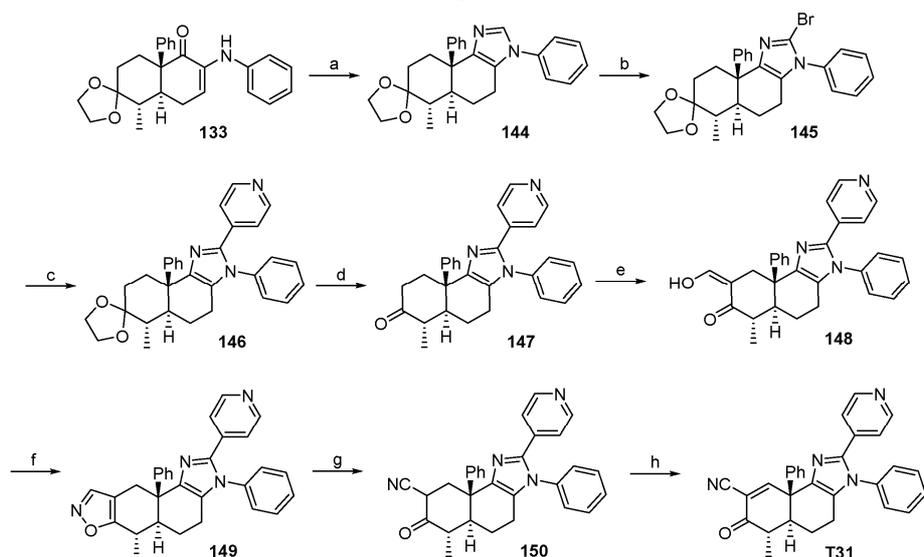
Реагенты и условия: а) i) озон; ii) Me_2S ; б) анилин, $TsOH \cdot H_2O$; в) NH_4OAc , CH_3CHO ; д) HCl водн.; е) HCO_2Et , $NaOMe$; ф) $NH_2OH \cdot HCl$; г) $NaOMe$; h) i) $DBDMH$; ii) пиридин.

Схема 26 (предложенная)



Реагенты и условия: а) NH_4OAc , 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид; б) HCl водн.; в) HCO_2Et , NaOMe ; д) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; е) NaOMe ; ф) i) DBDMH ; ii) пиридин.

Схема 27 (предложенная)



Реагенты и условия: а) NH_4OAc , HCHO водн.; б) NBS ; в) пиридин-4-илбороновая кислота, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 ; д) HCl водн.; е) HCO_2Et , NaOMe ; ф) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; г) NaOMe ; х) i) DBDMH или Br_2 ; ii) пиридин.

Соединение 2: соединение 1 (500 мг, 2,1 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до -30°C . Добавляли раствор трет-бутоксид калия (293 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и охлаждали до -30°C . Добавляли изоамилнитрит (0,35 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток разделяли между водой и метил-трет-бутиловым эфиром. Водную фазу охлаждали до 0°C . Добавляли EtOAc . pH смеси доводили до 7 с помощью 1н. водного раствора HCl (1,3 мл, 1,3 ммоль). Продукт экстрагировали EtOAc . Органический экстракт сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 2 (330 мг, выход 59%) в виде твердого белого пенящего вещества.

Соединение 3: соединение 2 (198 мг, 0,74 ммоль) и бензиламин (98 мкл, 0,90 ммоль) смешивали в закрытой пробирке и нагревали при 150°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-25% ацетона в гексанах) с получением соединения 3 (94 мг, выход 38%) в виде твердого желтого пенящего вещества. $m/z=339,2$ ($M+1$).

Соединение 4: смесь соединения 3 (100 мг, 0,30 ммоль), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (337 мг, 1,77 ммоль), ацетона (3 мл) и воды (0,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в те-

чение 3 ч. Добавляли EtOAc. Смесь обрабатывали водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$ и переносили в делительную воронку. Органический экстракт отделяли, промывали водой, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-25% ацетона в гексанах) с получением соединения 4 (90 мг, выход 100%) в виде твердого желтого пенистого вещества. $m/z=295,1$ (M+1).

Соединение 5: NaOMe (25 мас.% в метаноле, 230 мкл, 1,00 ммоль) добавляли к смеси соединения 4 (20 мг, 68 мкмоль) в HCO_2Et (160 мкл, 1,99 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C . Последовательно добавляли МТБЭ и 6н. водный раствор HCl (170 мкл, 1,02 ммоль). Смесь обрабатывали водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH} \sim 6,7$. Продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

Остаток смешивали с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (7 мг, 100 мкмоль), EtOH (1 мл) и водой (0,1 мл). После нагревания при 55°C в течение 1 ч добавляли 1н. водный раствор HCl (100 мкл, 100 мкмоль). Реакционную смесь нагревали еще 18 ч. Удаляли EtOH. Добавляли EtOAc. Смесь обрабатывали водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$. Продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 5 (15 мг, выход 69%) в виде твердого белого пенистого вещества. $m/z=320,1$ (M+1).

Соединение 6: NaOMe (16 мкл, 69,3 мкмоль) добавляли к раствору соединения 5 (15 мг, 46,9 мкмоль) в MeOH (470 мкл) при комнатной температуре. После нагревания реакционной смеси при 55°C в течение 1 ч добавляли МТБЭ (200 мл). Смесь обрабатывали 1н. водным раствором HCl до $\text{pH} \sim 7$. Продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 6 (13 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. $m/z=320,1$ (M+1).

Соединение T1: раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (6,2 мг, 21,7 мкмоль) в ДМФ (110 мкл) добавляли к раствору соединения 6 (13,8 мг, 43,1 мкмоль) в ДМФА (110 мкл) при 0°C . После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (11 мкл, 136,3 мкмоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором NaHCO_3 и водой. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% ацетона в гексанах) с получением соединения T1 (11 мг, выход 80%) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества. $m/z=318$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,94 (шс, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 2,68-2,82 (м, 2H), 2,55 (кд, 1H, $J=6,8, 13,5$ Гц), 2,06-2,20 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, $J=7,2$ Гц).

Соединение 8: озон пропускали через перемешиваемый раствор соединения 7 (2,00 г, 7,15 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -78°C . Цвет не изменился на синий, но ТСХ светло-зеленого раствора через 1,5 ч показала отсутствие исходного материала. Через раствор пропускали кислород в течение 10 мин, добавляли метилсульфид (2,8 мл, 38,1 ммоль), убирали баню из сухого льда и ацетона и перемешивали образец при комнатной температуре в течение ночи. Образец концентрировали, затем хроматографировали (силикагель, 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения 8 (1,86 г, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. $m/z=253$ (M+1).

Соединение 9: соединение 8 (1,04 г, 4,12 ммоль) растворяли в бензоле (200 мл). Добавляли анилин (1,2 г, 12,4 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (780 мг, 4,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения 9 (0,8 г, выход 60%) в виде маслянистого вещества. $m/z=328$ (M+1).

Соединение 10: соединение 9 (740 мг, 2,26 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли бензальдегид (480 мг, 4,52 ммоль) и ацетат аммония (1,75 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 10 (800 мг, выход 85%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=415$ (M+1).

Соединение 11: соединение 10 (800 мг, 1,93 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением твердого соединения 11 (720 мг, количественный выход). $m/z=371$ (M+1).

Соединение 12: соединение 11 (720 мг, 1,93 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5

ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,4 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 12 (770 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. $m/z=399$ (M+1).

Соединение 13: соединение 12 (770 мг, 1,93 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (270 мг, 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 13 (765 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. $m/z=396$ (M+1).

Соединение 14: соединение 13 (765 мг, 1,93 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,5 г, 7,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 14 (600 мг, выход 78%) в виде твердого вещества. $m/z=396$ (M+1).

Соединение T2: соединение 14 (205 мг, 0,51 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (3 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли бром (91 мг в 1 мл дихлорметана, 0,57 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (1 мл, 13 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения T2 (60 мг, выход 30%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=394$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (с, 1H), 7,43 (дд, 2H, $J=1,9, 5,0$ Гц), 7,43 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,20 (м, 5H), 2,59 (кд, 1H, $J=6,8, 13,5$ Гц), 2,51 (м, 2H), 2,16 (дт, 1H, $J=2,2, 12,8$ Гц), 2,06 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,30 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 15: в закрывающейся пробирке смесь соединения 9 (0,82 г, 2,50 ммоль), ацетата аммония (1,92 г, 25,04 ммоль) и ацетальдегида (0,28 мл, 5,00 ммоль) в этаноле (10 мл) продували N_2 , закрывали и перемешивали при комнатной температуре. ТСХ (силикагель, 30% EtOAc в гексанах) через 16 ч при комнатной температуре все еще показывала наличие исходного материала (R_f 0,42). Добавляли еще одну порцию ацетальдегида (0,28 мл, 5,00 ммоль). Образец снова продували N_2 , закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Образец концентрировали, затем разделяли между 10% водным раствором NH_4OH (50 мл) и CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и хроматографировали (силикагель, 10% метанола в EtOAc) с получением соединения 15 (0,70 г, выход 80%) в виде светло-коричневого твердого вещества. $m/z=353$ (M+1, 100%).

Соединение 16: раствор соединения 15 (0,70 г, 2,00 ммоль) и 1н. водного раствора HCl (20 мл, 20 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Образец концентрировали, охлаждали, подщелачивали 10% водным раствором NH_4OH (до pH ~9-10) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Объединенный органический экстракт сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 16 (0,59 г, выход 96%) в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки, $m/z=309$ (M+1, 100%).

Соединение 17: к перемешиваемому в атмосфере N_2 при комнатной температуре раствору соединения 16 (0,59 г, 1,91 ммоль) и этилформиата (15,5 мл, 191,9 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 1,8 мл, 9,6 ммоль). Через 16 ч раствор концентрировали, охлаждали, подкисляли избытком насыщенного раствора KH_2PO_4 (50 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Объединенный органический экстракт сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 17 (0,80 г, количественный выход) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества, которое использовали для следующей реакции без очистки. $m/z=337$ (M+1).

Соединение 18: перемешиваемый в атмосфере N_2 раствор соединения 17 с небольшим количеством примесей (все количество с последней стадии, $\leq 1,91$ ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (0,20 г, 2,88 ммоль) в этаноле (25 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали, охлаждали, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Объединенный органический экстракт сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 18 (0,76 г, количественный выход) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества, которое использовали для следующей реакции без очистки. $m/z=334$ (M+1).

Соединение 19: к перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере N_2 раствору соединения 18 (из последней стадии [все количество, используемое без очистки], $\leq 1,91$ ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 1,8 мл, 9,6 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали, охлаждали, подкисляли избытком насыщенного раствора KH_2PO_4 (50 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Объединенный органический экс-

тракт сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 19 (0,70 г, количественный выход) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества, которое использовали для следующей реакции без очистки. $m/z=334$ ($M+1$, 100%).

Соединение Т3: к перемешиваемому при $\sim 0^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 раствору соединения 19 (все количество с последней стадии, $\leq 1,91$ ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,27 г, 0,94 ммоль) в ДМФА (5 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли пиридин (1,5 мл, 18,5 ммоль). Ледяную баню убрали, образец нагревали при 50°C в течение 4 ч, охлаждали, концентрировали, затем разделяли между насыщенным раствором KH_2PO_4 (50 мл) и CHCl_3 (50 мл). Водный экстракт экстрагировали свежим CHCl_3 (2×25 мл). Объединенный органический экстракт сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и хроматографировали (силикагель, 100% EtOAc) с получением соединения Т3 (0,18 г, выход 28% из 16) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=332$ ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (с, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,21 (м, 2H), 2,55 (кд, 1H, $J=6,8$, 13,5 Гц), 2,45 (ддд, 1H, $J=6,4$, 11,0, 17,3 Гц), 2,37 (дд, 1H, $J=6,6$, 16,6 Гц), 2,26 (с, 3H), 2,11 (дт, 1H, $J=2,3$, 12,8 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,74 (тдд, 1H, $J=6,5$, 11,2, 13,3 Гц), 1,45 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 20: соединение 8 (1,21 г, 4,8 ммоль) растворяли в бензоле (200 мл). Добавляли 3-броманилин (2,45 г, 14,4 ммоль) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (125 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения 20 (1,4 г, выход 72%) в виде маслянистого вещества. $m/z=406$, 408 (1:1, $M+1$).

Соединение 21: соединение 20 (445 мг, 1,1 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли бензальдегид (235 мг, 2,2 ммоль) и ацетат аммония (0,85 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, а затем нагревали при 65°C в течение двух дней. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 21 (420 мг, выход 77%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=493$, 495 (1:1, $M+1$).

Соединение 22: соединение 21 (175 мг, 0,35 ммоль) растворяли в толуоле/ Et_3N (4:1, 5 мл). Добавляли CuI (10 мг, 0,05 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль) и пропаргиловый спирт (25 мг, 0,44 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 5 до 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения 22 (150 мг, выход 30%) в виде твердого вещества. $m/z=469$ ($M+1$).

Соединение 23: соединение 22 (125 мг, 0,267 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении в EtOAc (15 мл) над 10% Pd/C (25 мг) в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite^\circledR . Фильтрат концентрировали с получением соединения 23 (82 мг, выход 67%) в виде маслянистого вещества. $m/z=473$ ($M+1$).

Соединение 24: соединение 23 (82 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 24 (70 мг, выход 96%) в виде пенистого вещества. $m/z=429$ ($M+1$).

Соединение 25: соединение 24 (70 мг, 0,16 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 125 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 120 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 25 (70 мг, выход 96%) в виде маслянистого вещества. $m/z=457$ ($M+1$).

Соединение 26: соединение 25 (70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в EtOH . Добавляли гидрохлорид гидроксиланамина (35 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 26 (65 мг, выход 96%) в виде маслянистого вещества. $m/z=454$ ($M+1$).

Соединение 27: соединение 26 (65 мг, 0,14 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 105 мг, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 27 (65 мг, выход 94%) в виде маслянистого вещества. $m/z=496$ ($M+1$).

Соединение Т4: соединение 27 (65 мг, 0,14 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл) и охлаждали раствор до 0°C . Добавляли Br_2 (25 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь

при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (1 мл, 13 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 5 до 55% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т4 (10 мг, выход 15%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=494$ (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (с, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,23 (м, 4H), 7,01 (м, 2H), 3,98 (т, 2H, J=6,5 Гц), 2,67 (т, 2H, 7,6 Гц), 2,56 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,86 (м, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,30 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение 28: соединение 8 (270 мг, 1,07 ммоль) растворяли в бензоле (10 мл) и добавляли бифенил-4-амин (199 мг, 1,18 ммоль), затем p-TsOH·H₂O (10 мг). Раствор нагревали при 80°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 0,44 г темного пенного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 100% CH₂Cl₂) получали соединение 28 (270 мг, выход 62%) в виде оранжево-желтого пенного вещества. $m/z=404$ (M+1).

Соединение 29: соединение 28 (260 мг, 0,64 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл) и EtOH (2 мл). Добавляли ацетат аммония (497 мг, 6,44 ммоль), затем ацетальдегид (0,14 мл, 2,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще одну порцию ацетальдегида (0,14 мл) и продолжали перемешивание еще 2 дня. Смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 318 мг оранжево-желтого пенного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 9:1 EtOAc/CH₂Cl₂, затем 5% MeOH/EtOAc) получали соединение 29 (210 мг, выход 76%) в виде светло-желтого пенного вещества. $m/z=429$ (M+1).

Соединение 30: соединение 29 (210 г, 0,49 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 1M водный раствор HCl (1 мл). Раствор перемешивали в течение 3 дней, затем разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 30 (198 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенного вещества. $m/z=385$ (M+1).

Соединение 31: соединение 30 (0,49 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли NaOMe (0,88 г, 30 мас.% в MeOH) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, гасили добавлением насыщенного водного раствора KH₂PO₄ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 31 (210 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенного вещества. $m/z=413$ (M+1).

Соединение 32: соединение 31 (0,49 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (68 мг, 0,98 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 3 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 32 (210 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенного вещества. $m/z=410$ (M+1).

Соединение 33: соединение 32 (0,49 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли NaOMe (0,88 г, 30 мас.% в MeOH). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор KH₂PO₄ (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 198 мг светло-желтого твердого вещества. В результате флэш-хроматографии (3% MeOH/CHCl₃) получали соединение 33 (152 мг, выход 76% из 29) в виде светло-желтого твердого вещества. $m/z=410$ (M+1).

Соединение Т5: соединение 33 (150 мг, 0,37 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N'-дибромдиметилгидантоин (63 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C. Добавляли пиридин (0,4 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения раствор разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 150 мг коричневого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (2% MeOH/CHCl₃) получали соединение Т5 (85 мг, выход 57%) в виде светло-желтого пенного вещества. $m/z=408$ (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 2,57 (кд, 1H, J=6,8, 13,5 Гц), 2,46 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт, 1H, J=2,2, 12,8 Гц), 2,04 (м, 1H), 1,76

(тдд, 1H, J=6, 6, 10,9, 13,2 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение 34: соединение 20 (1,83 г, 4,5 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (10 г, 100 ммоль). Добавляли NaOAc (1,8 г, 22,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 34 (0,7 г, выход 35%) в виде маслянистого вещества. $m/z=448, 450$ (1:1, M+1).

Соединение 35: соединение 34 (700 мг, 0,35 ммоль) растворяли в DME/Et₃N (4:1, 5 мл). Добавляли CuI (30 мг, 0,15 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 мг, 0,08 ммоль) и пропаргиловый спирт (105 мг, 1,88 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 25 до 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения 35 (220 мг, выход 34%) в виде пенного вещества. $m/z=424$ (M+1).

Соединение 36: соединение 35 (200 мг, 0,47 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении в EtOAc (15 мл) над 10% Pd/C (25 мг) в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали с получением соединения 36 (180 мг, выход 90%) в виде маслянистого вещества. $m/z=430$ (M+1).

Соединение 37: соединение 36 (180 мг, 0,42 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли ацетат аммония (5 г, 65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 25 до 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 37 (67 мг, выход 39%) в виде пенного вещества. $m/z=411$ (M+1).

Соединение 38: соединение 37 (67 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, затем сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 38 (60 мг, количественный выход) в виде пенного вещества. $m/z=367$ (M+1).

Соединение 39: соединение 38 (60 мг, 0,16 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 125 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 120 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором KH₂PO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 39 (50 мг, выход 82%) в виде маслянистого вещества. $m/z=395$ (M+1).

Соединение 40: соединение 39 (50 мг, 0,13 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (30 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 40 (50 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=392$ (M+1).

Соединение 41: соединение 40 (50 мг, 0,13 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 95 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH₂PO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 41 (40 мг, выход 80%) в виде маслянистого вещества. $m/z=392$ (M+1).

Соединение Т6: соединение 41 (40 мг, 0,1 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (18 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (1 мл, 13 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 25 до 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т6 (10 мг, выход 25%) в виде пенного вещества. $m/z=390$ (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,05 (м, 3H), 3,71 (т, 2H, J=6,8 Гц), 2,79 (т, 2H, J=7,9 Гц), 2,27 (с, 3H), 2,21 (м, 9H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 42: соединение 8 (309 мг, 1,22 ммоль) растворяли в бензоле (15 мл) и добавляли бифенил-3-амин (228 мг, 1,35 ммоль), затем п-толуолсульфоновую кислоту (10 мг). Раствор нагревали при 80°C в течение 2 дней, затем оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 0,54 г темного пенного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 10 0% CH₂Cl₂) получали соединение 42 (370 мг, выход

75%) в виде светлого оранжево-желтого пенистого вещества. $m/z=404$ (M+1).

Соединение 43: соединение 42 (365 мг, 0,90 ммоль) суспендировали в ТГФ (3 мл) и EtOH (2 мл). Добавляли ацетат аммония (700 мг, 9,0 ммоль), затем ацетальдегид (0,20 мл, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще одну порцию ацетальдегида (0,20 мл) и продолжали перемешивание еще 2 дня. Смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 0,42 г оранжево-желтого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 3% MeOH/EtOAc) получали соединение 43 (288 мг, выход 74%) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=429$ (M+1).

Соединение 44: соединение 43 (288 мг, 0,67 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 1M HCl (1 мл). Раствор перемешивали в течение 3 дней. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 44 (223 мг, выход 86%) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=385$ (M+1).

Соединение 45: соединение 44 (223 мг, 0,58 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл) и ТГФ (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли NaOMe (30 мас.% в MeOH, 1,04 г, 5,8 ммоль) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, гасили добавлением насыщенного водного раствора KH_2PO_4 (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 45 (265 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=413$ (M+1).

Соединение 46: соединение 45 (265 мг, 0,58 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (81 мг, 1,16 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 3 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 46 (238 мг, количественный выход) в виде желтого пенистого вещества. $m/z=410$ (M+1).

Соединение 47: соединение 46 (238 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в MeOH, 1,04 г, 5,8 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор KH_2PO_4 (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 240 мг желтого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2% MeOH/ CHCl_3) получали соединение 47 (181 мг, выход 76% из 44) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=410$ (M+1).

Соединение Т7: соединение 47 (176 мг, 0,43 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N'-дибромдиметилгидантоин (74 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C. Добавляли пиридин (0,4 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением 160 мг коричневого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 1:1 EtOAc/ CH_2Cl_2) получали соединение Т7 (85 мг, выход 54%) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=408$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,59 (м, 3H), 7,48 (т, 2H, J=7,5 Гц), 7,41 (м, 2H), 7,18 (д, 1H, J=7,9 Гц), 2,56 (кд, 1H, J=6,6, 13,1 Гц), 2,50 (м, 1H), 2,46 (ддд, 1H, J=6,3, 10,1, 16,4 Гц), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт, 1H, J=2, 1, 13,0 Гц), 2,03 (м, 1H), 1,76 (дк, 1H, J=6,4, 12,6 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 48: соединение 8 (1 г, 4 ммоль) растворяли в бензоле (200 мл). Добавляли 2-метил-2Н-тетразол-5-амин (475 мг, 4,8 ммоль) и TsOH·H₂O (100 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 48 (1,05 г, выход 63%) в виде пенистого вещества. $m/z=334$ (M+1).

Соединение 49: соединение 48 (940 мг, 2,8 ммоль) растворяли в EtOH (40 мл). Добавляли бензальдегид (600 мг, 5,6 ммоль) и ацетат аммония (2,2 г, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем нагревали при 50°C в течение еще одного дня. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 49 (1,05 г, выход 90%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=421$ (M+1).

Соединение 50: соединение 49 (1,05 г, 1,93 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 50 (940 мг, количественный выход) в виде пенистого вещества. m/z=377 (M+1).

Соединение 51: соединение 50 (940 мг, 2,5 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,7 г, 9,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 51 (1 г, количественный выход) в виде маслянистого вещества. m/z=405 (M+1).

Соединение 52: соединение 51 (1 г, 2,5 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксиланамина (500 мг, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO₃, затем сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 52 (1 г, количественный выход) в виде маслянистого вещества. m/z=402 (M+1).

Соединение 53: соединение 52 (1 г, 2,5 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,8 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 53 (790 мг, выход 79% из 49) в виде маслянистого вещества. m/z=402 (M+1).

Соединение Т8: соединение 53 (790 мг, 1,96 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (4 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (350 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т8 (255 мг, выход 33%) в виде пенистого вещества. m/z=400 (M+1)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (с, 1H), 7,36 (м, 5H), 4,36 (с, 3H), 2,63 (м, 3H), 2,17 (дт, 1H, J=1,8, 12,7 Гц), 2,11 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 54: соединение 9 (0,26 г, 0,79 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли раствор 1-метил-1H-пирозол-4-карбальдегида (175 мг, 1,59 ммоль) в EtOH (1 мл), затем ацетат аммония (612 мг, 7,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 0,43 г темно-желтого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) получали соединение 54 (0,29 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. m/z=419 (M+1).

Соединение 55: соединение 54 (290 мг, 0,69 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли 1M HCl (1 мл). Раствор перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 55 (250 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. m/z=375 (M+1).

Соединение 56: соединение 55 (227 мг, 0,61 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли NaOMe (1,09 г, 30 мас.% в MeOH) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, гасили добавлением насыщенного водного раствора KН₂РO₄ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 56 (265 мг, количественный выход) в виде светло-коричневого пенистого вещества. m/z=403 (M+1).

Соединение 57: соединение 56 (0,61 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиланамина (85 мг, 1,22 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 57 (250 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества. m/z=400 (M+1).

Соединение 58: соединение 57 (0,61 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и MeOH (1 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в MeOH, 1,09 г, 6,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре с получением густой гетерогенной смеси. Большую часть растворителя удаляли ротационным

испарением. Добавляли насыщенный водный раствор KH_2PO_4 (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 260 мг желтого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 4% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) получали соединение 58 (232 мг, выход 95%) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=400$ ($M+1$).

Соединение Т9: соединение 58 (232 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N' -дибромдиметилгидантоин (83 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C . Добавляли пиридин (0,5 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением 176 мг оранжевого твердого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) получали соединение Т9 (101 мг, выход 44%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. $m/z=398$ ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (с, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,57 (кд, 1H, $J=6,8, 13,5$ Гц), 2,43 (м, 2H), 2,13 (дт, 1H, $J=2,3, 12,8$ Гц), 2,05 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 59: соединение 8 (0,7 г, 2,7 ммоль) растворяли в бензоле (100 мл). Добавляли 2-метиланилин (360 мг, 3,4 ммоль) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 59 (0,49 г, выход 53%) в виде маслянистого вещества. $m/z=342$ ($M+1$).

Соединение 60: соединение 59 (490 мг, 1,43 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли ацетальдегид (130 мг, 2,9 ммоль) и ацетат аммония (1,1 г, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли ацетальдегид (130 мг) и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения 60 (140 мг, выход 27%) в виде пенистого вещества. $m/z=367$ ($M+1$).

Соединение 61: соединение 60 (140 мг, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 61 (120 мг, количественный выход) в виде пенистого вещества. $m/z=323$ ($M+1$).

Соединение 62: соединение 61 (120 мг, 0,37 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 125 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,3 г, 1,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 62 (130 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=351$ ($M+1$).

Соединение 63: соединение 62 (130 мг, 0,37 ммоль) растворяли в EtOH . Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (55 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 63 (130 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=348$ ($M+1$).

Соединение 64: соединение 63 (130 мг, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 300 мг, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 64 (110 мг, выход 86% из 60) в виде маслянистого вещества. $m/z=348$ ($M+1$).

Соединение Т10: соединение 64 (110 мг, 0,32 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл) и охлаждали раствор до 0°C .

Добавляли Br_2 (56 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч.

Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем концентрировали.

Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения Т10 (30 мг, выход 27%) в виде пенистого вещества. $m/z=346$ ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 1:1 атропизомеры) δ [8,57 (с), 8,56 (с)] (1H), 7,35 (м, 4H), [7,15 (д, $J=7,4$

Гц), 7,09 (д, J=7,4 Гц)] (1H), 2,55 (кд, 1H, J=6,8, 13,4 Гц), 2,18 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), [2,01 (с), 1,99 (с)] (3H), 1,75 (м, 1H), [1,45 (с), 1,45 (с)] (3H), 1,28 (д, 3H, J=6,9 Гц).

Соединение 65: соединение 9 (0,76 г, 2,32 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл) и добавляли ацетат аммония (1,79 г, 23,2 ммоль), затем раствор 3-(бензилокси)пропаналя (762 мг, 4,64 ммоль) в EtOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество 3-(бензилокси)пропаналя (240 мг) и перемешивали смесь в течение 3 дней при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем охлаждали и концентрировали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 1,40 г оранжевого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2% MeOH/CHCl₃) получали соединение 65 (384 мг, выход 35%) в виде желтого пенного вещества. m/z=473 (M+1).

Соединение 66: соединение 65 (384 мг, 0,81 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли 1M HCl (1 мл). Раствор перемешивали в течение 3 дней, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 66 (316 мг, выход 91%) в виде желтого маслянистого вещества. m/z=429 (M+1).

Соединение 67: соединение 66 (316 мг, 0,74 ммоль) растворяли в этилформиате (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли NaOMe (1,3 г, 30 мас.% в MeOH) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 5 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, гасили добавлением насыщенного водного раствора KН₂РO₄ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 67 (336 мг, выход 99%) в виде светло-коричневого пенного вещества. m/z=457 (M+1).

Соединение 68: соединение 67 (336 мг, 0,74 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (102 мг, 1,47 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 3 ч, затем охлаждали и концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 68 (317 мг, выход 95%) в виде желто-коричневого пенного вещества. m/z=454 (M+1).

Соединение 69: соединение 68 (317 мг, 0,70 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и MeOH (1 мл) и добавляли NaOMe (1,26 г, 30 мас.% в MeOH). Раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор KН₂РO₄ (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 320 мг темно-желтого пенного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2% MeOH/CHCl₃) получали соединение 69 (240 мг, выход 76%) в виде желтого пенного вещества. m/z=454 (M+1).

Соединение T11: соединение 69 (62 мг, 0,14 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N'-дибромдиметилгидантоин (20 мг, 0,068 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C. Добавляли пиридин (0,1 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 67 мг желтого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 1:3 EtOAc/CH₂Cl₂) получали соединение T11 (32 мг, выход 52%) в виде светло-желтого пенного вещества. m/z=452 (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (с, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,28 (м, 3H), 7,20 (м, 4H), 4,45 (с, 3H), 3,74 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,55 (кд, 1H, J=6,8, 13,5 Гц), 2,38 (м, 2H), 2,10 (дт, 1H, J=2,2, 12,8 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 70: соединение 69 (165 мг, 0,36 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и помещали в атмосферу азота. Добавляли 10% Pd/C (40 мг) и вакуумировали колбу и продували водородом (3×), затем перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Добавляли 20% Pd(OH)₂/C (40 мг) и повторно гидрировали смесь в течение 24 ч. Добавляли еще одну порцию 20% Pd(OH)₂/C (40 мг) и снова гидрировали смесь в течение 48 ч. Смесь фильтровали через мелкозернистый стеклянный фильтр и концентрировали фильтрат. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 5% MeOH/CHCl₃) получали 55 мг неочищенного соединения 70 в виде белого пенного вещества. Полученный материал подвергали повторной хроматографии (силикагель, 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения 70 (15 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. m/z=364 (M+1).

Соединение T12: соединение 70 (15 мг, 0,041 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N'-дибромдиметилгидантоин (5,9 мг, 0,021 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C. Добавляли пиридин (0,1 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 4 ч. Раствор

охлаждали и концентрировали до коричневого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 3-5% MeOH/CHCl₃) получали соединение T12 (8,6 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. $m/z=362$ (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,20 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,56 (кд, 1H, J=6,8, 13,4 Гц), 2,41 (м, 2H), 2,11 (дт, 1H, J=2,3, 12,9 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,58 (ш с, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение 71: соединение 8 (0,5 г, 2 ммоль) растворяли в бензоле (100 мл). Добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (250 мг, 2,57 ммоль) и TsOH·H₂O (50 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 дней, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 71 (0,52 г, выход 79%) в виде маслянистого вещества. $m/z=332$ (M+1).

Соединение 72: соединение 71 (520 мг, 1,56 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли ацетальдегид (150 мг, 3,4 ммоль) и ацетат аммония (1,3 г, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли ацетальдегид (150 мг) и продолжали перемешивание в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения 72 (520 мг, выход 93%) в виде твердого вещества. $m/z=357$ (M+1).

Соединение 73: соединение 72 (520 мг, 1,46 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 3 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 73 (455 мг, количественный выход) в виде пенистого вещества. $m/z=313$ (M+1).

Соединение 74: соединение 73 (455 мг, 1,46 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,05 г, 6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, нейтрализовали водным раствором KН₂PO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 74 (495 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=341$ (M+1).

Соединение 75: соединение 74 (495 мг, 1,46 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (205 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 75 (485 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=338$ (M+1).

Соединение 76: соединение 75 (485 мг, 1,46 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,05 г, 5,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KН₂PO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 76 (380 мг, выход 77% из 72) в виде твердого вещества. $m/z=338$ (M+1).

Соединение T13: соединение 76 (380 мг, 1,12 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (200 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения T13 (135 мг, выход 36%) в виде пенистого вещества. $m/z=336$ (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,54 (кд, 1H, J=6,8, 13,5 Гц), 2,42 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,06 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 77: соединение 8 (1,8 г, 7,1 ммоль) растворяли в бензоле (200 мл). Добавляли (E)-метил-3-(3-аминофенил)акрилат (1,6 г, 9 ммоль) и TsOH·H₂O (150 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 77 (2,7 г, выход 92%) в виде маслянистого вещества. $m/z=412$ (M+1).

Соединение 78: соединение 77 (2,6 г, 6,3 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли ацетальдегид (560 мг, 12,6 ммоль) и ацетат аммония (4,8 г, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли ацетальдегид (560 мг) и перемешивали в течение еще одного дня. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения 78 (800 мг, выход 29%) в виде маслянистого вещества. $m/z=437$ (M+1).

Соединение 79: соединение 78 (800 мг, 1,83 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 79 (650 мг, выход 90%) в виде пенистого вещества. m/z=393 (M+1).

Соединение 80: соединение 79 (650 мг, 1,65 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,8 г, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, нейтрализовали водным раствором KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 80 (685 мг, выход 95%) в виде пенистого вещества. m/z=435 (M+1).

Соединение 81: соединение 80 (685 мг, 1,57 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (250 мг, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 81 (642 мг, выход 95%) в виде маслянистого вещества. m/z=432 (M+1).

Соединение 82 и 83: соединение 81 (642 мг, 1,48 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 1,1 г, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением смеси соединения 82 и соединения 83 (485 мг) в виде маслянистого вещества. m/z=418 (M+1 для 82) и 404 (M+1 для 83).

Соединение 84 и 85: смесь соединения 82 и 83 (480 мг) гидрировали при атмосферном давлении в EtOAc/ТГФ (10:1, 22 мл) над 10% Pd/C (35 мг) в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 15% MeOH в EtOAc) для выделения соединения 84 (184 мг, выход 29% из 81) и соединения 85 (169 мг, выход 28% из 81) в виде маслянистого вещества. Соединение 84: m/z=420 (M+1); соединение 85: m/z=406 (M+1).

Соединение T14: соединение 84 (184 мг, 0,458 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (4 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (80 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 50 до 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения T14 (50 мг, выход 27%) в виде пенистого вещества. m/z=418 (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,30 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,05 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,02 (т, 2H, J=7,6 Гц), 2,67 (т, 2H, J=7,6 Гц), 2,55 (кд, 1H, J=6,7, 13,4 Гц), 2,39 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,10 (дт, 1H, J=2,2, 12,9 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение T15: соединение 85 (160 мг, 0,39 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (4 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (70 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 15% MeOH в EtOAc) с получением соединения T15 (25 мг, выход 16%) в виде пенистого вещества. m/z=404 (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (с, 1H), 7,44 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,35 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,15 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=8,0 Гц), 3,06 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,72 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,53 (кд, 1H, J=6,7, 13,4 Гц), 2,39 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (д, 3H, J=6,9 Гц).

Соединение 86: соединение 48 (228 мг, 0,68 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и EtOH (2 мл). Добавляли ацетат аммония (524 мг, 6,8 ммоль), затем раствор 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (150 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 7 дней при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 0,47 г желтого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) получали неочищенное соединение 86 (85 г, выход 29%) в виде желтого маслянистого вещества. m/z=425 (M+1).

Соединение 87: неочищенное соединение 86 (85 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли 1M HCl (0,5 мл). Раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре, добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 80 мг маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2-5% MeOH/CHCl₃) получали соединение 87 (45 мг, выход 59%) в виде бе-

лого пенистого вещества. $m/z=381$ (M+1).

Соединение 88: соединение 87 (45 мг, 0,12 ммоль) растворяли в этилформиате (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли NaOMe (0,21 г, 30 мас.% в MeOH) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, гасили добавлением насыщенного водного раствора KH_2PO_4 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 88 (48 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=409$ (M+1).

Соединение 89: соединение 88 (48 мг, 0,12 ммоль) растворяли в EtOH (2 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (25 мг, 0,36 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 4 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 89 (44 мг, выход 92% из 87) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=406$ (M+1).

Соединение 90: соединение 89 (44 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) и добавляли NaOMe (0,21 г, 30 мас.% в MeOH). Раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и удаляли большую часть растворителя ротационным испарением. Добавляли насыщенный водный раствор KH_2PO_4 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 44 мг светло-желтого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, CHCl_3 , затем 2% MeOH/ CHCl_3) получали соединение 90 (33 мг, выход 75%) в виде бледно-желтого стекловидного вещества. $m/z=406$ (M+1).

Соединение T16: соединение 90 (33 мг, 0,081 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли N,N'-дибромдиметилгидантоин (11,6 мг, 0,041 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч при 0°C. Добавляли пиридин (0,1 мл) и нагревали раствор при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , концентрировали и сушили под вакуумом с получением 27 мг коричневого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 2% MeOH/ CHCl_3) получали соединение T16 (12 мг, выход 37%) в виде светло-желтого пенистого вещества. $m/z=404$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,42 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,60 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,31 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 91: соединение 71 (380 мг, 1,14 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли бензальдегид (250 мг, 2,3 ммоль) и ацетат аммония (0,9 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 25 до 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 91 (420 мг, выход 88%) в виде твердого вещества. $m/z=419$ (M+1).

Соединение 92: соединение 91 (420 мг, 1 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли Zn. HCl (воды, 3 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 92 (385 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. $m/z=375$ (M+1).

Соединение 93: соединение 92 (385 мг, 1 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 18 7,5 ммоль). Добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,75 г, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, нейтрализовали водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 93 (410 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. $m/z=403$ (M+1).

Соединение 94: соединение 93 (410 мг, 1 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (140 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 94 (400 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества. $m/z=400$ (M+1).

Соединение 95: соединение 94 (400 мг, 1 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,75 г, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 95 (400 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. $m/z=400$ (M+1).

Соединение T17: соединение 95 (400 мг, 1 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (4 мл) и охлаждали

раствор до 0°C. Добавляли Br₂ (180 мг в 1 мл дихлорметана, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 50 до 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения T17 (185 мг, выход 46% из 91) в виде пенистого вещества. m/z=398 (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (с, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,30 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 2,58 (кд, 1H, J=6,85, 13,5 Гц), 2,51(м, 2H), 2,13 (дт, 1H, J=2,2, 12,9 Гц), 2,09 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение T18: соединение T15 (75 мг, 0,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Добавляли оксалилхлорид (120 мг, 0,94 ммоль) и ДМФА (1 каплю) и перемешивали раствор в течение 1 ч. После выпаривания растворителя получали неочищенный карбонилхлорид. Неочищенный карбонилхлорид в дихлорметане (2 мл) добавляли к раствору MeNH₂ (30 мас.% в воде, 0,3 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения T18 (25 мг, выход 32%) в виде пенистого вещества. m/z=417 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 7,41 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 5,34 (ш с, 1H), 3,04 (т, 2H, J=7,5 Гц), 2,79 (д, 3H, J=4,9 Гц), 2,49 (т, 2H, J=7,5 Гц), 2,47 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (дт, 1H, J=2,3, 12,3 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,9 Гц).

Соединение T19: соединение T15 (100 мг, 0,24 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Добавляли оксалилхлорид (150 мг, 1,18 ммоль) и ДМФА (1 каплю) и перемешивали раствор в течение 1 ч. После выпаривания растворителя получали неочищенный карбонилхлорид. Неочищенный карбонилхлорид в дихлорметане (2 мл) добавляли к раствору MeNH₂ (2M, 1 мл, 2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения T19 (40 мг, выход 38%) в виде пенистого вещества. m/z=431 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,05 (м, 2H), 3,04 (т, 2H, J=7,6 Гц), 2,97 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,64 (т, 2H, J=7,6 Гц), 2,54 (кд, 1H, J=6,8, 13,5 Гц), 2,40 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,09 (дт, 1H, J=2,3, 13,0 Гц), 2,01 (м, 1H), 1,74 (ддд, 1H, J=6,7, 12,9, 18,0 Гц), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение T20: соединение T15 (75 мг, 0,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Добавляли оксалилхлорид (120 мг, 5 экв.) и ДМФА (1 каплю) и перемешивали раствор в течение 1 ч. После выпаривания растворителя получали неочищенный карбонилхлорид. Неочищенный карбонилхлорид в дихлорметане (2 мл) добавляли к раствору NH₄OH (30 мас.%, 0,2 г, 3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения T20 (10 мг, выход 10%) в виде пенистого вещества. m/z=403 (M+H);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 7,42 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,06 (м, 2H), 5,29 (ш с, 2H), 3,05 (т, J=7,5 Hz, 2H), 2,57 (т, 2H, J=7,6 Гц), 2,43 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, J=6,8 Гц).

Соединение 96: соединение 8 (1,0 г, 3,96 ммоль) смешивали в EtOH (15 мл) вместе с ацетатом аммония (3,0 г, 39 ммоль) и ацетальдегидом (350 мг, 7,95 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Смесь концентрировали, гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением соединения 96 (0,85 г, выход 77%) в виде маслянистого вещества. m/z=277 (M+1).

Соединение 97: соединение 96 (330 мг, 1,2 ммоль) смешивали с карбонатом цезия (1,5 г, 4,6 ммоль) в ацетонитриле (35 мл). Добавляли 1-бром-3-метоксипропан (300 мг, 1,96 ммоль) и нагревали смесь при 85°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением соединения 97 (385 мг, выход 92%) в виде маслянистого вещества. m/z=349,21 (M+1).

Соединение 98: соединение 97 (385 мг, 1,10 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3n. HCl (5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 98 (290 мг, выход 79%) в виде маслянистого веще-

ства. $m/z=305$ (M+1).

Соединение 99: соединение 98 (290 мг, 0,95 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл) и по каплям добавляли NaOMe (30 мас.% в MeOH, 685 мг, 3,80 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь концентрировали, гасили насыщенным водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 99 (250 мг, выход 79%) в виде маслянистого вещества. $m/z=333$ (M+1).

Соединение 100: соединение 99 (250 мг, 0,75 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (110 мг, 1,58 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали и концентрировали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 100 (215 мг, выход 87%) в виде пенистого вещества. $m/z=330$ (M+1).

Соединение 101: соединение 100 (215 мг, 0,65 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NaOMe (470 мг, 30 мас.% в MeOH). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор KH_2PO_4 и экстрагировали смесь EtOAc (2×65 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 101 (200 мг, выход 93%) в виде пенистого вещества. $m/z=330$ (M+1).

Соединение T21: соединение 101 (200 мг, 0,61 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли раствор брома (110 мг, 0,69 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивали раствор в течение 2 ч при 0°C . Добавляли пиридин (2 мл) и нагревали раствор при 50°C в течение 12 ч. Раствор охлаждали и концентрировали. Добавляли дихлорметан (2 мл), затем насыщенный водный раствор NaHCO_3 (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 2,5 до 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения T21 (30 мг, выход 15%) в виде светло-оранжевого смолистого вещества. $m/z=328$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (с, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,33 (м, 2H), 2,57 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,85 (м, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, J=6,7 Гц).

Соединение 102: к раствору соединения 8 (336 мг, 1,33 ммоль) в бензоле (16 мл) добавляли 3-пиримидин-5-иланилин (250 мг, 1,47 ммоль), затем моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (51 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане (100 мл), а затем промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением остатка. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 1 до 1,25% MeOH в дихлорметане) получали соединение 102 (419 мг, выход 78%) в виде твердого желтого пенистого вещества. $m/z=406$ (M+1).

Соединение 103: к раствору соединения 102 (412 мг, 1,02 ммоль) в смеси этанола (3 мл) и тетрагидрофурана (4 мл) добавляли ацетат аммония (786 мг, 10,20 ммоль), затем ацетальдегид (180 мг, 4,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытой пробкой пробирке при комнатной температуре в течение 5 дней. При необходимости добавляли дополнительное количество ацетальдегида для доведения реакции до завершения. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, а затем концентрировали с получением красного маслянистого вещества. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 1 до 5% MeOH в дихлорметане) получали соединение 103 (249 мг, выход 57%) в виде светло-желтого липкого вещества. $m/z=431$ (M+1).

Соединение 104: к раствору соединения 103 (249 мг, 0,578 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3M водный раствор HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 104 (222 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $m/z=387$ (M+1, 100%).

Соединение 105: к холодному (5°C) раствору соединения 104 (222 мг, 0,574 ммоль) в смеси этилформиата (5 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) добавляли метоксид натрия (5,4M раствор в MeOH, 1,06 мл, 5,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней в атмосфере N_2 при комнатной температуре, затем гасили насыщенным раствором KH_2PO_4 (10 мл), разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 105 (234 мг, выход 98%) в виде твердого желтого пенистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $m/z=415$ (M+1).

Соединение 106: к раствору соединения 105 (234 мг, 0,565 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (78 мг, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3

(25 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, а затем концентрировали с получением остатка. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 2 до 3% MeOH в дихлорметане) получали соединение 106 (152 мг, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. m/z=412 (M+1).

Соединение 107: к раствору соединения 106 (152 мг, 0,369 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (6 мл) и метанола (1,2 мл) добавляли метоксид натрия (5,4М раствор в MeOH, 0,68 мл, 3,69 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 18 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором KН₂РO₄ (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением соединения 107 (152 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. m/z=412 (M+1).

Соединение Т22: к раствору соединения 107 (150 мг, 0,36 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (63 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (0,40 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением остатка. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 1 до 2% MeOH в дихлорметане) получали соединение Т22 (79 мг, выход 54%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=410 (M+1);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 2,49 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,10 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, J=7,0 Гц).

Соединение 108: соединение 9 (3,7 г, 11,3 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли формальдегид (37 мас.% в воде, 1,5 г, 16,8 ммоль) и ацетат аммония (9 г, 116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли формальдегид (1,5 г) и перемешивали в течение еще 2 дней. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения 108 (3,7 г, выход 96%) в виде пенистого вещества. m/z=339 (M+1).

Соединение 109: соединение 108 (430 мг, 1,27 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (10 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли NBS (265 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексане) с получением соединения 109 (510 мг, выход 96%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=417, 419 (1:1, M+1).

Соединение 110: соединение 109 (160 г, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3н. водный раствор HCl (3 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, затем сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 110 (140 мг, количественный выход) в виде пенистого вещества. m/z=373, 375 (M+1).

Соединение 111: соединение 110 (140 мг, 0,38 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 125 ммоль) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,25 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем нейтрализовали водным раствором KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 111 (100 мг, выход 66%) в виде пенистого вещества. m/z=401, 403 (M+1).

Соединение 112: соединение 111 (100 мг, 0,25 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл) и добавляли гидроксид гидроксиламина (35 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 112 (100 мг) в виде пенистого вещества. m/z=398, 400 (M+1).

Соединение 113: соединение 112 (100 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,18 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KН₂РO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали с получением соединения 113 (100 мг) в виде пенистого вещества. m/z=398, 400 (M+1).

Соединение Т23: соединение 113 (100 мг, 0,25 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли бром (45 мг в 1 мл дихлорметана, 0,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь

нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 5 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения T23 (33 мг, выход 33% из 111) в виде пенистого вещества. $m/z=396, 398$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (с, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 2,55 (кд, 1H, $J=6,8, 13,5$ Гц), 2,44 (м, 2H), 2,11 (дт, 1H, $J=2,3, 12,8$ Гц), 2,03 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 114: соединение 109 (350 мг, 0,81 ммоль) растворяли в диоксане/ДМФА (4:1, 10 мл). Добавляли K_2CO_3 (370 мг, 2,53 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60 мг, 0,08 ммоль) и пиридин-4-илбороновую кислоту (200 мг, 1,6 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение 10 мин. После перемешивания при 100°C в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения 114 (320 мг, выход 98%) в виде твердого вещества. $m/z=416$ (M+1).

Соединение 115: соединение 114 (320 мг, 0,8 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли 3н. HCl (воды., 3 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 115 (200 мг, выход 70%) в виде пенистого вещества. $m/z=372$ (M+1).

Соединение 116: соединение 115 (200 мг, 0,54 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл, 187,5 ммоль) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,4 мг, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем нейтрализовали водным раствором KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 116 (205 мг, выход 94%) в виде твердого вещества. $m/z=400$ (M+1).

Соединение 117: соединение 116 (205 мг, 0,5 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксилamina (70 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 117 (200 мг) в виде пенистого вещества. $m/z=397$ (M+1).

Соединение 118: соединение 117 (200 мг, 0,5 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 0,36 г, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора KH_2PO_4 и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с получением соединения 118 (200 мг) в виде маслянистого вещества. $m/z=391$ (M+1).

Соединение T24: соединение 118 (200 мг, 0,5 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (4 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли бром (90 мг в 1 мл дихлорметана, 0,56 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 26 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения T24 (85 мг, выход 43% из 116) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=395$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (м, 4H), 2,59 (кд, 1H, $J=6,8, 13,5$ Гц), 2,50 (дд, 2H, $J=4,0, 8,7$ Гц), 2,15 (дт, 1H, $J=2,3, 12,7$ Гц), 2,09 (м, 1H), 1,82 (тт, 1H, $J=8,9, 13,4$ Гц), 1,55 (с, 3H), 1,30 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 119: к раствору соединения 48 (350 мг, 1,05 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (3 мл) и этанола (4 мл) добавляли ацетат аммония (809 мг, 10,50 ммоль), затем о-толуальдегид (1,010 г, 8,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением красного маслянистого вещества. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 2 до 17% EtOAc в дихлорметане) получали соединение 119 (377 мг, выход 83%) в виде желтого липкого вещества. $m/z=435$ (M+1).

Соединение 120: к раствору соединения 119 (255 мг, 0,587 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3М водный раствор HCl (1,0 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч в атмосфере N_2 , затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 120 (250 мг, количественно) в виде желто-зеленого липкого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $m/z=391$ (M+1).

Соединение 121: к охлажденному до 0°C раствору соединения 120 (250 мг, 0,640 ммоль) в смеси этилформиата (5 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) добавляли метоксид натрия (5,4М раствор в метаноле, 1,19 мл, 6,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 дней в атмосфере N_2 при комнат-

ной температуре, затем гасили насыщенным раствором KH_2PO_4 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 121 (252 мг, выход 94%) в виде твердого желто-оранжевого пенистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $m/z=419$ (M+1).

Соединение 122: к раствору соединения 121 (252 мг, 0,602 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидрохлорид гидросиламина (84 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 18 ч, затем концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением остатка. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 9 до 50% EtOAc в гексанах) получали соединение 122 (105 мг, выход 42%) в виде грязновато-белого липкого вещества. $m/z=416$ (M+1).

Соединение 123: к раствору соединения 122 (103 мг, 0,248 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (5 мл) и метанола (1 мл) добавляли метоксид натрия (5,4 М раствор в метаноле, 0,46 мл, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 18 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным раствором KH_2PO_4 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×0 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 123 (115 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $m/z=416$ (M+1).

Соединение T25: к раствору соединения 123 (115 мг, 0,28 ммоль) в безводном N,N -диметилформамиде (4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (48 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (0,40 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением остатка. В результате очистки флэш-хроматографией (силикагель, от 1 до 2 5% MeOH в дихлорметане) получали соединение T25 (48 мг, выход 42% из 122) в виде желтого твердого вещества. $m/z=414$ (M+1);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (м, 4H), 2,59 (кд, 1H, $J=6,8$, 13,5 Гц), 2,50 (дд, 2H, $J=4,0$, 8,7 Гц), 2,15 (дт, 1H, $J=2,3$, 12,7 Гц), 2,09 (м, 1H), 1,82 (тт, 1H, $J=8,9$, 13,4 Гц), 1,55 (с, 3H), 1,30 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Соединение 124: смесь соединения 109 (0,50 г, 1,26 ммоль), цианида цинка (0,15 г, 1,28 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,060 г, 0,066 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (0,040 г, 0,072 ммоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали, затем нагревали с помощью микроволнового излучения при 180°C в течение 5 мин. Образец охлаждали, разбавляли этилацетатом (3 мл), фильтровали, концентрировали и хроматографировали (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 124 (0,380 г, выход 8 8%) в виде грязновато-белого твердого вещества. $m/z=364$ (M+1).

Соединение 125: раствор соединения 124 (0,55 г, 1,51 ммоль) и 1н. водного раствора HCl (15 мл, 15 ммоль) в смеси метанол:ТГФ (1:1, 30 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Образец концентрировали, охлаждали, подщелачивали 10% раствором NH_4OH до pH ~9-10, затем экстрагировали CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением соединения 125 (0,66 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. $m/z=320$ (M+1).

Соединение 126: к перемешиваемому в атмосфере N_2 при комнатной температуре раствору соединения 125 (все количество, полученное выше, $\leq 1,51$ ммоль) и этилформиата (13 мл, 161 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 1,42 мл, 7,57 ммоль). Образец перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор KH_2PO_4 (50 мл) и экстрагировали смесь CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 126 (0,59 г) в виде твердого желтого пенистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. $m/z=348$ (M+1).

Соединение 127 и 128: неочищенное соединение 126 (все количество, полученное выше, $\leq 1,51$ ммоль) и гидрохлорид гидросиламина (0,16 г, 2,30 ммоль) в этаноле (25 мл) в атмосфере N_2 нагревали при 60°C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образец концентрировали, затем разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением смеси соединения 127 и 128 (0,63 г) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. $m/z=345$ (M+1 для 127) и 363 (M+1 для 128).

Соединение 129 и 130: к перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере N_2 раствору

соединения 127 и 128 (все количество, полученное выше, $\leq 1,51$ ммоль) в метаноле (30 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (30 мас.% раствор в метаноле, 1,7 мл, 9,1 ммоль). Образец перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, затем разделяли между насыщенным водным раствором K_2HPO_4 (50 мл) и CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением смеси соединения 129 и 130 (0,57 г) в виде твердого светло-коричневого пенистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. $m/z=345$ ($M+1$ для 129) и 363 ($M+1$ для 130).

Соединения T26 и T27: к перемешиваемому при $\sim 0^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 раствору соединения 127 и 128 (все количество, полученное выше, $\leq 1,51$ ммоль) в ДМФА (6 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,26 г, 0,91 ммоль) в ДМФА (4 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли пиридин (1,5 мл, 18,5 ммоль), убирали ледяную баню и нагревали образец при 60°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Образец охлаждали, концентрировали, затем разделяли между насыщенным водным раствором K_2HPO_4 (50 мл) и CHCl_3 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения T26 (84 мг, выход 16% из 124) в виде твердого светло-желтого пенистого вещества и соединения T27 (69 мг, выход 13% из 124) в виде твердого светло-желтого пенистого вещества.

T26: $m/z=343$ ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (с, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 2,60 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,31 (д, 3H, $J=6,7$ Гц).

T27: $m/z=361$ ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (с, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (ш с, 1H), 5,28 (ш с, 1H), 2,57 (кд, 1H, $J=6,8$, 13,5 Гц), 2,42 (м, 2H), 2,12 (дт, 1H, $J=2,3$, 12,7 Гц), 2,07 (м, 1H), 1,77 (тдд, 1H, $J=7,4$, 10,2, 13,3 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, 3H, $J=6,7$ Гц).

Соединение T28: раствор соединения T3 (35,8 мг, 0,108 ммоль) и гидридо(диметилфосфинистая кислота-кР)[водород-бис(диметилфосфинито-кР)]платины(II) (12,5 мг, 0,0291 ммоль) в смеси этанол/вода (4:1, 1 мл) нагревали до 90°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь концентрировали до твердого вещества и очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, от 0 до 100% ацетона в гексанах) с получением соединения T28 (19 мг, выход 50%) в виде твердого вещества: m/z 350 ($M+1$);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (с, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,20 (дд, 2H, $J=1,8$, 6,9 Гц), 5,55 (ш с, 1H), 2,57 (кд, 1H, $J=6,8$, 13,6 Гц), 2,44 (ддд, 1H, $J=6,4$, 11,1, 17,2 Гц), 2,35 (дд, 1H, $J=5,5$, 16,7 Гц), 2,27 (с, 3H), 2,08 (дт, 1H, $J=2,2$, 12,8 Гц), 1,99 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,27 (д, 3H, $J=6,8$ Гц).

Все соединения, композиции и способы, описанные и заявленные в настоящем документе, могут быть получены и осуществлены без излишних экспериментов в свете настоящего описания. Несмотря на то, что настоящее описание может быть сфокусировано на нескольких вариантах реализации изобретения или может быть описано в отношении предпочтительных вариантов реализации изобретения, специалистам в данной области техники понятно, что в отношении соединений, композиций и способов могут быть применены варианты и модификации без отклонения от общей идеи, границ объема и концепции настоящего изобретения. Все варианты и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, входят в общую идею, границы объема и концепцию настоящего изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения.

Литературные источники

Следующие литературные источники, до той степени, до которой они обеспечивают иллюстративные методические или иные подробности, вспомогательные для изложенного выше описания, специально включены в настоящий документ посредством ссылки.

Патент США № 7915402.

Патент США № 7943778.

Патент США № 8124799.

Патент США № 8129429.

Заявка PCT WO 2008/064133.

Заявка PCT WO 2012/083306.

Заявка PCT WO 2013/163344.

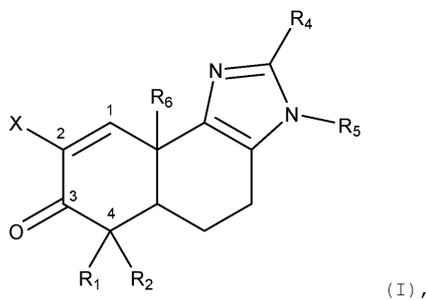
Заявка PCT WO 2015/027206.

- Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
- Ahmad et al., *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
- Ahmad et al., *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
- Araujo et al., *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Dickerson et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 марта, 2007.
- Dinkova-Kostova et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dudhgaonkar et al., *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Favaloro, et al., *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth ред.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson et al., *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, et al., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Honda et al., *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.
- Honda, et al., *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011.
- Hong, et al., 2012.
- Ishikawa et al., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Kawakami et al., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Kruger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee et al., *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz et al., *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby et al., *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby et al., *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liby et al., *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu et al., *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7^{oe} изд., Wiley, 2013.
- McIver et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris et al., *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Pergola et al., 2011.
- Place et al., *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Reisman et al., *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014.
- Ross et al., *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Ruster et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

- Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
 Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
 Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
 Satoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
 Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
 Suh et al., *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
 Suh et al., *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
 Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
 Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
 Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
 Xie T et al., *J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995.
 Zhou et al., *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где X представляет собой -CN или -C(O)R_a, где R_a представляет собой -NH₂;

R₁ и R₂, каждый независимо, представляют собой водород; или алкил_(C≤12);

R₄ представляет собой

водород, гидроксид, амино, галоген или циано; или

алкил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12), ацил_(C≤12) или амидо_(C≤12), где каждая из указанных групп необязательно замещена; или

-алкандиил_(C≤6)-Y₁, где Y₁ представляет собой необязательно замещенный аралкокси_(C≤12); и

R₅ представляет собой

водород; или

алкил_(C≤12), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤12) или ацил_(C≤12), где каждая из указанных групп необязательно замещена;

-арендиил_(C≤8)-Y₃, где Y₃ представляет собой необязательно замещенный гетероарил_(C≤12);

R₆ представляет собой необязательно замещенный алкил_(C≤12);

где один, два или четыре кольцевых атома гетероарила_(C≤12), каждый независимо, представляет собой N или O;

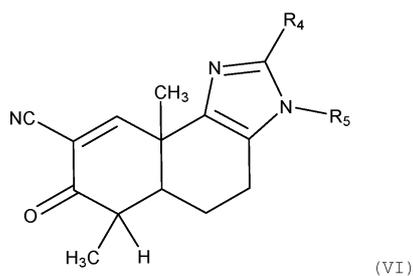
где арил_(C≤12) представляет собой фенил, метилфенил, бифенил, нафтил, фенантренил или антраценил, каждый из которых необязательно замещен;

где аралкил_(C≤12) относится к одновалентной группе -алкандиил-арил, в которой группа "арил" представляет собой фенил или нафтил, каждый из которых необязательно замещен, и алкандиильная группа представляет собой (C₁-C₂)алкилен; и

где в каждом радикале, указанном как "замещенный", один или два атома водорода независимо замещены -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой формулу



где R_4 представляет собой

водород, гидроксигруппа, аминогруппа, галоген или цианогруппа; или

алкил $_{(C \leq 12)}$, арил $_{(C \leq 12)}$, аралкил $_{(C \leq 12)}$, гетероарил $_{(C \leq 12)}$, ацил $_{(C \leq 12)}$ или амидо $_{(C \leq 12)}$, где каждая из указанных групп необязательно замещена; или

-алкандиил $_{(C \leq 6)}$ - Y_1 , где Y_1 представляет собой необязательно замещенный аралкокси $_{(C \leq 12)}$; и

R_5 представляет собой

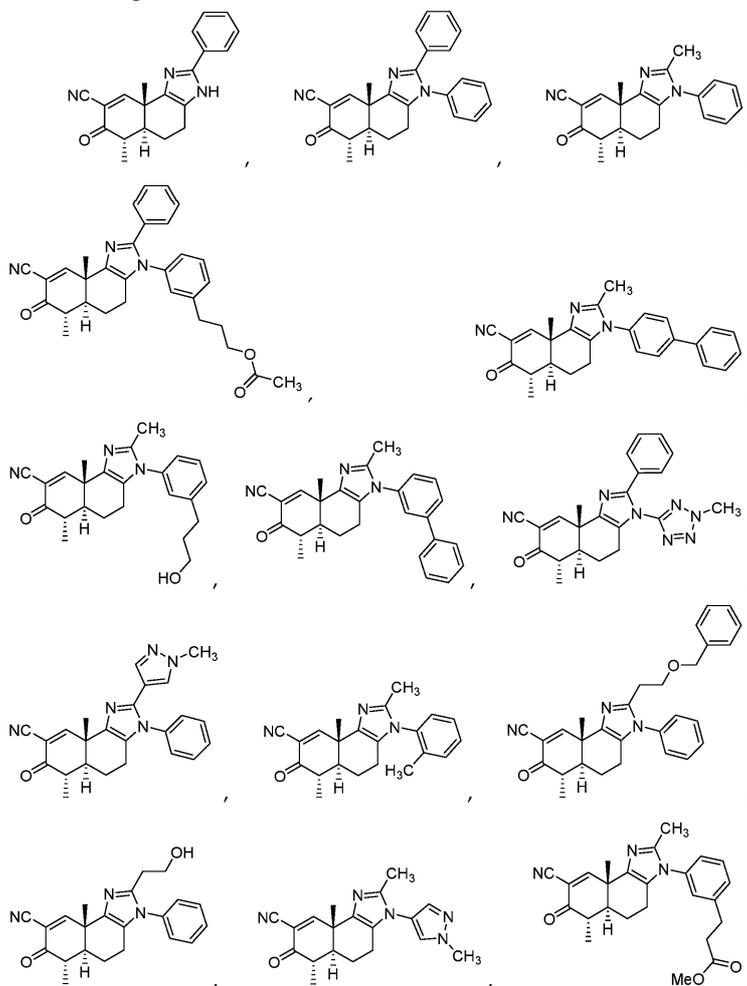
водород; или

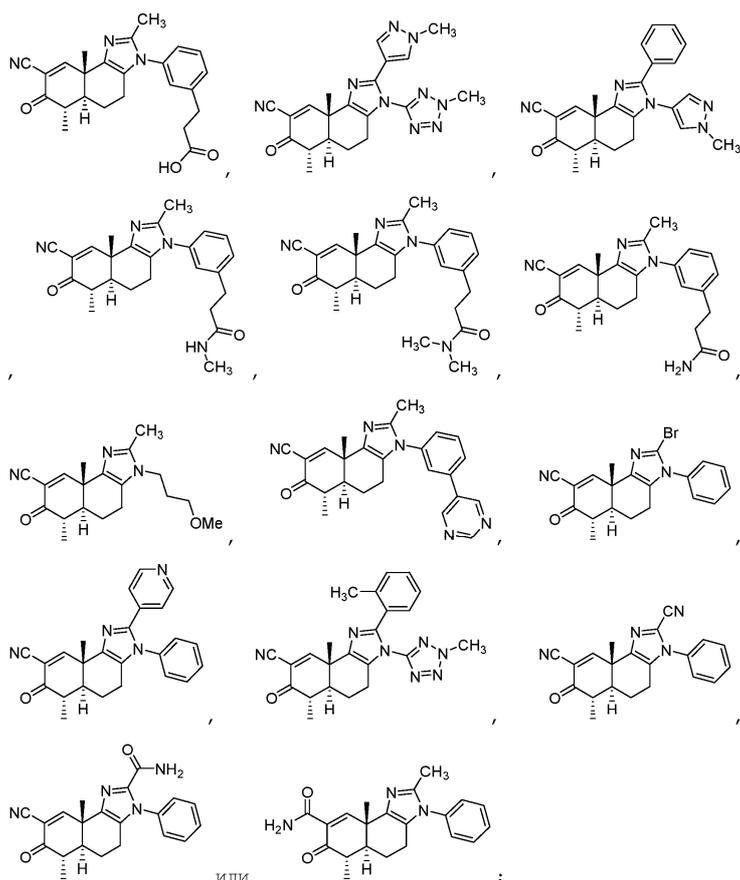
алкил $_{(C \leq 12)}$, арил $_{(C \leq 12)}$, аралкил $_{(C \leq 12)}$, гетероарил $_{(C \leq 12)}$ или ацил $_{(C \leq 12)}$, где каждая из указанных групп необязательно замещена;

-арендиил $_{(C \leq 8)}$ - Y_3 , где Y_3 представляет собой необязательно замещенный гетероарил $_{(C \leq 12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, выбранное из





или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- a) соединение по любому из пп.1-3 и
- b) вспомогательное вещество.

5. Способ лечения заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из пп.1-4, где заболевание или расстройство характеризуется сверхэкспрессией генов iNOS у пациента или характеризуется сверхэкспрессией генов COX-2 у пациента.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что пациентом является человек.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с воспалением.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что заболевание или расстройство характеризуется сверхэкспрессией генов iNOS у пациента.

9. Способ по п.5, отличающийся тем, что заболевание или расстройство характеризуется сверхэкспрессией генов COX-2 у пациента.

10. Способ ингибирования выработки оксида азота, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, количества соединения по пп.1-3 или композиции по п.4, достаточного для инициации ингибирования выработки оксида азота, вызванной IFN- γ , в одной или более клетках пациента.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2