(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190033 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.21

(22) Дата подачи заявки
2019.06.17

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛА И ИМИДАЗОЛА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ IL-17 И ROR-ГАММА

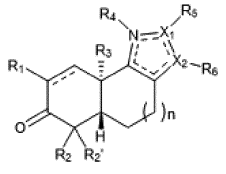
(31) **62/685,742; 62/687,602**
(32) **2018.06.15; 2018.06.20**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/037543**
(87) **WO 2019/241796 2019.12.19**

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

(72) Изобретатель:
Цзян Синь, Висник Мелеэн, Бендер Кристофер Ф., Болтон Гари, Капрат Брэдли, Ли Читасэ, Корнберг Брайан, О'Брайан Патрик, Хотема Марта Р. (US)

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

(57) В данном документе описаны соединения формулы



(I),

а также их аналоги, где переменные определены в данном документе. Также предложены их фармацевтические композиции. В некоторых аспектах соединения и композиции, предложенные в данном документе, можно применять для модуляции активности IL-17 и RORγ. Также предложены способы введения соединений и композиций, предложенных в данном документе, нуждающемуся в этом пациенту, например, для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, связанных с воспалением, или аутоиммунных расстройств.

202190033 A1

202190033 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566366EA/085

СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛА И ИМИДАЗОЛА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ IL-17 И ROR-гамма

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/685742, поданной 15 июня 2018 г., и предварительной заявке США № 62/687602, поданной 20 июня 2018 г., полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

Описание известного уровня техники

Воспалительные заболевания, в частности, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз и рассеянный склероз, часто имеют тяжелые и долгосрочные нежелательные эффекты на физическое самочувствие и качество жизни. У многих пациентов эти заболевания обуславливают существенную недееспособность, а в некоторых случаях (например, волчанка и рассеянный склероз) они могут представлять угрозу для жизни. Последние достижения в разработке вариантов терапии, такие как разработка терапевтических антител к фактору некроза опухоли (TNF), улучшили результаты и качество жизни для многих пациентов. Однако у существенного количества пациентов не наблюдается достаточное облегчение симптомов при применении таких вариантов терапии или они не могут их переносить. Даже у пациентов, восприимчивых к терапии, могут наблюдаться существенные побочные эффекты, которые могут представлять угрозу для жизни вследствие подавления иммунитета или других осложнений.

Недавние исследования хронического воспаления и аутоиммунности выявили важную роль субпопуляции Т-лимфоцитов, известных как Th17-клетки. Эти клетки вырабатывают воспалительный цитокин интерлейкин 17 (IL-17). Сообщалось о повышении уровней IL-17 при различных аутоиммунных заболеваниях, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, витилиго, синдром Шегрена и анкилозирующий спондилит (Miossec and Kolls, 2012; Yang *et al.*, 2014; Gaffen *et al.*, 2014). Имеющиеся данные позволяют предположить, что IL-17 также играет существенную роль в патологии васкулита, атеросклероза и воспалительных заболеваний легких, таких как муковисцидоз и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). IL-17 также участвует в патофизиологии эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и БАС. Повышенные уровни IL-17 или Th17-клеток были зарегистрированы у пациентов с психиатрическими и

психоневрологическими состояниями, включая шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, глубокую депрессию и аутизм. Повышение уровней IL-17 было связано с другими патологическим состояниями, связанными с нарушением регуляции воспалительной сигнализации, включая ожирение, резистентность к инсулину и жировую болезнь печени.

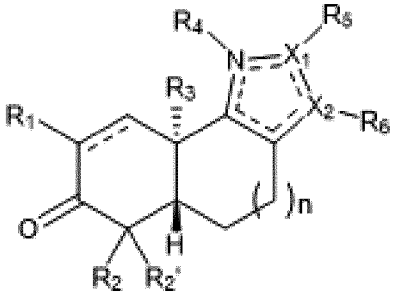
Хотя Th17-клетки не являются единственным источником IL-17, сообщалось, что эти клетки являются основным источником этого цитокина в тканях, поврежденных вследствие аутоиммунного заболевания, таких как артритические суставы. Сообщалось, что повышенные уровни IL-17 обуславливают деградацию тканей, например, за счет стимуляции выработки матриксных металлопротеиназ, что является источником повреждения соединительной ткани и хрящей, и повышения экспрессии лиганда рецепторного активатора NF-κB (RANKL), который стимулирует активность остеокластов и обуславливает повреждение костей.

Нарушение активности Th17-клеток, включая повышение выработки IL-17, также вовлечено в патологии, связанные с некоторыми вирусными и паразитарными инфекциями. Например, IL-17 участвует в развитии тяжелого нейровоспаления, связанного с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и повышенной тяжестью поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, стимуляции чрезмерного воспалительного ответа и ингибировании выведения инфекционного агента (Waite and Skokos, 2011). Соответственно, способы лечения, которые предотвращают или ингибируют избыточную выработку IL-17 или иным образом снижают циркулирующие уровни IL-17, имели бы существенный потенциал при широком спектре заболеваний или расстройств, в том числе включающих воспалительные и аутоиммунные компоненты.

Дифференцировка Th17-клеток и выработка ими IL-17 в значительной степени регулируются ретиноидным орфанным рецептором RORγt, членом семейства ядерных гормональных рецепторов. Экспрессия RORγt типична для всех типов Th17-клеток и играет существенную роль в их дифференцировке, а также их активности. RORγ также регулирует выработку IL-17 в клетках других типов, включая гамма-дельта Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки и клетки-индукторы лимфоидной ткани (Bronner *et al.*, 2017). Было показано, что ингибирование активности RORγt приводит к снижению экспрессии IL-17. Таким образом, идентификация низкомолекулярных ингибиторов RORγt представляет значительный интерес.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены новые соединения, включая производные пиразола и имидазола, с противовоспалительными и/или антиоксидантными свойствами, их фармацевтические композиции, способы их производства и способы их применения. В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(I),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где:

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

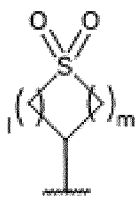
R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

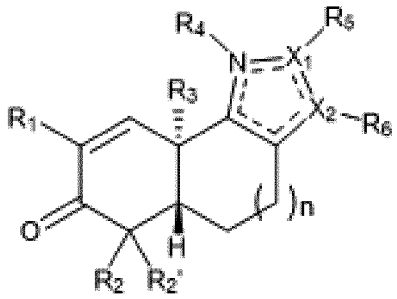
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(II),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

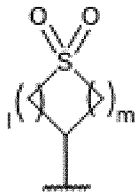
R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

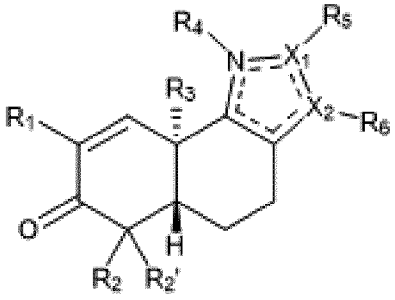
алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляет собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(III),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или

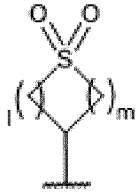
замещенную версию любой их этих групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

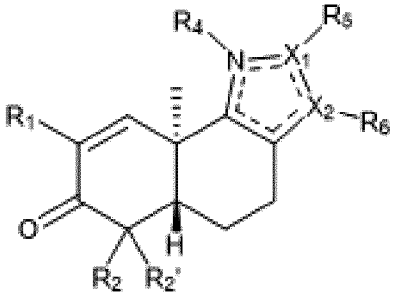
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(IV),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

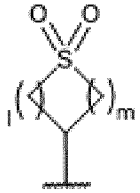
алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq18)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где:

l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

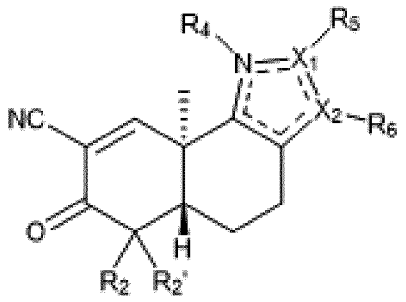
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$алкандиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$алкандиил$_{(C\leq18)}-$аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, $-$арендиил$_{(C\leq18)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(V),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

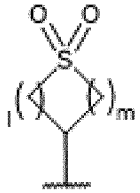
алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

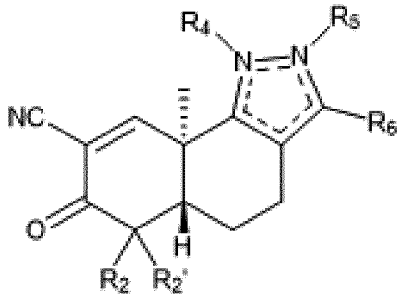
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VI),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

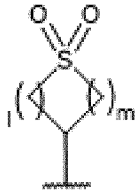
$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой $алкандиил_{(C\leq8)}$, $алкендиил_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



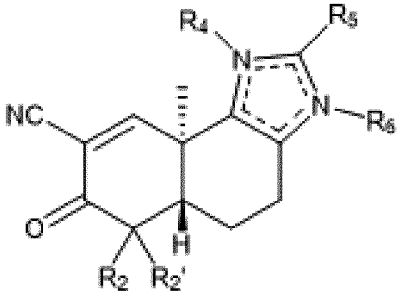
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



(VII),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

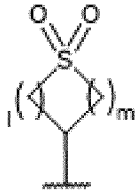
$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой $алкандиил_{(C\leq8)}$, $алкендиил_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



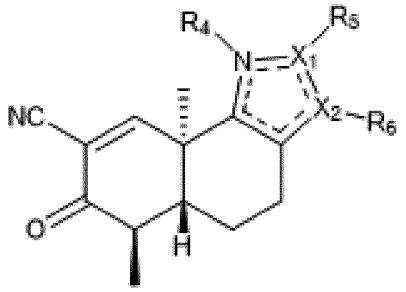
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; где:

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



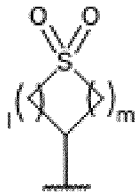
(VIII),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

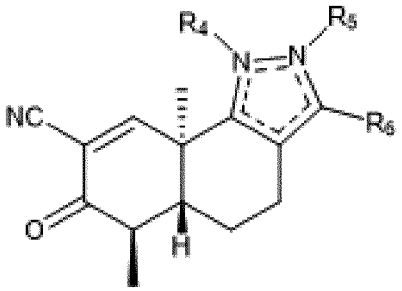
R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, $алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$ или $диариламино_{(C\leq12)}$;

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



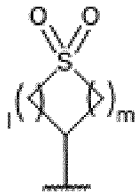
(IX),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



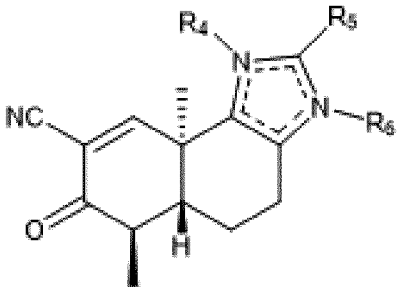
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; где:

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В других вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:



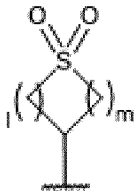
(X),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

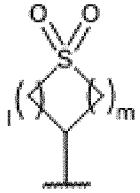
или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления X_1 и X_2, оба, представляют собой N. В других вариантах осуществления X_1 и X_2, оба, не представляют собой N. В других вариантах осуществления X_1 или X_2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$ или замещенный $алкил_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циано. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой $-C(O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой $алкокси_{(C\leq6)}$, такой как метокси. В других вариантах осуществления R_a представляет собой амино.

В некоторых вариантах осуществления R_2' представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_2' и R_2, оба, представляют собой водород. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$ или замещенный $алкил_{(C\leq12)}$. В некоторых

вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления R_4 отсутствует. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$, такой как 2,2,2-трифторэтил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как циклогексил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил или 1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой:



где l и m, каждый, представляют собой 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления l равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 1 или 2.

В других вариантах осуществления R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$, такой как фенил, *о*-толил, *п*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, 4′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил или 2′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$, такой как 4-(трифторметил)фенил, 4-цианофенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-карбоксифенил, 4′-метокси-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(диметиламино)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил или 5-(3-(гидроксиметил)фенил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$, такой как бензил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как 4-морфолинофенил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, (пиридин-3-ил)фенил, (пиридин-4-ил)фенил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-5-ил)фенил, 4-

(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 5-фенилпиридин-2-ил, [3,3′-бипиридин]-6-ил, 5-циклопропилпиридин-2-ил, 6-фенилпиридин-3-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 4-фенилоксазол-2-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, 4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(пиридазин-3-ил)фенил, 4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил, 1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил или бензо[*d*]тиазол-2-ил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как 2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил, 5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил, 4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил, 4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил, 5-(трифторметил)бензо[*d*]оксазол-2-ил, 6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил или 4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил.

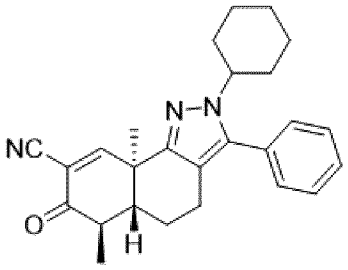
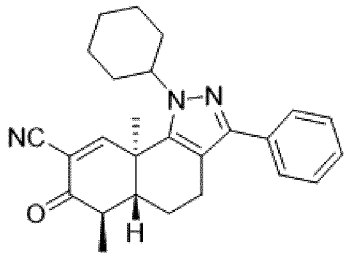
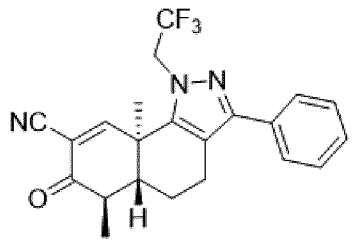
В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, такой как метил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как циклогексил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$, такой как фенил, *o*-толил, *n*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, [1,1′-бифенил]-3-ил или 3-изопропилфенил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$, такой как 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 3-бромфенил, 3-хлорфенил, 4-(диметиламино)фенил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$, такой как бензил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как 3-морфолинофенил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, хинолин-3-ил, хинолин-5-ил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиримидин-5-ил)фенил, 2-изопропилпиримидин-5-ил, 6-циклопропилпиридин-3-ил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил или 2-циклопропилпиридин-4-ил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как 2-(трифторметил)пиридин-4-ил или 3-(5-

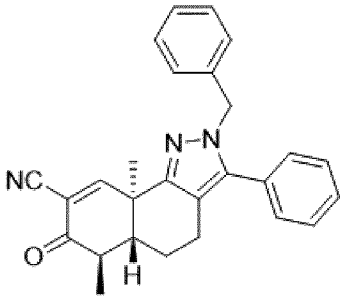
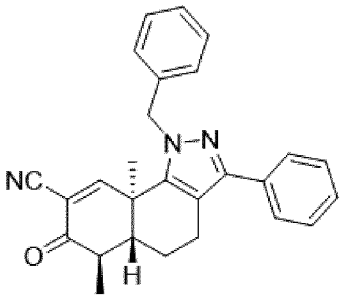
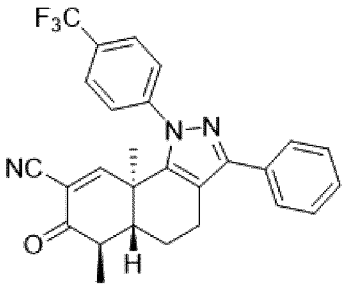
фторпиридин-3-ил)фенил. В других вариантах осуществления R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как 2-морфолинопиридин-4-ил.

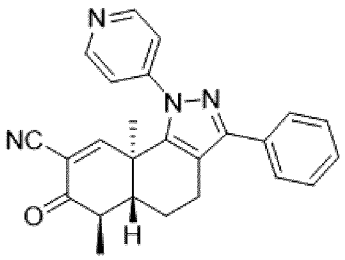
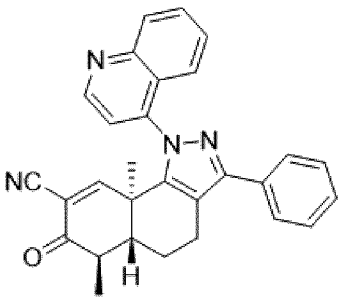
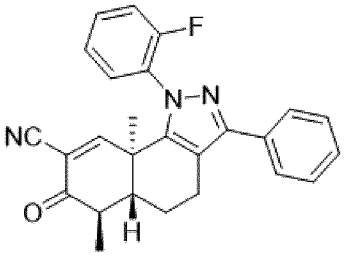
В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой водород. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой амино. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкиламино$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$, такой как метиламино. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, такой как циклобутиламино. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, такой как метил(циклобутил)амино. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный ариламино$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$, такой как фениламино. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$, такой как 2-гидроксиэтил или 2-метоксиэтил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq6)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$, такой как $-C(O)CH_3$. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как циклопропил или циклогексил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой −алкандиил$_{(C\leq18)}$−циклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный −алкандиил$_{(C\leq18)}$−циклоалкил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой −алкандиил$_{(C\leq18)}$−циклоалкил$_{(C\leq18)}$, такой как циклобутилметил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$, такой как фенил, *о*-толил, *п*-толил или 3-изопропилфенил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$, такой как 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(гидроксиметил)фенил, 3-фторфенил или 4-(фторметил)фенил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$, такой как бензил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$, такой как 2-фторбензил, 4-фторбензил или 4-хлорбензил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6

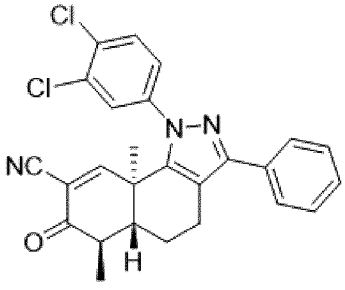
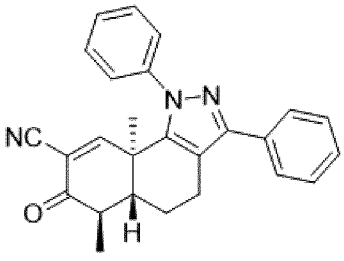
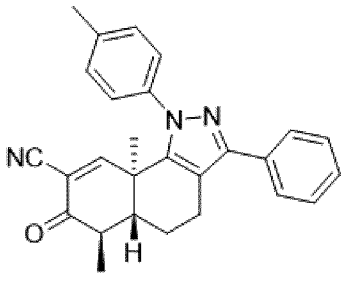
представляет собой –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, такой как 4-морфолинофенил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метил-2*H*-тетразол-5-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, пиридин-2-илметил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, такой как 2-пиридинилметил или 4-пиридинилметил. В других вариантах осуществления R_6 представляет собой –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$ или замещенный –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, такой как 2-(бензилокси)этил.

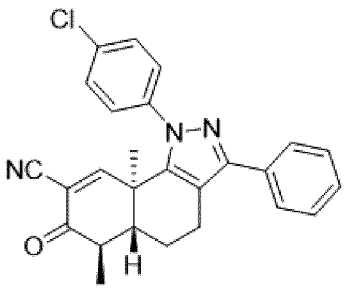
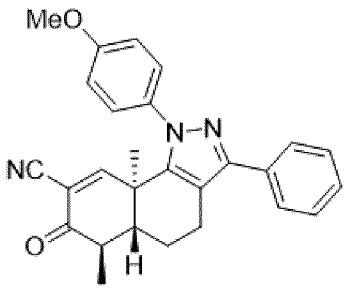
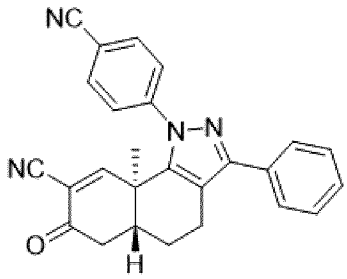
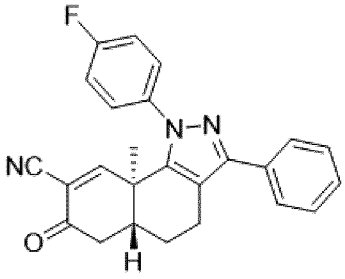
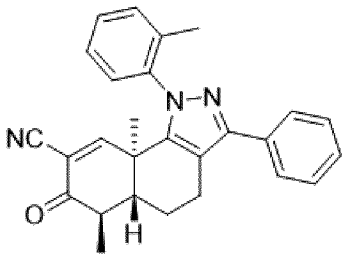
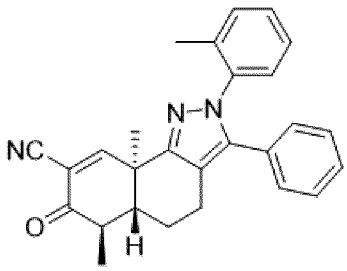
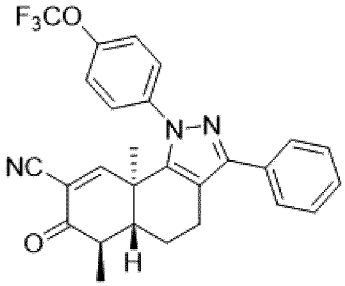
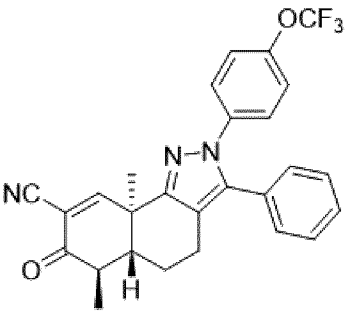
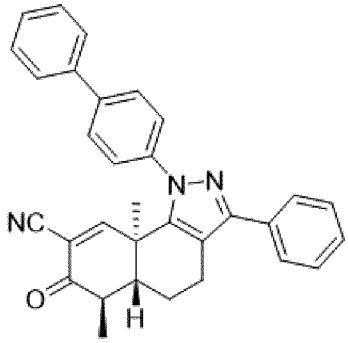
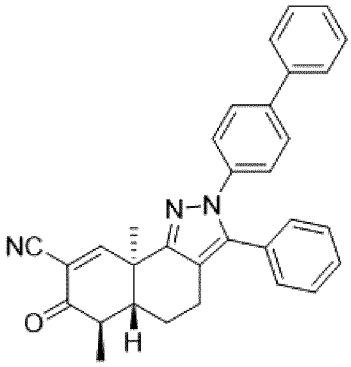
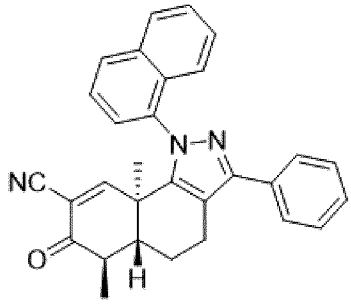
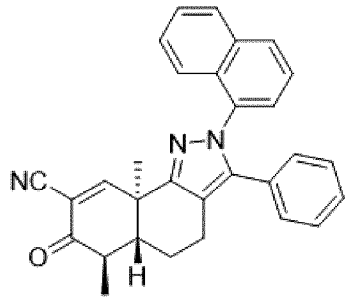
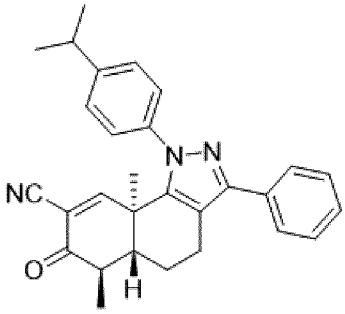
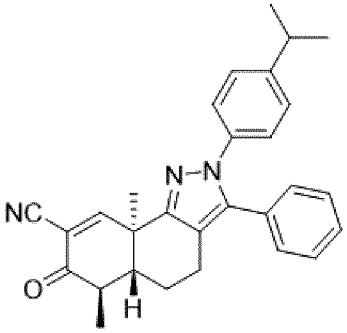
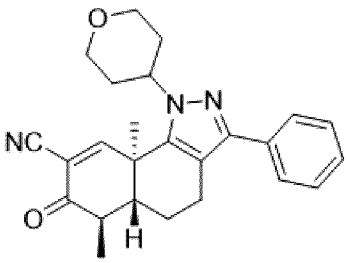
В некоторых вариантах осуществления соединения дополнительно определены как:

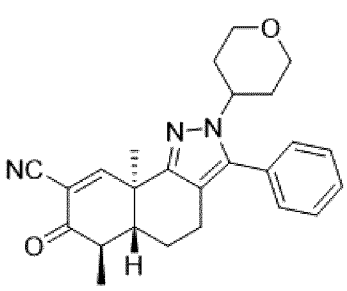
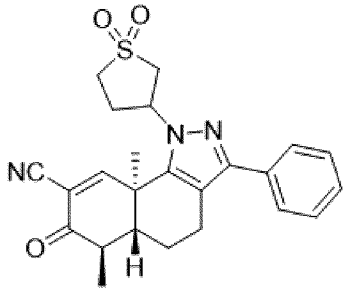
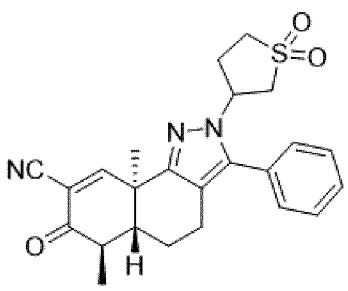
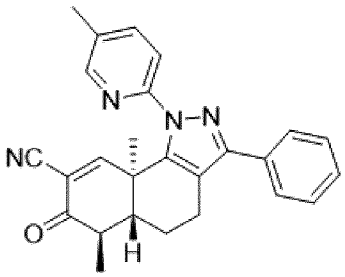
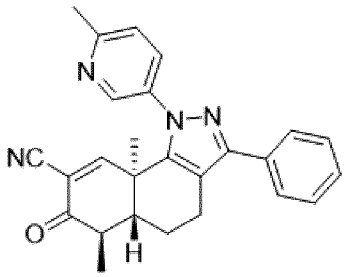
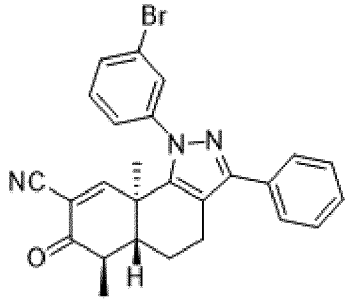
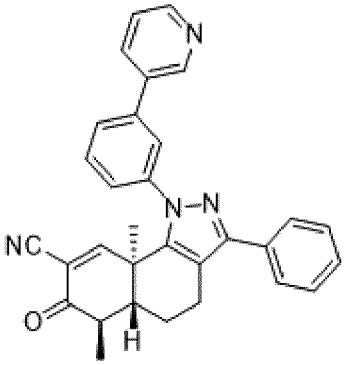
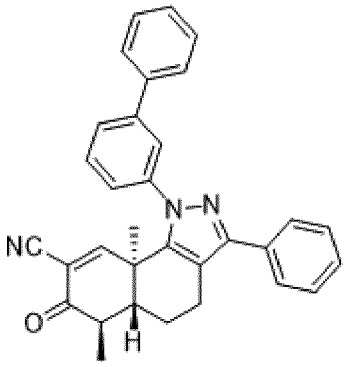
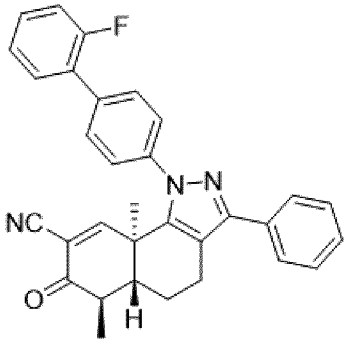
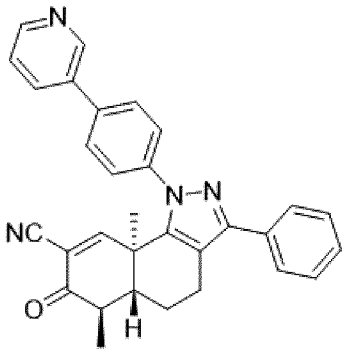
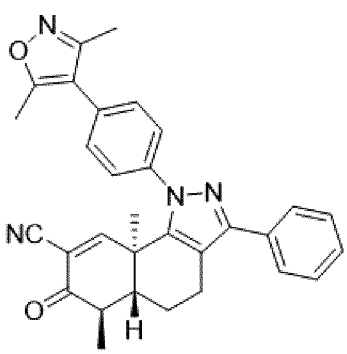
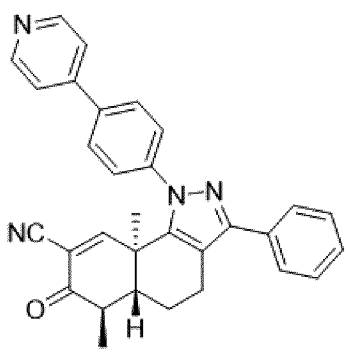
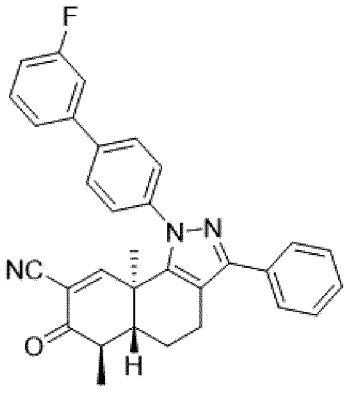
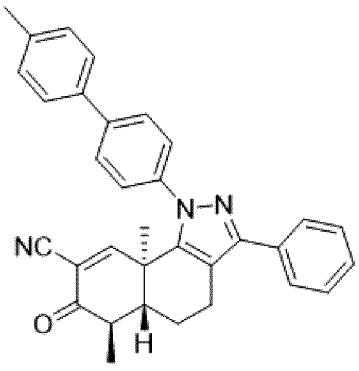
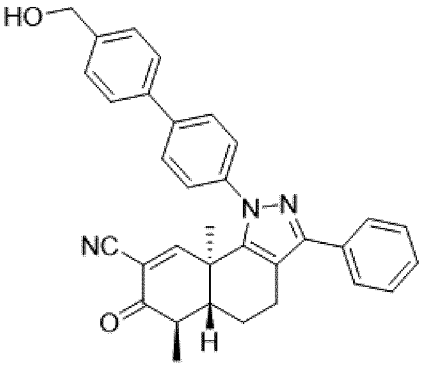

,

,

,

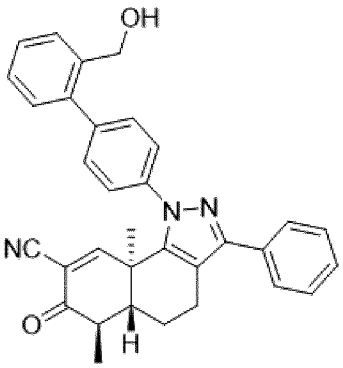
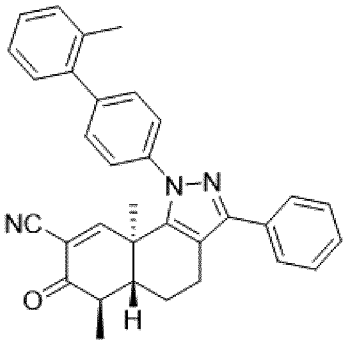
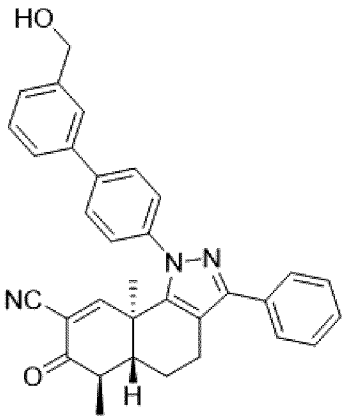
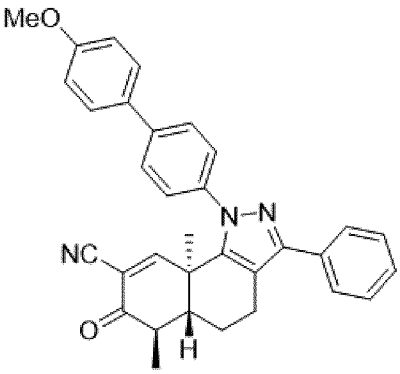
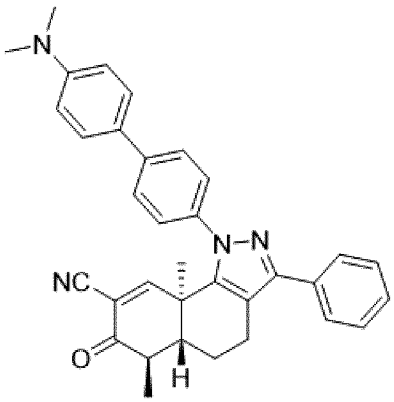
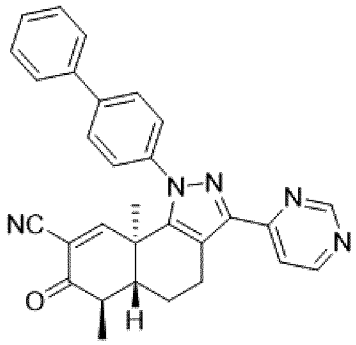
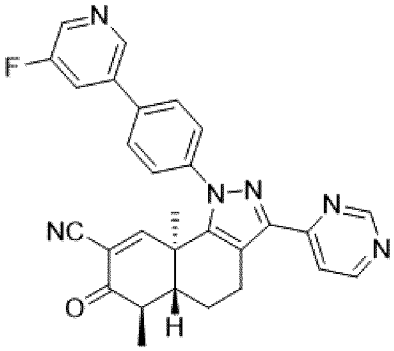
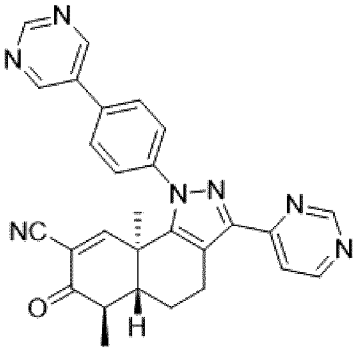
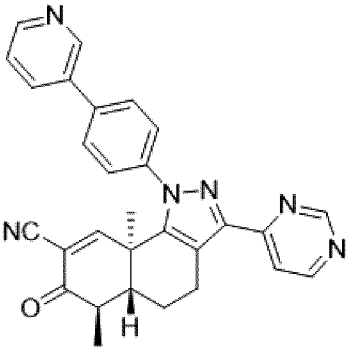
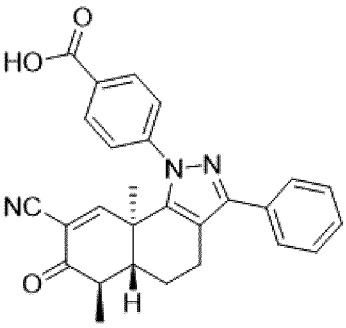
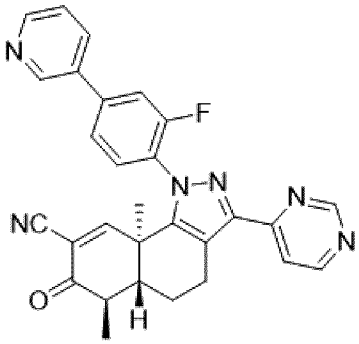
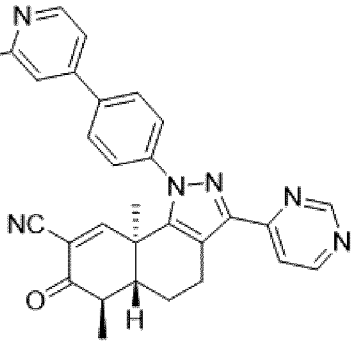

,

,

,

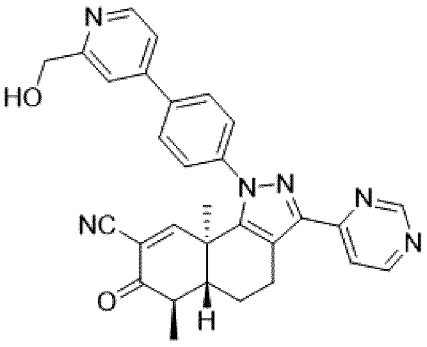
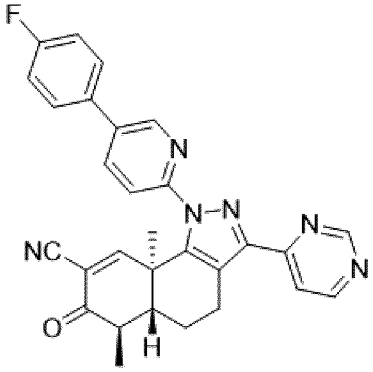
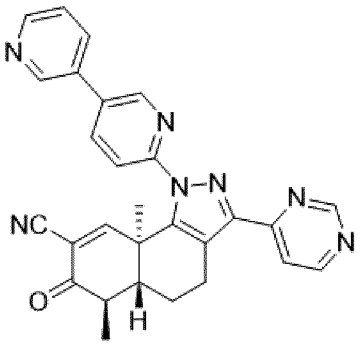
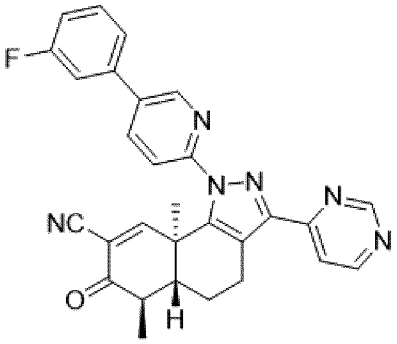
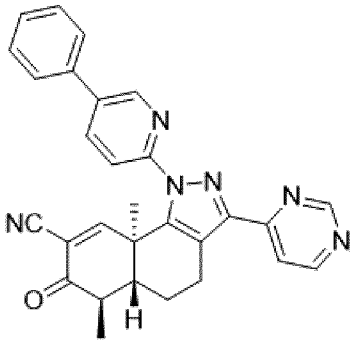
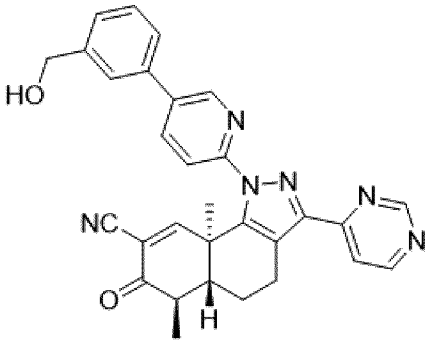
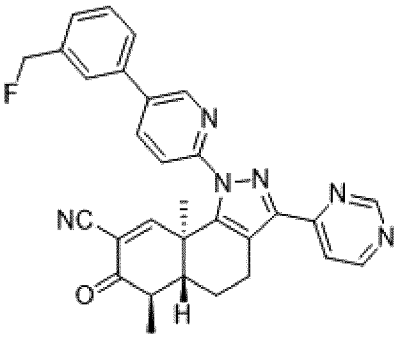
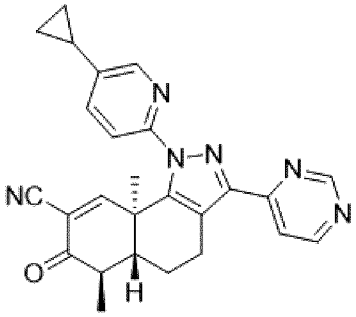
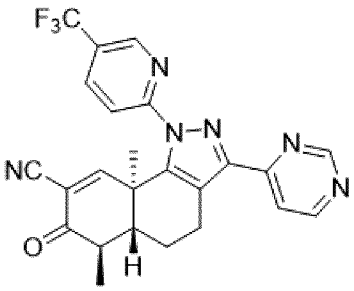
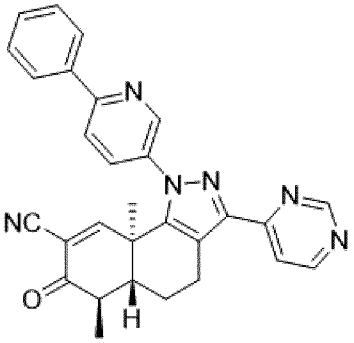
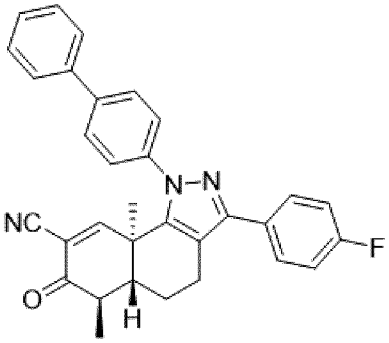
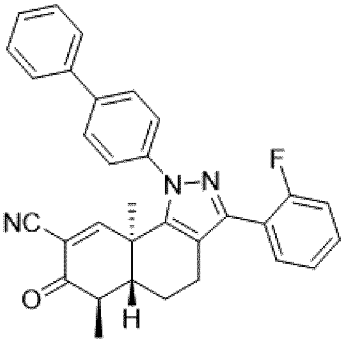
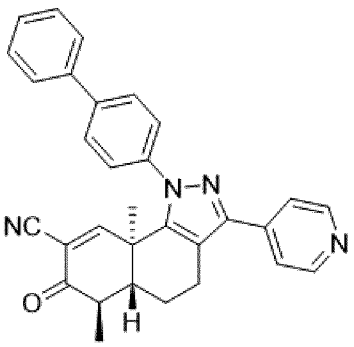
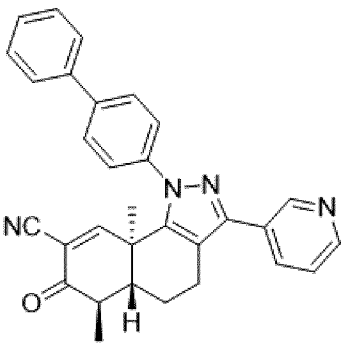
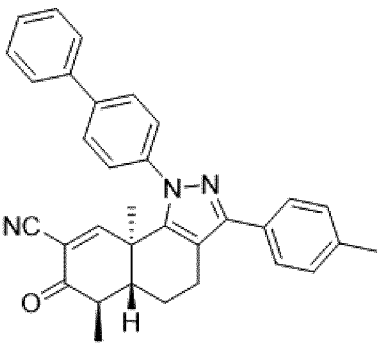

,

,

,

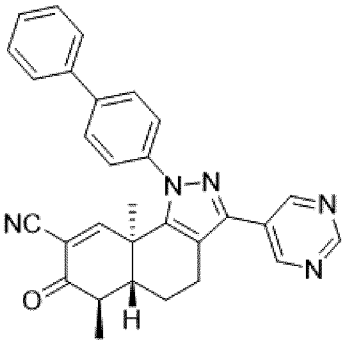
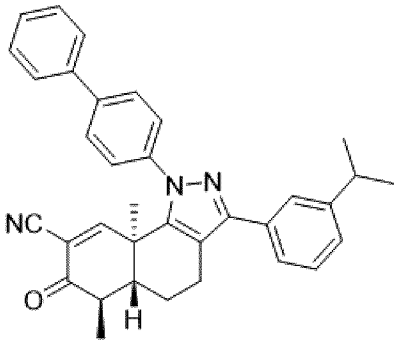
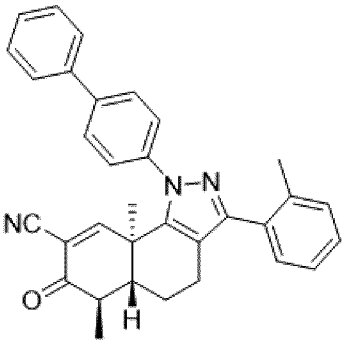
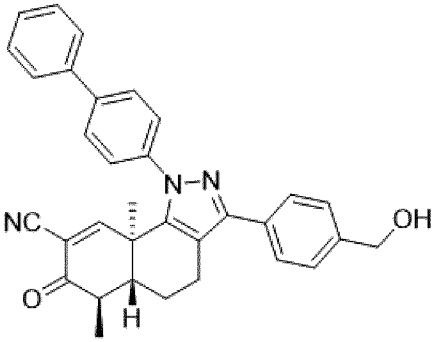
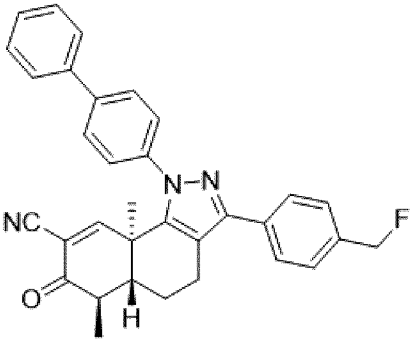
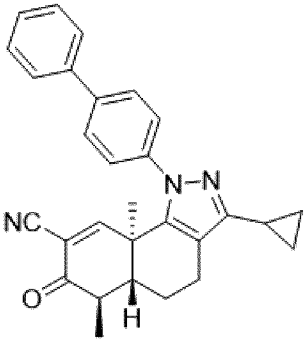
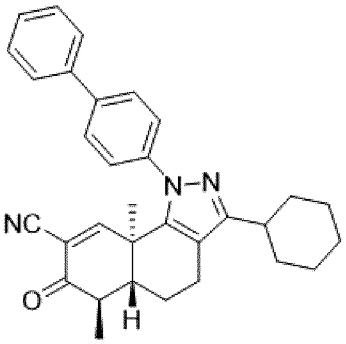
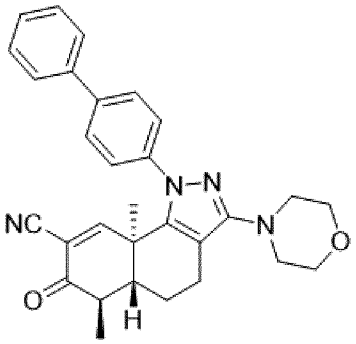
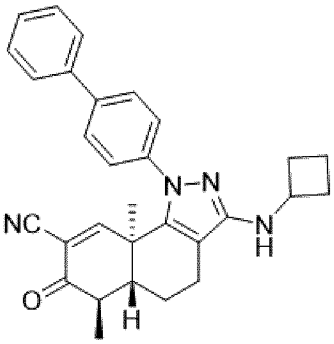
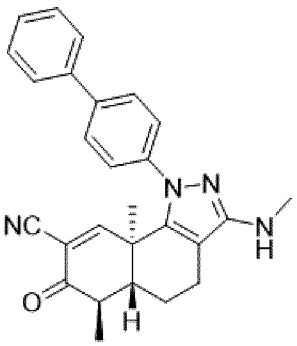
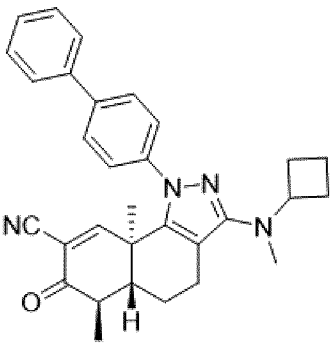
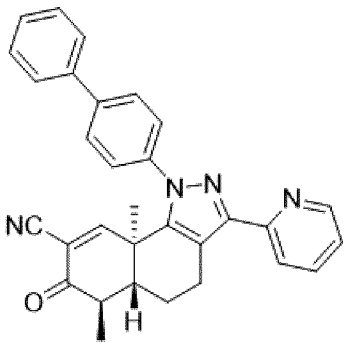
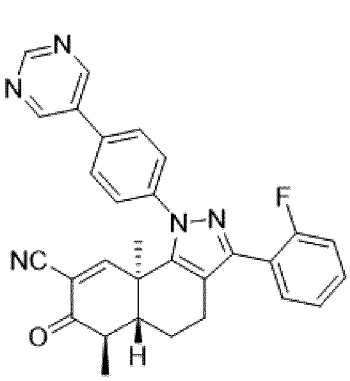
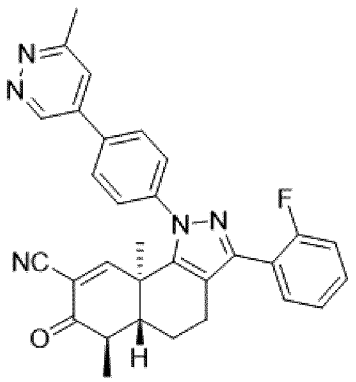
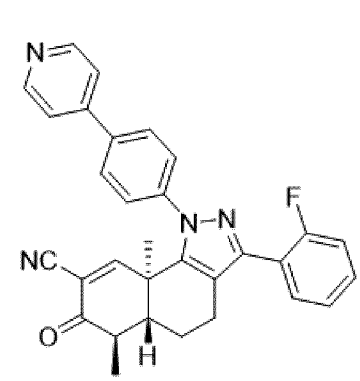

,

,

,

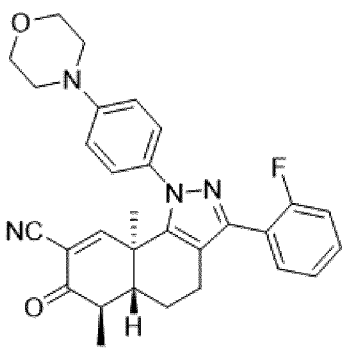
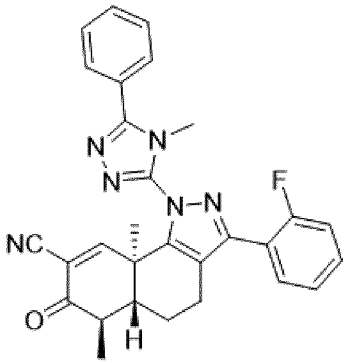
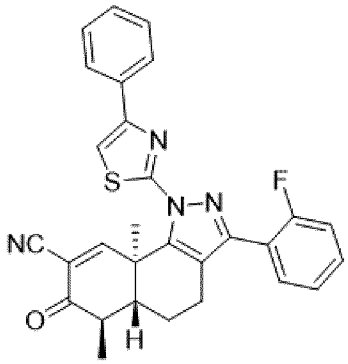
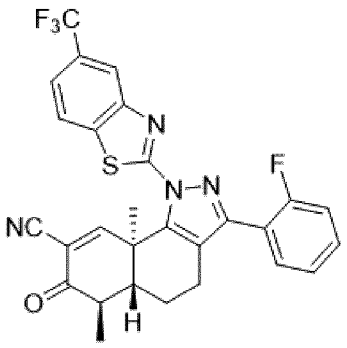
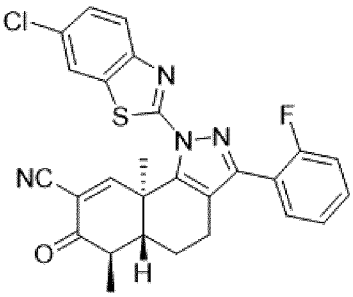
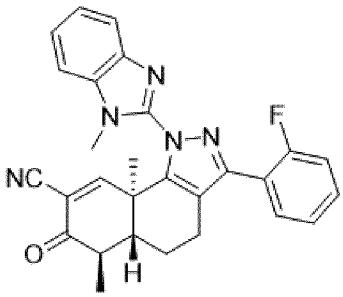
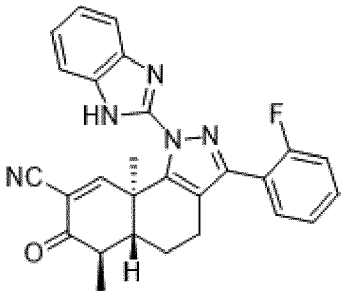
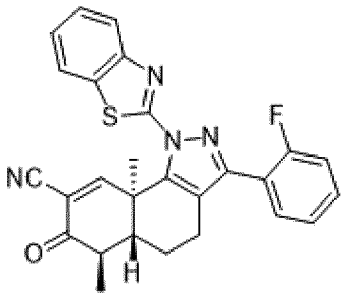
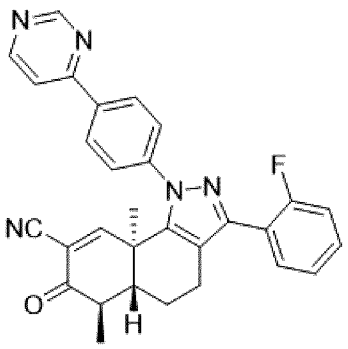
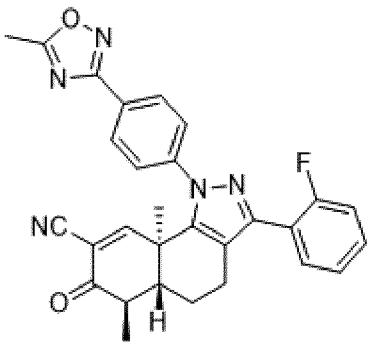
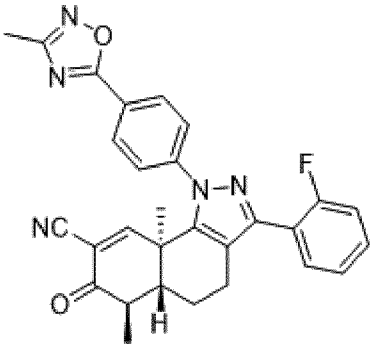
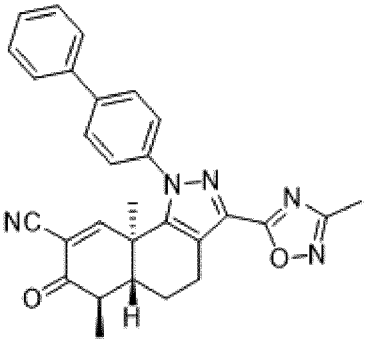
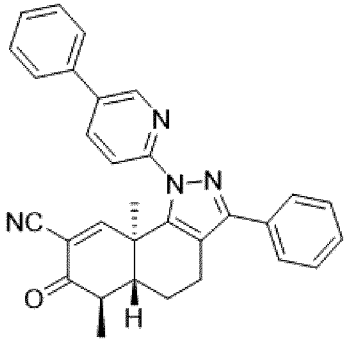
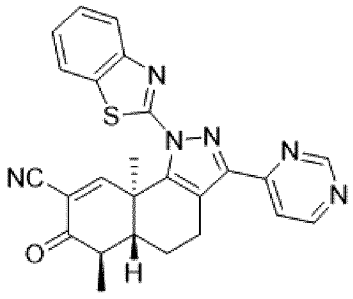
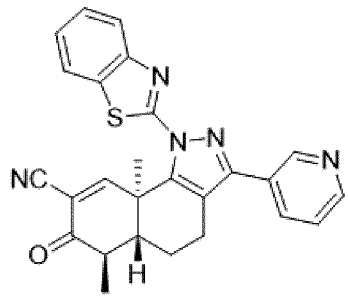

Cl
NC
O
H
N–N
,

MeO
NC
O
H
N–N
,

NC
NC
O
H
N–N
,

F
NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

F3CO
NC
O
H
N–N
,

OCF3
NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

NC
O
H
N–N
,

O
NC
O
H
N–N
,

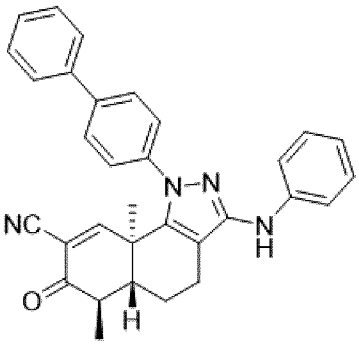
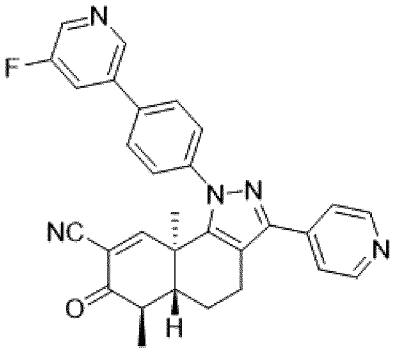
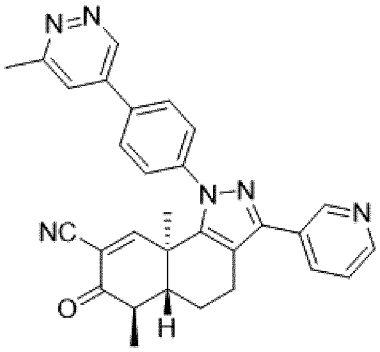
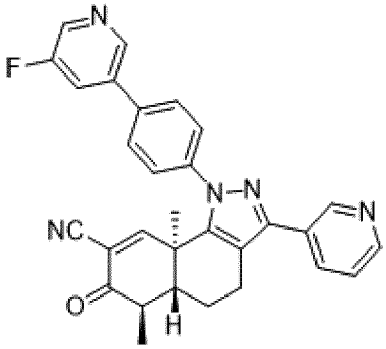
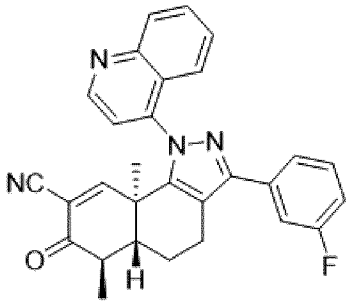
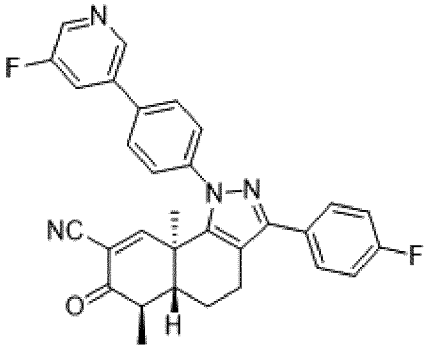
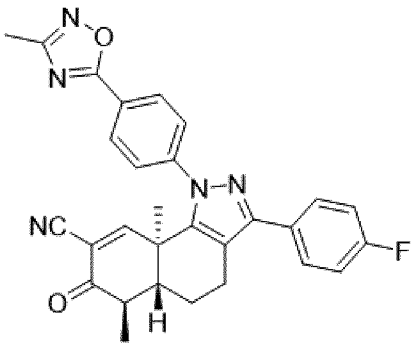
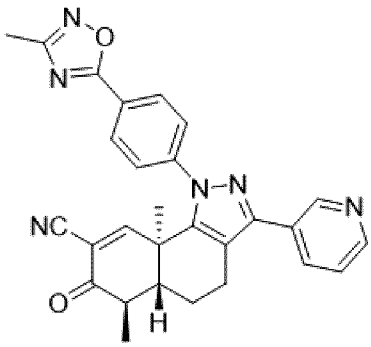
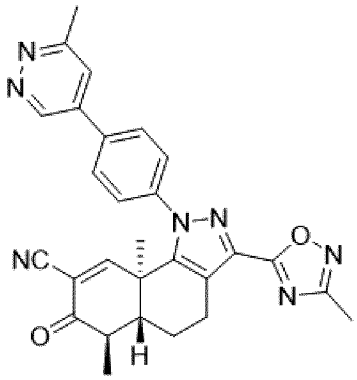
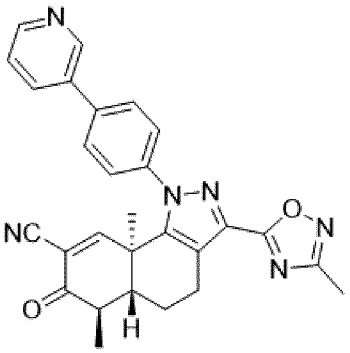
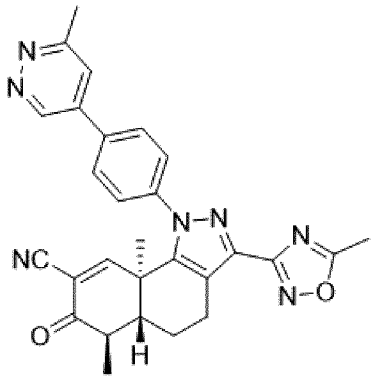
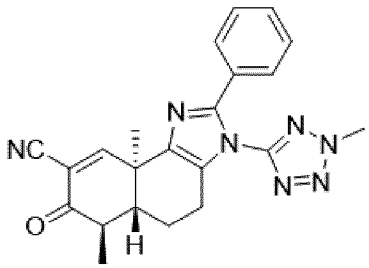
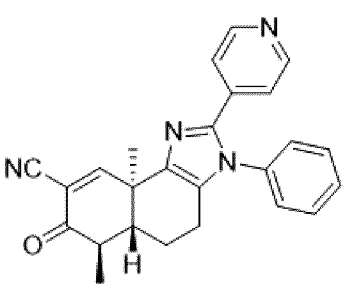
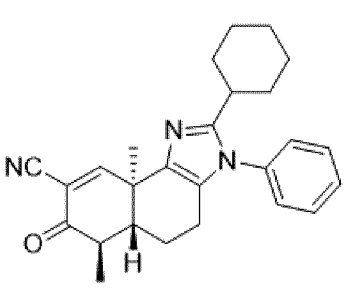
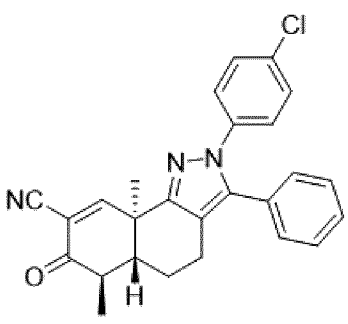

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

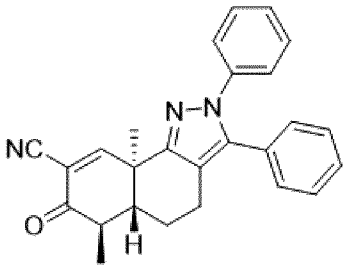
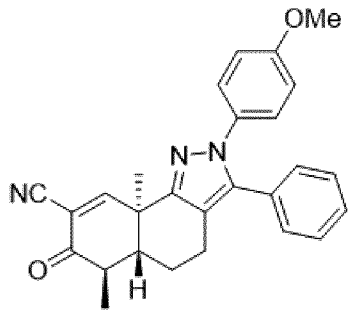
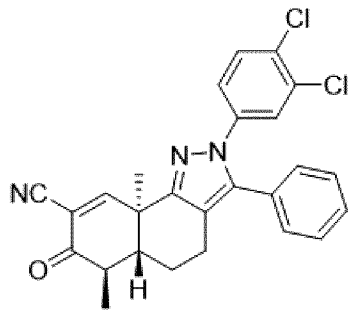
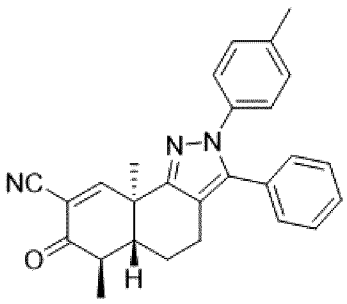
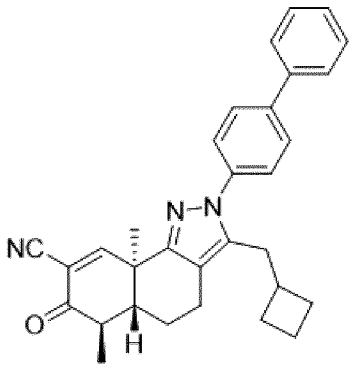
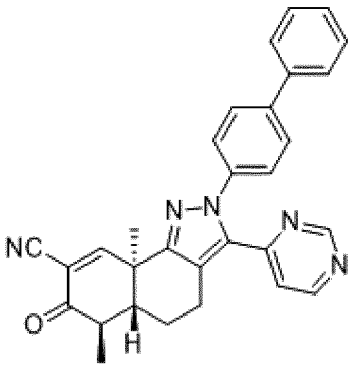
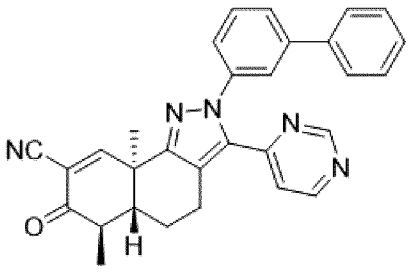
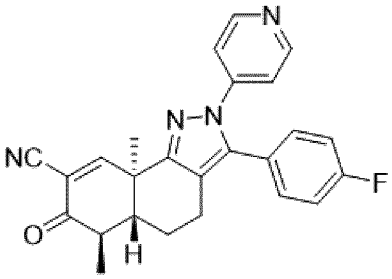
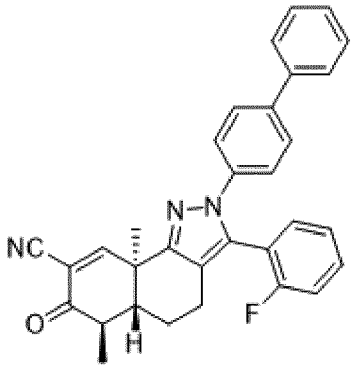
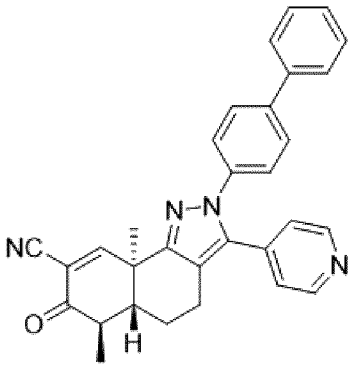
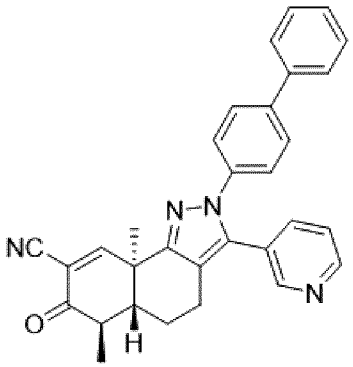
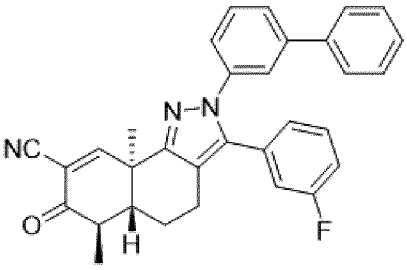
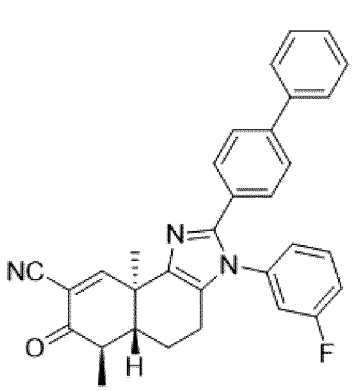
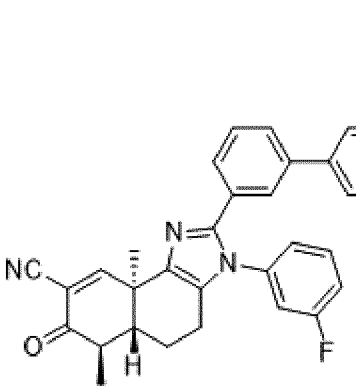

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

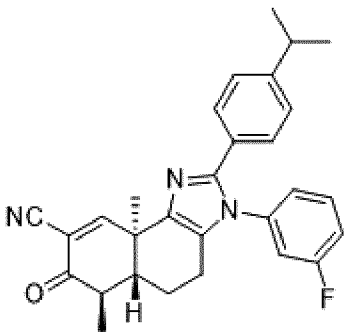
,

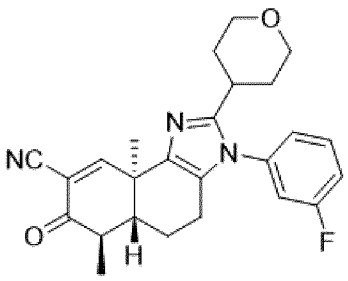
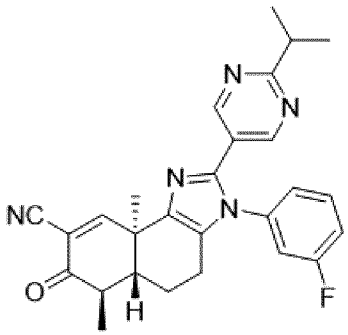
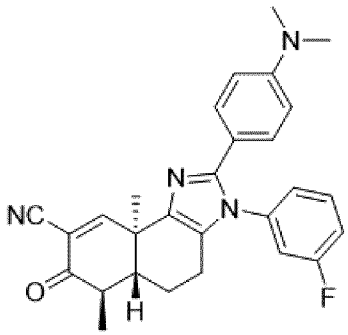
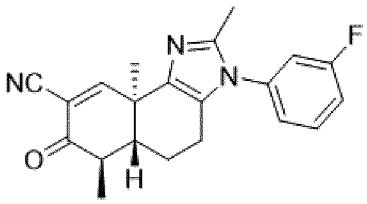
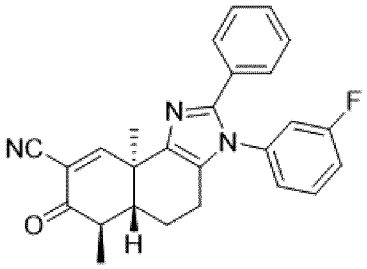
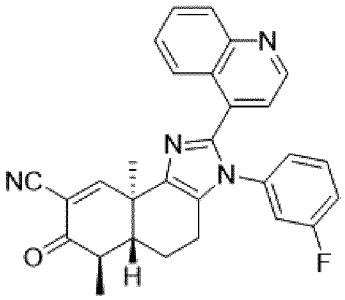
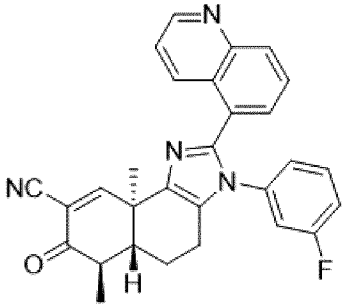
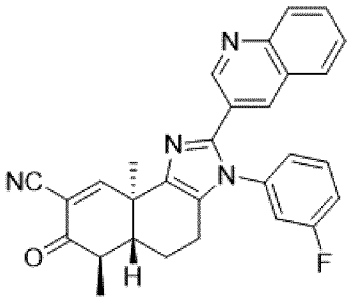
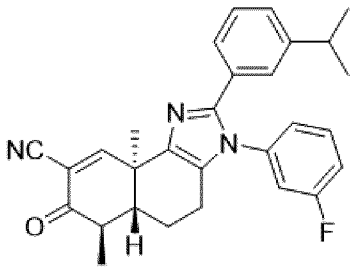
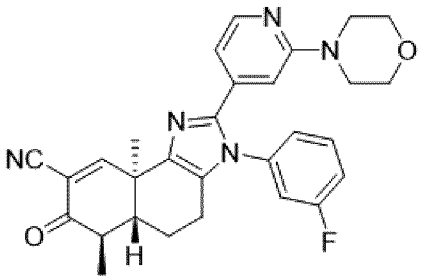
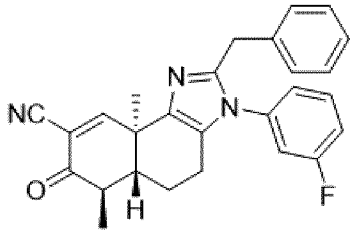
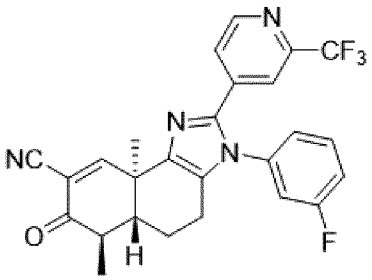
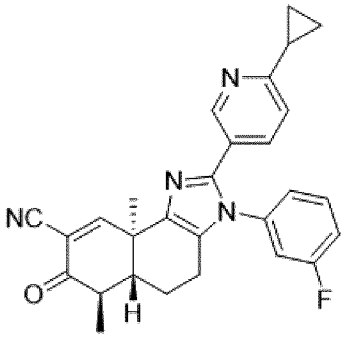
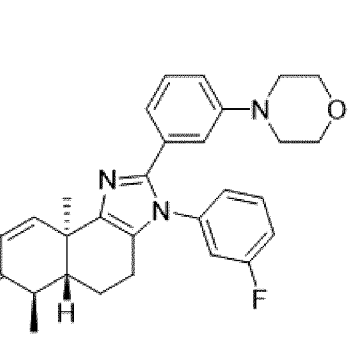
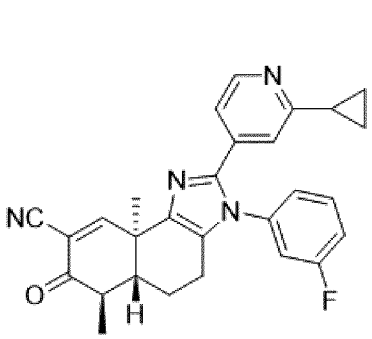
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

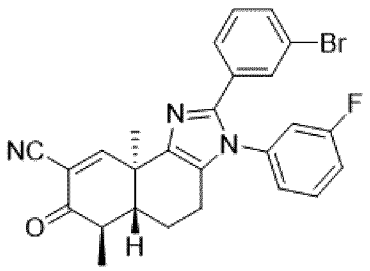
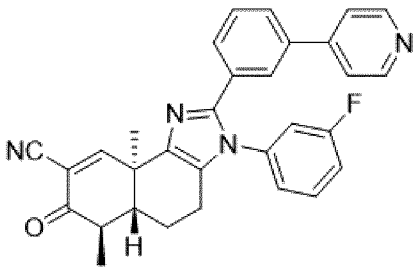
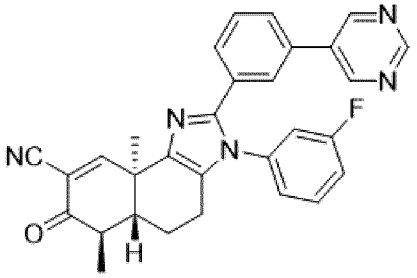
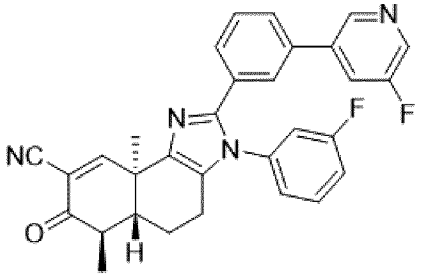
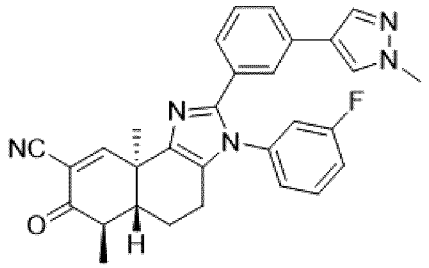
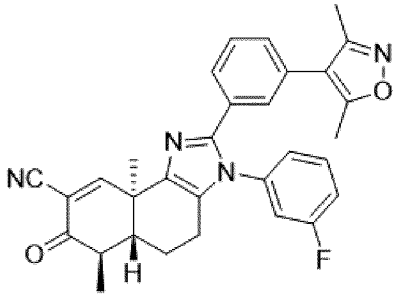
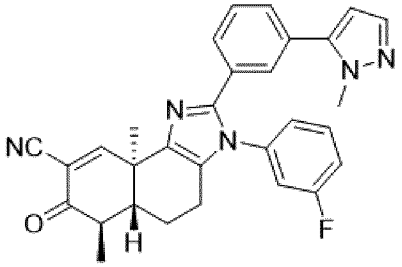
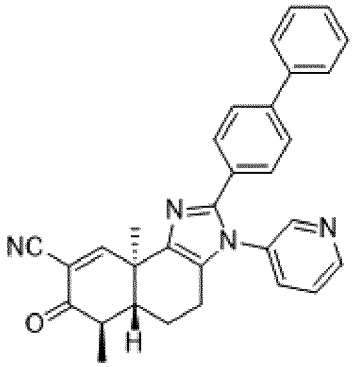
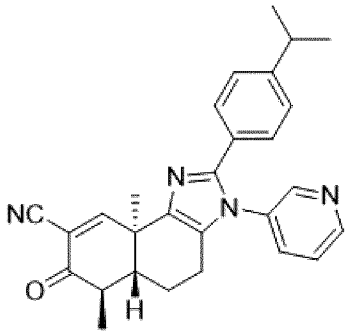
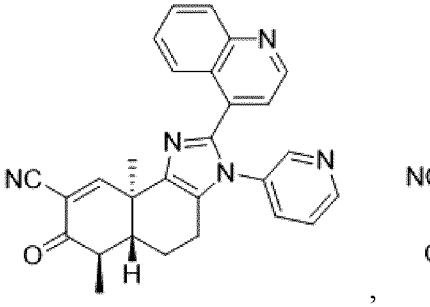
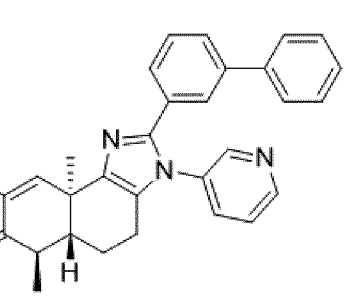
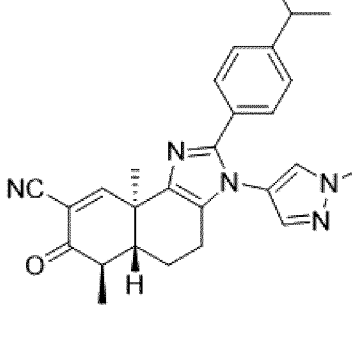
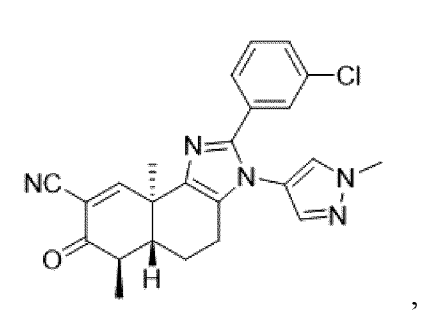
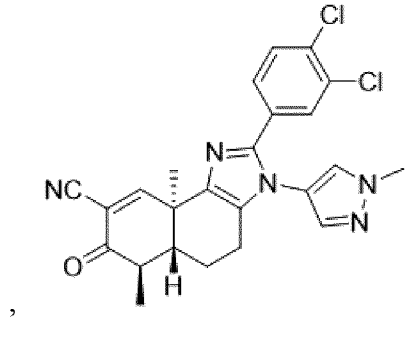
,

,

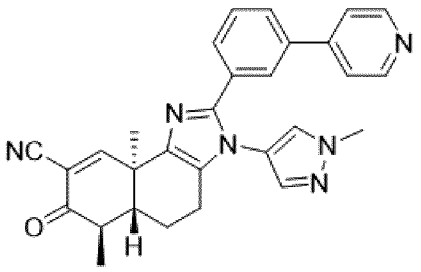
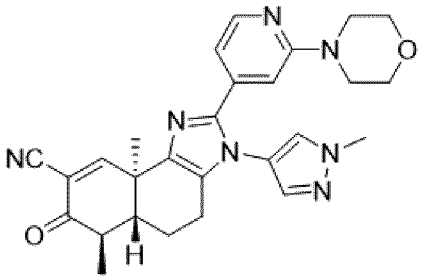
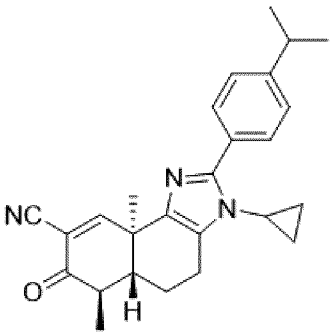
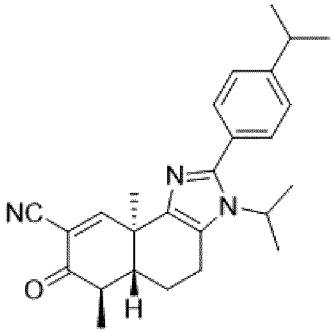
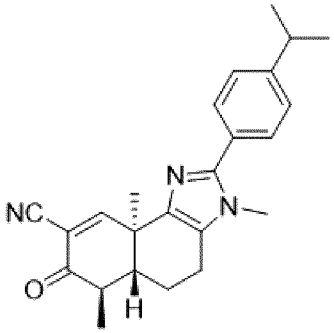
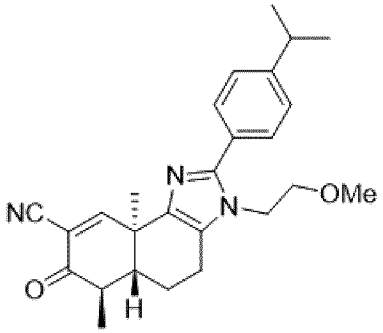
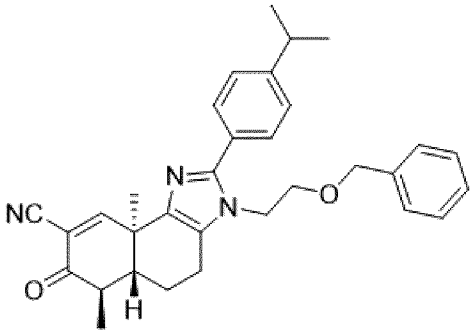
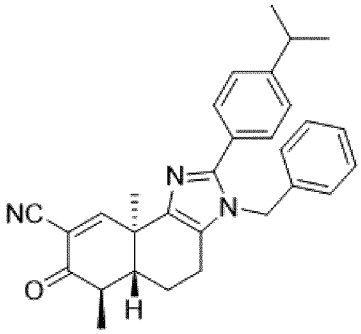
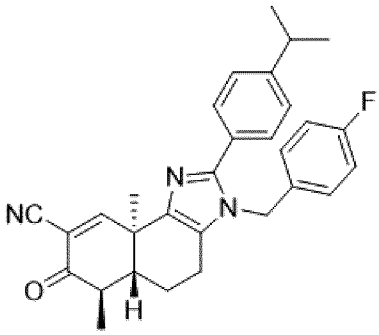
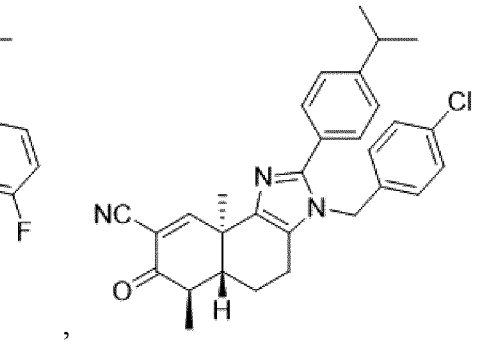
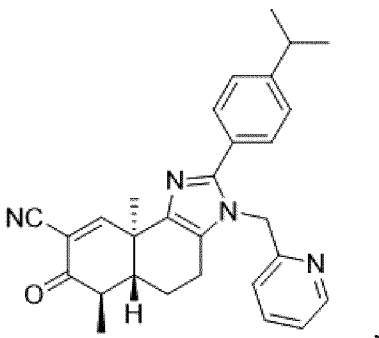
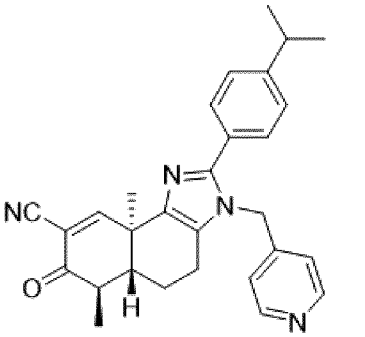
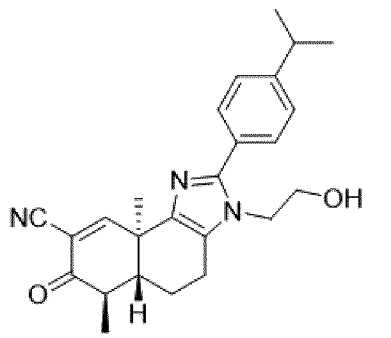

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

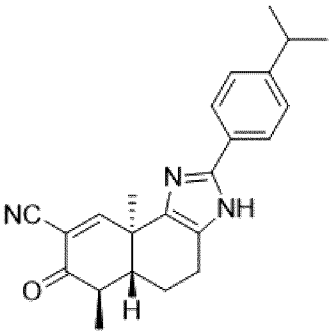
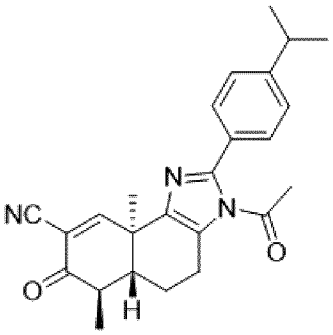
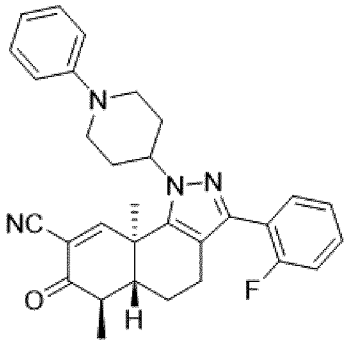
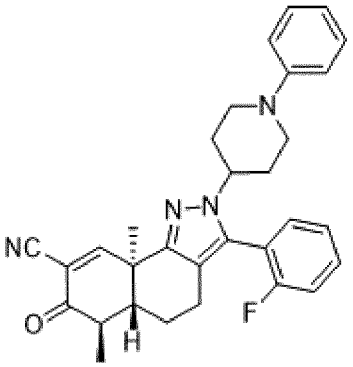
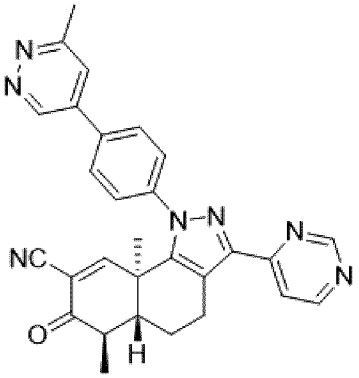
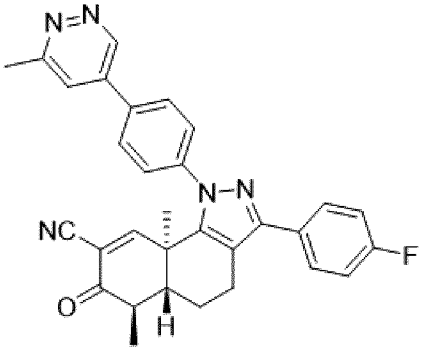
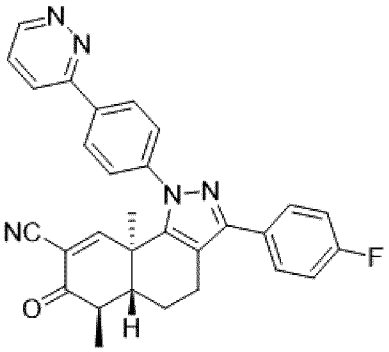
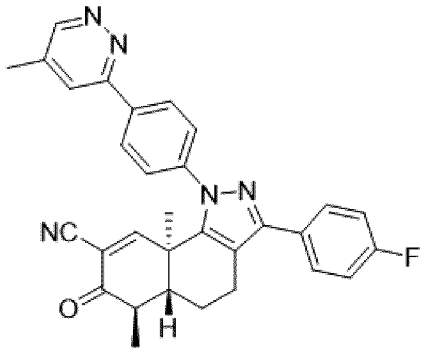
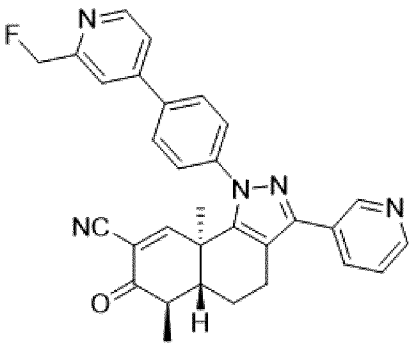
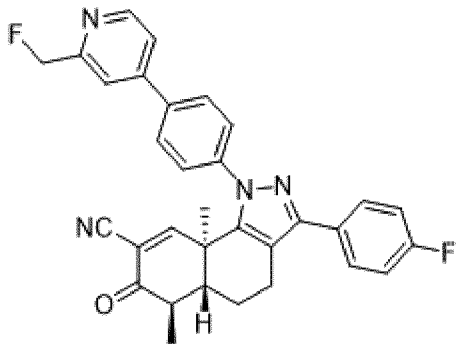
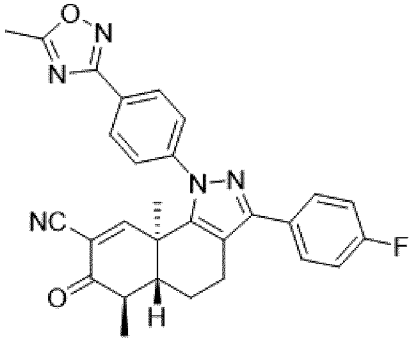
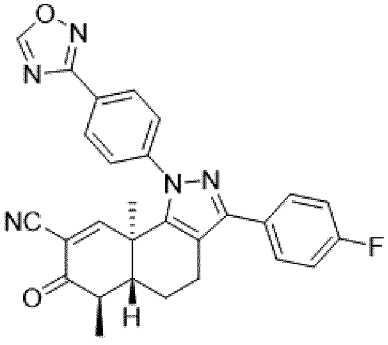
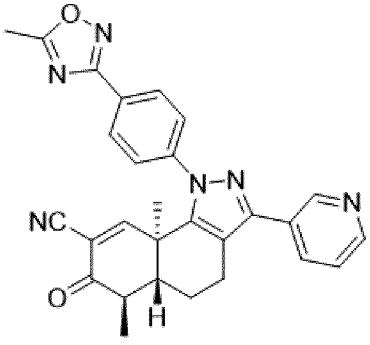
,

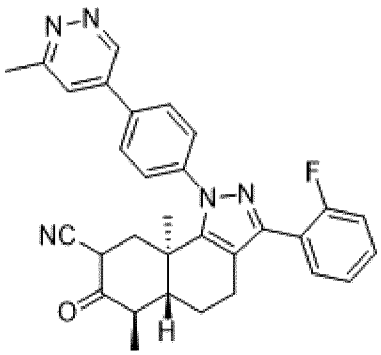
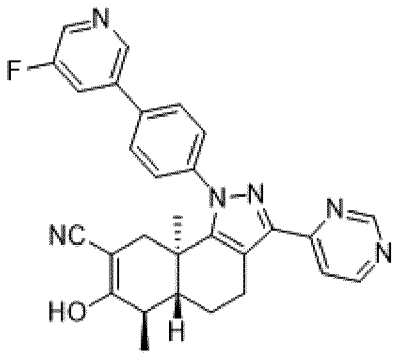
,

,

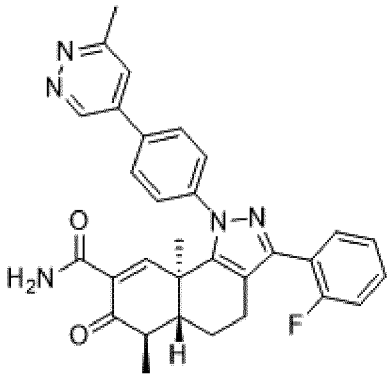
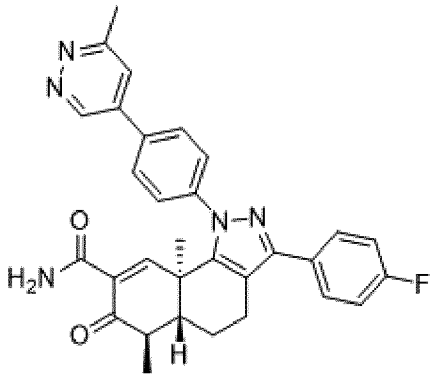














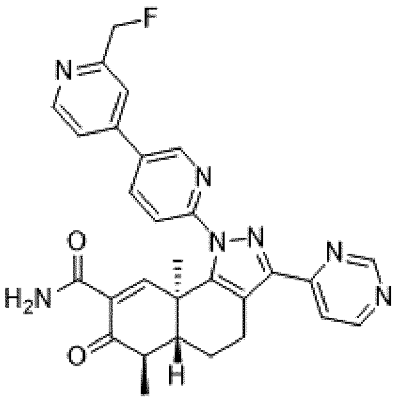
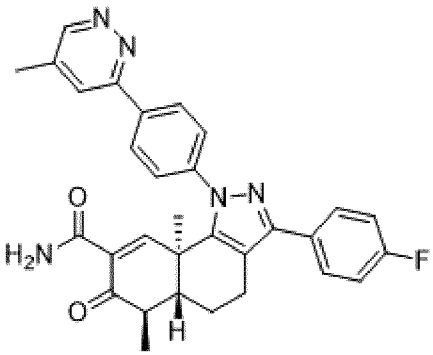



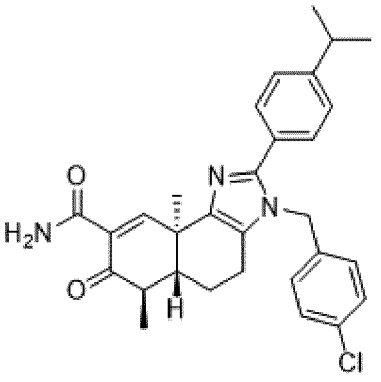
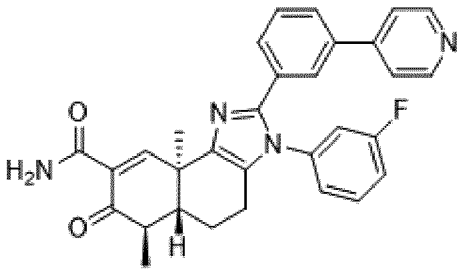
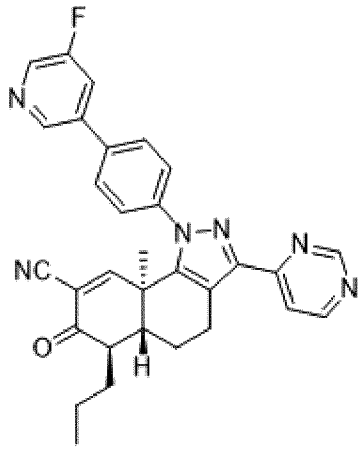
или ;

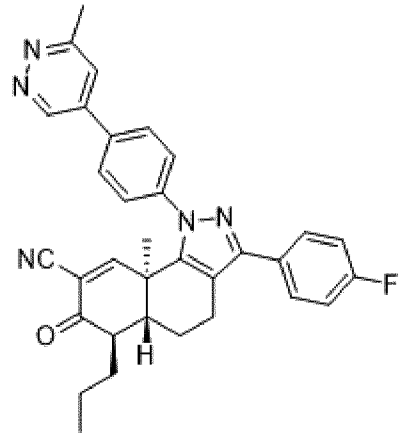
или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть дополнительно определены как:

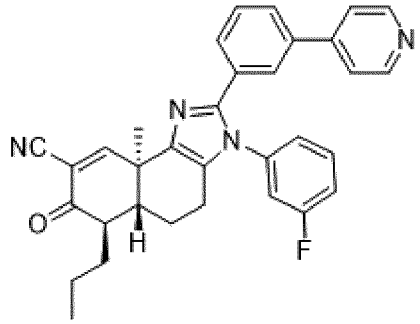

,

,


,

,


,

,




, или



или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены соединения формулы:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5aR,6R,9aS)-1-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-цианофенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-фторфенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*1*H-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*2*H-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-2-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(5-метилпиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3-бромфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-циано-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-1-ил)бензойная кислота;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(фторметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*p*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(фторметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклопропил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-морфолино-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутиламино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(метиламино)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутил(метил)амино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-фенилтиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-(трифторметил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[g]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(фениламино)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-2,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутилметил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(диметиламино)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-бромфенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-хлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-циклопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-изопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3-(2-метоксиэтил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(бензилокси)этил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-бензил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-хлорбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ацетил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридазин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил; или

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие:

(A) соединение, описанное в данном документе или приведенное выше; и

(B) вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения: перорально, интраадипозально, внутриартериально, внутрисуставно, внутричерепно, внутрикожно, внутриочагово, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутриперикардиально, внутрибрюшинно, внутриплеврально, внутрипростатно, интраректально, интратекально, интратрахеально, интратуморально,

внутрипуповинно, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, мукозально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, посредством катетера, посредством лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки или посредством локализованной перфузии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутриартериального введения, внутримышечного введения, внутрибрюшинного введения или внутривенного введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для местного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для местного введения в кожу или в глаз. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде единичной дозы.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения или предотвращения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающие введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее, например, человека. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с повышенной выработкой цитокина IL-17. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с нарушением регуляции ангиогенеза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, отторжение органа, бронхиальную астму, онкологическое заболевание, неврологическое расстройство, психическое расстройство, психоневрологическое расстройство, синдром хронической боли, воспалительный процесс, расстройство сетчатки или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой онкологическое заболевание. В других вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, рассеянный склероз, склеродермию, ревматоидный артрит, волчанку, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, витилиго, увеит, синдром сухого глаза, системный склероз, сахарный диабет 1 типа, миастению гравис и воспалительное заболевание кишечника. В других вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой васкулит, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, сердечную недостаточность, легочную гипертензию или инсульт. В других вариантах осуществления неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, синдром Гийена - Барре или другое неврологическое расстройство, связанное с нарушением регуляции воспалительной сигнализации или окислительным стрессом. В других вариантах осуществления

нейродегенеративное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Хантингтона. В других вариантах осуществления воспалительный процесс представляет собой панкреатит, гепатит, легочный фиброз, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, дерматит, гастрит, эзофагит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, истощение мышечной ткани или остеоартрит. В других вариантах осуществления синдром хронической боли представляет собой фибромиалгию или невропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой тяжелую воспалительную реакцию на патоген, например, вследствие энцефалита, менингита, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* или *Leishmania spp.* В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой ожирение или состояние, связанное с ожирением. В некоторых вариантах осуществления состояние, связанное с ожирением, представляет собой резистентность к инсулину или жировую болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство сетчатки представляет собой макулярную дегенерацию или другое расстройство сетчатки.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с воспалением. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой ожирение, сахарный диабет 2 типа или осложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа. В некоторых вариантах осуществления осложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа представляет собой невропатию, снижение функции почек или хроническое заболевание почек, ретинопатию, диабетические язвы или сердечно-сосудистые заболевания. В других вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой хроническое заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления хроническое заболевание почек является наследственным. В других вариантах осуществления хроническое заболевание почек вызвано не связанной с наследственностью причиной. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения один раз. В других вариантах осуществления способ включает введение соединения два или более раз.

Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания. Следует отметить, что даже если конкретное соединение приписано одной конкретной универсальной формуле, это не означает, что оно не может также принадлежать другой универсальной формуле.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В данном документе описаны новые соединения и композиции, которые можно применять для ингибирования активности ядерного рецептора RORγ и/или IL-17 и, таким образом, они применимы при лечении широкого спектра различных заболеваний, таких как аутоиммунное заболевание, метаболические заболевания, онкологические заболевания и инфекции. В некоторых вариантах осуществления эти соединения применяют для модуляции экспрессии одного или более последующих соединений, таких как интерлейкин-17 (IL-17).

Соединения и способы синтеза

Соединения по настоящему изобретению (также называемые «соединениями по настоящему изобретению») приведены, например, выше, в разделе «Сущность изобретения» и в формуле изобретения ниже. Их можно получить, используя способы синтеза, описанные в разделе «Примеры». Эти способы можно дополнительно модифицировать и оптимизировать, используя принципы и методики органической химии, применяемые специалистами в данной области техники. Такие принципы и методики изложены, например, в Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), которая включена в данный документ посредством ссылки. Кроме того, способы синтеза можно дополнительно модифицировать и оптимизировать для препаративного, пилотного или крупномасштабного получения, в виде партий или непрерывного, используя принципы и методики химии технологических процессов, применяемые специалистами в данной области техники. Такие принципы и методики изложены, например, в Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), которая включена в данный документ посредством ссылки.

Все соединения по настоящему изобретению можно, в некоторых вариантах осуществления, применять для предотвращения и лечения одного или более заболеваний или расстройств, обсуждаемых в данном документе или другом месте. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, охарактеризованных или приведенных в качестве примеров в данном документе в виде промежуточного соединения, метаболита и/или пролекарственного препарата, можно, в то же время, применять для предотвращения и лечения одного или более заболеваний или нарушений. Следовательно, если явно не указано иное, все соединения по настоящему изобретению считаются «активными соединениями» и «терапевтическими соединениями», предусмотренными для применения в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Фактическую пригодность для применения человеком или в ветеринарной сфере, как правило, определяют, используя комбинацию протоколов клинических испытаний и регуляторных процедур, например, регламентированных Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA). В Соединенных Штатах FDA отвечает за защиту общественного здоровья, обеспечивая безопасность, эффективность, качество и безопасность лекарств, вакцин и других биологических продуктов, используемых в медицине или ветеринарии, а также медицинских устройств.

В некоторых вариантах осуществления преимуществом соединений по настоящему изобретению является то, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, более долгодействующими, более сильнодействующими, вызывающими меньше побочных эффектов, могут легче всасываться, быть более метаболически стабильными, более липофильными, более гидрофильными и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую пероральную биодоступность и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными на данном уровне техники, при применении в связи с приведенными в данном документе показаниями или иным образом.

Соединения по 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, подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут находиться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления получают один диастереомер. Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут иметь *S*- или *R*-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления представленные соединения могут содержать два или более атомов, которые имеют определенную стереохимическую ориентацию.

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

Кроме того, предполагается, что атомы, входящие в состав соединений по настоящему изобретению, включают все изотопные формы таких атомов. В контексте данного документа изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению действуют как пролекарственные препараты или могут быть дериватизированы, чтобы действовать как пролекарственные препараты. Поскольку известно, что пролекарственные препараты усиливают многочисленные необходимые качества фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, производство и т. д.), соединения, применяемые в некоторых способах по изобретению, при необходимости можно доставлять

в форме пролекарственных препаратов. Таким образом, изобретение предусматривает пролекарственные препараты соединений по настоящему изобретению, а также способы доставки пролекарственных препаратов. Пролекарственные препараты соединений, применяемых в изобретении, можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись, либо при рутинной обработке, либо *in vivo*, до исходного соединения. Соответственно, пролекарственные препараты включают, например, соединения, описанные в данном документе, в которых гидрокси-, амино- или карбокси-группа связаны с любой группой, которая при введении пролекарственного препарата пациенту расщепляется с образованием гидрокси-, амино- или карбоновой кислоты, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению существуют в солевой или несолевой форме. В случае солевой(ых) формы(форм), в некоторых вариантах осуществления конкретный анион или катион, образующий часть любой солевой формы соединения, предложенного в данном документе, не является критическим при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), которая включена в данный документ посредством ссылки.

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

Заболевания, связанные с воспалительным цитокином IL-17

Различные данные указывают на то, что воспалительный цитокин IL-17 участвует в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника (включая, помимо прочего, болезнь Крона), рассеянный склероз, аутоиммунный нефрит, аутоиммунный увеит, диабет 1 типа и анкилозирующий спондилит. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения одного или более из этих заболеваний или расстройств. Тип Т-лимфоцитов, известный как Th17-клетки, является основным источником IL-17. Семейство IL-17 состоит из нескольких членов. Первый идентифицированный член, IL-17A, обычно называют IL-17. IL-17 состоит из двух мономеров, связанных дисульфидными связями с образованием гомодимера (Miossec and Kolls, 2012). Помимо IL-17A, другим основным членом семейства является IL-17F. Некоторые данные свидетельствуют о том, что IL-17F и IL-17A, хотя они имеют много общих эффектов, могут иметь разные эффекты при

определенных состояниях, таких как воспаление легких. Цитокины IL-17 связываются с рецепторами IL-17 (IL-17R), расположенными в мембране клеток определенных типов. Хотя существует несколько подтипов рецептора IL-17, комплекс IL-17RA/IL-17RC необходим для активности IL-17A и IL-17F. IL-17RA обладает необычным свойством передачи сигналов через путь, который включает адаптерный белок (ACT1), а не путь Janus-киназы/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (JAK/STAT), используемый большинством рецепторов интерлейкина. Связывание IL-17A с IL-17RA активирует путь провоспалительного ядерного фактора-каппа B (NF-κB) и провоспалительные элементы пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), такие как N-концевая киназа JUN (JNK), p38 и внеклеточная сигнальная киназа (ERK). Активность IL-17 стимулирует секрецию IL-6 и IL-8 из мезенхимальных клеток и приводит к лихорадке наряду с накоплением нейтрофилов в крови и тканях. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно использовать для ингибирования секреции IL-6 и IL-8 из мезенхимальных клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для предотвращения или ингибирования лихорадки у пациента. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для предотвращения накопления нейтрофилов в крови или ткани пациента.

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

Хотя IL-17 играет роль в иммунном ответе на инвазивные патогены, чрезмерная активность IL-17 обуславливает патологии, связанные с чрезмерным иммунным ответом на инфекцию. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном

документе, можно вводить пациенту для предотвращения или лечения чрезмерного иммунного ответа на инфекцию. Например, IL-17 имеет отношение к тяжелому нейровоспалению, связанному с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и повышенной тяжести поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения нейровоспаления, например нейровоспаления, связанного с инфекцией *Toxoplasma gondii*. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или профилактики поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, стимуляции чрезмерного воспалительного ответа и ингибировании клиренса инфекционного агента (Waite and Skokos, 2012). В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для предотвращения чрезмерного воспалительного ответа и/или стимуляции клиренса инфекционного агента.

Препараты, нацеленные на IL-17, прошли клинические испытания в отношении широкого спектра воспалительных состояний, включая псориаз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, увеит, болезнь Бехчета, псориатический артрит, болезнь Крона, ревматическую полимиалгию, синдром сухого глаза, рассеянный склероз, реакцию «трансплантат против хозяина» и бронхиальную астму. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения одного или более из этих заболеваний или расстройств. Доклинические данные также указывают на то, что IL-17 вовлечен в патологию диабета 1 типа, а у пациентов с расстройством Стилла с началом во взрослом возрасте, другим аутоиммунным заболеванием, повышено количество Th17-клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения сахарного диабета 1 типа. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения болезни Стилла с началом во взрослом возрасте. Активность Th17-клеток была связана с развитием болезни «трансплантат против хозяина» после трансплантации аллогенных стволовых клеток (например, костного мозга) (Fujiwara, *et al.*, 2014). В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения болезни «трансплантат против хозяина», например, после трансплантации аллогенных стволовых клеток (например, костного мозга). Учитывая большое количество фактических данных на сегодняшний день, вполне вероятно, что методы лечения, снижающие экспрессию IL-17 или иным образом снижающие его уровни в циркуляции или целевых тканях (например, моноклональные антитела к IL17), могут найти широкое применение при лечении аутоиммунных заболеваний и других воспалительных процессов. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для снижения экспрессии IL-17 или его уровней в циркуляции или целевых тканях (например,

моноклональные антитела к IL17). В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения аутоиммунных заболеваний или других воспалительных процессов.

Об избыточной выработке IL-17 или повышенном количестве Th17-клеток сообщалось в исследованиях на пациентах или на животных моделях ряда состояний, включая аутоиммунные заболевания, неврологические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, психические и психоневрологические расстройства, острые и хронические воспалительные процессы, хронические болевые синдромы, отторжение органа или болезнь «трансплантат против хозяина», или бронхиальную астму и другие аллергические состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для лечения или предотвращения одного или более из этих заболеваний или расстройств.

Дифференцировка Th17-клеток и выработка ими IL-17 в значительной степени регулируются ретиноидным орфанным рецептором RORγt, членом семейства ядерных гормональных рецепторов. Экспрессия RORγt является общей для всех типов Th17-клеток. RORγ также регулирует выработку IL-17 в клетках других типов, включая γδ Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки и клетки-индукторы лимфоидной ткани (Bronner *et al.*, 2017). Ингибирование активности RORγt приводит к снижению экспрессии IL-17. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для ингибирования активности RORγt.

Предложенные в данном документе соединения и композиции можно применять для подавления выработки IL-17 в культурах человеческих Т-клеток, подверженных воздействию смеси цитокинов, которые, как известно, вызывают дифференцировку в Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления также продемонстрирована возможность действия в качестве обратных агонистов RORγt. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что, например, RORγt-независимые механизмы, по-видимому, способствуют подавлению выработки IL-17. Таким образом, предложенные в данном документе соединения и композиции можно применять для ингибирования дифференцировки Т-клеток в Th17-клетки, а также для ингибирования выработки IL-17 зрелыми Th17-клетками. В некоторых из этих вариантов осуществления конечным результатом является снижение уровней IL-17. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для подавления выработки IL-17 в одной или более тканях или одном или более органах пациента.

Фармацевтические составы и пути введения

В другом аспекте для введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтические составы (также называемые фармацевтическими препаратам, фармацевтическими композициями, фармацевтическими продуктами, лекарственными продуктами, лекарствами, лекарственными средствами или лекарственными препаратами) содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, в составе с одним или более вспомогательными веществами и/или носителями

лекарственных препаратов, подходящими для указанного пути введения. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены способом, подходящим для лечения людей и/или ветеринарных пациентов. В некоторых вариантах осуществления изготовление включает смешивание или объединение одного или более соединений, описанных в данном документе, с одним или более из следующих вспомогательных веществ: лактозы, сахарозы, порошка крахмала, сложных эфиров целлюлозы алкановых кислот, сложных алкиловых эфиров целлюлозы, талька, стеариновой кислоты, стеарата магния, оксида магния, диоксида кремния, натриевых и кальциевых солей фосфорной и серной кислот, лаурилсульфата натрия, желатина, гуммиарабика, альгината натрия, поливинилпирролидона и/или поливинилового спирта. В некоторых вариантах осуществления, например для перорального введения, фармацевтическая композиция может быть таблетирована или инкапсулирована. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть растворены или суспендированы в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы можно подвергать обычной фармацевтической обработке, такой как стерилизация, и/или они могут содержать носители лекарственных препаратов и/или вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, такие как липиды, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин, нуклеиновые кислоты и буферы.

Фармацевтические препараты можно вводить рядом способов, например, перорально или путем инъекции (например, подкожно, внутривенно и внутрибрюшинно). В зависимости от пути введения соединения, описанные в данном документе, могут быть покрыты материалом для защиты соединения от воздействия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для введения активного соединения способами, отличными от парентерального введения, может быть необходимо покрытие соединения или совместное введение соединения с материалом, предотвращающим его инактивацию. В некоторых вариантах осуществления активное соединение можно вводить пациенту в подходящем носителе, например липосомах, или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевой раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF вода-в-масле-в-воде, а также традиционные липосомы.

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

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или

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

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым пищевым носителем. Соединения и другие ингредиенты также могут быть заключены в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, инкапсулированы в ГМПЦ-капсулах, спрессованы в таблетки или включены непосредственно в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения соединения, описанные в данном документе, можно соединять с одним или более вспомогательными веществами и использовать в форме проглатываемых таблеток, 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 фармацевтических составах подобрано так, чтобы получить подходящую дозировку.

Терапевтическое соединение также можно применять местно на кожу, глаз, ухо или слизистые оболочки. Местное введение терапевтического соединения может включать составы соединений в виде раствора для местного применения, лосьона, крема, мази, геля, пены, трансдермального пластыря или настойки. В случае составления терапевтического соединения для местного применения соединение можно объединять с одним или более агентами, которые увеличивают проницаемость соединения для ткани, на которую оно наносится. В других вариантах осуществления предполагается, что местное введение включает введение в глаз. Такое введение можно применять к поверхности роговицы, конъюнктивы или склеры. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что нанесение на поверхность глаза позволяет терапевтическому соединению достигать задней части глаза. Местный офтальмологический состав для введения может быть приготовлен в виде раствора, суспензии, мази, геля или эмульсии. Наконец, местное введение также может включать нанесение на слизистые оболочки, такие как внутренняя часть рта. Такое введение можно осуществлять непосредственно в конкретном месте слизистой оболочки, таком как зуб, рана или язва. В альтернативном варианте, если необходима местная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции в виде

сухого порошка или аэрозольного состава.

В некоторых вариантах осуществления может быть преимущественно составлять парентеральные композиции в единичной дозированной форме для удобства введения и равномерности дозировки. В контексте данного документа единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для подлежащих лечению субъектов; каждая единица содержит предопределенное количество терапевтического соединения, рассчитанное так, чтобы оказывать необходимое терапевтическое действие, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах осуществления спецификации для единичных дозированных форм по изобретению обусловлены и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного предусмотренного терапевтического эффекта, и (b) ограничений, свойственных области техники составления соединений, таких как терапевтическое соединение для лечения выбранного патологического состояния у пациента. В некоторых вариантах осуществления активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения патологического состояния, связанного с состоянием у пациента. Например, эффективность соединения можно оценить в животной модельной системе, которая может быть предиктивной в отношении эффективности при лечении заболевания у человека или другого животного.

В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных доз для терапевтического соединения может быть экстраполирован на основе эффективных доз, определенных в исследованиях на животных для ряда различных животных. В некоторых вариантах осуществления эквивалентную дозу для человека (ЭДЧ) в мг/кг можно рассчитать в соответствии со следующей формулой (смотрите, например, Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008, которая включена в данный документ посредством ссылки):

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

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

Точные количества терапевтической композиции зависят от решения практикующего специалиста и специфичны для каждого индивида. При этом рассчитанная доза ЭДЧ обеспечивает общее руководство. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, путь введения, предполагаемую цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического

состава.

Фактическую количественную дозировку соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, вводимую субъекту, можно определить по физическим и физиологическим факторам, таким как тип подлежащего лечению животного, возраст, пол, масса тела, тяжесть патологического состояния, тип заболевания, подлежащего лечению, предыдущее или одновременное терапевтическое вмешательство, идиопатия пациента и путь введения. Эти факторы могут быть определены квалифицированным специалистом. Практикующий специалист, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активного(ых) ингредиента(ов) в композиции и соответствующую(ие) дозу(ы) для каждого отдельного пациента. Лечащий врач может корректировать дозировку в случае каких-либо осложнений.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, как правило, 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 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 150 мг/кг в одной или более дозах, вводимых ежесуточно в течение одних или боле суток (в зависимости от курса режима введения и факторов, которые обсуждались 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 вариантах осуществления количество составляет менее 10000 мг в сутки с диапазоном от 750 мг до 9000 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения в фармацевтической композиции составляет от около 1 до около 100 массовых процентов. В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения в фармацевтическом составе составляет от около 10 до около 90, от около 25 до около 75 или около 50 массовых процентов.

Предусмотрены однократные или многократные дозы агентов. Специалист в данной области техники может определить необходимые интервалы времени для доставки нескольких доз, используя рутинные эксперименты. Например, пациентам можно вводить по две дозы ежесуточно с интервалом приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах осуществления агент вводят один раз в сутки.

Агент(ы) можно вводить по стандартной схеме. В контексте данного документа термин «стандартная схема» относится к заранее определенному назначенному периоду времени. Стандартная схема может охватывать периоды времени, которые идентичны или различаются по длине, при условии, что схема определена заранее. Например, стандартная схема может включать введение дважды в сутки, раз в сутки, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в четверо суток, раз в пять суток, раз в шесть суток, раз в неделю, раз в месяц или в любое установленное количество суток или недель между ними. В альтернативном варианте заранее определенная стандартная схема может включать введение два раза в сутки в течение первой недели, после этого - один раз в сутки в течение нескольких месяцев

и т. д. В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено, что агент(ы) можно принимать перорально и что время приема может зависеть или не зависеть от приема пищи. Так, например, агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда субъект ел или будет есть.

Комбинированная терапия

Помимо использования в качестве монотерапии, соединения по настоящему изобретению могут также найти применение в комбинированной терапии. Эффективную комбинированную терапию можно обеспечить посредством одной композиции или одного фармакологического состава, которые содержат оба агента, или двух разных композиций или составов, вводимых одновременно, при этом одна композиция содержит соединение по данному изобретению, а другая содержит второй(ые) агент(ы). В альтернативном варианте терапия может проводиться до или после лечения другим агентом с интервалами, варьирующимися от минут до месяцев.

Неограничивающие примеры такой комбинированной терапии включают комбинацию одного или более соединений по изобретению с другим противовоспалительным агентом, химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, антидепрессантом, антипсихотическим агентом, противосудорожным средством, стабилизатором настроения, антиинфекционным агентом, антигипертензивным агентом, агентом для снижения уровня холестерина или другим модулятором липидов в крови, агентом, способствующим снижению массы, антитромботическим агентом, агентом для лечения или предотвращения сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт, противодиабетическим агентом, агентом для уменьшения отторжения трансплантата или болезни «трансплантат против хозяина», агентом против артрита, обезболивающим агентом, агентом против бронхиальной астмы или другим агентом для лечения респираторных заболеваний или агентом для лечения или предотвращения кожных заболеваний. Соединения по изобретению можно комбинировать с агентами, предназначенными для улучшения иммунного ответа пациента на онкологическое заболевание, включая (но не ограничиваясь этим) противораковые вакцины. Смотрите Lu *et al.* (2011), которая включена в данный документ посредством ссылки.

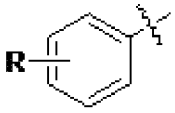
Определения

В контексте химической группы «водород» означает -H; «гидрокси» означает -OH; «оксо» означает =O; «карбонил» означает −C(=O)−; «карбокси» означает −C(=O)OH (также пишется как -COOH или $-CO_2H$); «галоген» означает независимо -F, -Cl, -Br или -I; «амино» означает $-NH_2$; «гидроксиамино» означает -NHOH; «нитро» означает $-NO_2$; имино означает =NH; «циано» означает -CN; «изоцианат» означает -N=C=O; «азидо» означает $-N_3$; в одновалентном контексте «фосфат» означает $-OP(O)(OH)_2$ или его депротонированную форму; в двухвалентном контексте «фосфат» означает -OP(O)(OH)O- или его депротонированную форму; «меркапто» означает -SH; и «тио» означает =S; «сульфонил» означает $-S(O)_2-$; и «сульфинил» означает −S(O)−.

В контексте химических формул символ «-» означает одинарную связь, «=» означает

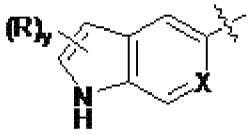
двойную связь, а «≡» означает тройную связь. Символ « ---- » представляет необязательную связь, которая, если присутствует, является одинарной или двойной. Символ « ---- » представляет одинарную связь или двойную связь. Таким образом, формула  охватывает, например,  ,  ,  ,  и  . И понятно, что ни один такой кольцевой атом не образует часть более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи «-» при соединении одного или двух стереогенных атомов не указывает на какой-либо предпочтительный вариант стереохимии. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ « ∿∿∿ » в случае, когда он нарисован перпендикулярно поперек связи (например  в случае метила), указывает точку присоединения группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно идентифицирована таким образом только для больших групп, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать точку присоединения. Символ «  » означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к толстому концу клина, направлена «из страницы». Символ «  » означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к толстому концу клина, направлена «в страницу». Символ « ∿∿∿ » означает одинарную связь, в которой геометрия вокруг двойной связи (например, *E* или *Z*) не определена. Таким образом подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, приведенной в данной заявке, неявно представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что водород, присоединенный к этому углероду, ориентирован в направлении из плоскости бумаги.

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



,

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



,

эта переменная может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если не указано иное. Замещаемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (например, атом водорода, присоединенный к атому азота в вышеприведенной формуле), подразумеваемые атомы водорода (например, атом водорода вышеприведенной формулы, который не показан, но подразумевается, что он присутствует), явно определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, чье присутствие зависит от идентичности кольцевого атома (например, атом водорода, присоединенный к группе X, когда X является -CH-), при условии образования стабильной структуры. В проиллюстрированном примере R может находиться в 5-членном или в 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В вышеприведенной формуле подстрочная буква «y», следующая сразу за буквой R, заключенная в скобки, представляет числовую переменную. Если не указано иное, эта переменная может быть равной 0, 1, 2 или любому целому числу больше 2, ограниченному только максимальным числом замещаемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

В случае химических групп и классов соединений число атомов углерода в группе или классе указано следующим образом: «Cn» определяет точное число (n) атомов углерода в группе/классе. «C≤n» определяет максимальное число (n) атомов углерода, которое может быть в группе/классе, при этом минимальное число является наименьшим возможным для рассматриваемых группы/класса. Например, подразумевается, что минимальное число атомов углерода в группах «алкил$_{(C\leq8)}$», «циклоалкандиил$_{(C\leq8)}$», «гетероарил$_{(C\leq8)}$» и «ацил$_{(C\leq8)}$» - один, минимальное число атомов углерода в группах «алкенил$_{(C\leq8)}$», «алкинил$_{(C\leq8)}$» и «гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$» - два, минимальное число атомов углерода в группах «циклоалкил$_{(C\leq8)}$» - три, а минимальное количество атомов углерода в группах«арил$_{(C\leq8)}$» и «аренедиил$_{(C\leq8)}$» - шесть. «Cn-n′» определяет как минимальное (n), так и максимальное число (n′) атомов углерода в группе. Таким образом, «алкил$_{(C2\text{-}10)}$» обозначает те алкильные группы, которые содержат от 2 до 10 атомов углерода. Данные указатели числа атомов углерода могут находиться перед химическими группами или классами, которые они модифицируют, или могут находиться за ними, или могут находиться или не находиться в скобках, что не означает какое-либо изменение в значении. Таким образом, термины «C5 олефин», «C5-олефин», «олефин$_{(C5)}$» и «олефин$_{C5}$» являются синонимами. Когда любые из химических групп или классов соединений, определенных в данном документе, модифицированы термином «замещенный», любой атом углерода во фрагменте, замещающем атом водорода, не учитывается при подсчете. Таким образом, метоксигексил, который имеет в общей сложности семь атомов углерода, является примером замещенного алкила$_{(C1\text{-}6)}$. Если не указано иное, любые химическая группа или класс соединений, перечисленные в формуле изобретения без ограничения числа атомов углерода, имеют предельное число атомов углерода, меньшее или равное двенадцати.

Термин «насыщенный», используемый для модификации соединения или химической группы, означает, что соединение или химическая группа не имеют двойных

углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. Когда этот термин используется для модификации атома, это означает, что атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных версий насыщенных групп могут присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойных связей углерод-азот. Когда такая связь присутствует, то не исключаются углерод-углеродные двойные связи, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомери. Когда термин «насыщенный» используется для модификации раствора вещества, это означает, что в растворе не может раствориться больше этого вещества.

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

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

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

Термин «циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной алифатической

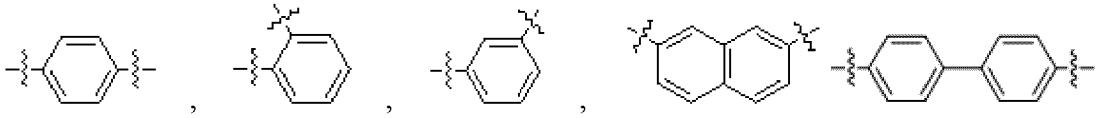
группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, не содержащей углерод-углеродных двойных или тройных связи, и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают: $-CH(CH_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Су). В контексте данного документа этот термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к атому углерода неароматической кольцевой структуры. Термин «циклоалкандиил» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, не содержащей углерод-углеродных двойных или тройных связей и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Группа  является неограничивающим примером циклоалкандиильной группы. «Циклоалкан» относится к классу соединений, имеющих формулу H−R, где R представляет собой циклоалкил в соответствии с определением данного термина выше.

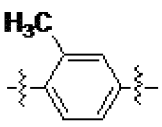
Термин «алкенил» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, не содержащей углерод-углеродных тройных связей и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

Термин «алкинил» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью, не

содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. В контексте данного документа термин алкинил не исключает наличия одной или более неароматических углерод-углеродных двойных связей. Группы -C≡CH, -C≡CCH$_3$ и -CH$_2$C≡CCH$_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. «Алкин» относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкинил. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH$_2$, −NO$_2$, −CO$_2$H, −CO$_2$CH$_3$, −CN, −SH, −OCH$_3$, −OCH$_2$CH$_3$, −C(O)CH$_3$, −NHCH$_3$, −NHCH$_2$CH$_3$, −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)$_2$OH или −S(O)$_2$NH$_2$.

Термин «арил» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с атомом ароматического углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть кольцевых атомов, которые все являются углеродом, и при этом группа не содержит других атомов, кроме углерода и водорода. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированые кольца связаны ковалентной связью. В контексте данного документа термин арил не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, -C$_6$H$_4$CH$_2$CH$_3$(этилфенил), нафтил и одновалентную группу, являющуюся производным бифенила (*например*, 4-фенилфенил). Термин «арендиил» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя атомами ароматического углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть кольцевых атомов, которые все являются углеродом, и при этом двухвалентная группа не содержит других атомов, кроме углерода и водорода. В контексте данного документа термин арендиил не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированые кольца связаны ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:


, и



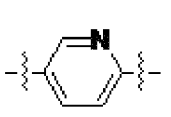
.

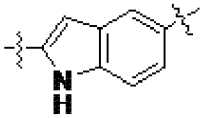
«Арен» относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R представляет собой арил в соответствии с определением данного термина выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов.

Термин «аралкил» относится к одновалентной группе -алкандиил-арил, в которой каждый из терминов алкандиил и арил используется в соответствии с определениями, приведенными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил.

Термин «гетероарил» относится к одновалентной ароматической группе с атомом ароматического углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет от трех до восьми кольцевых атомов, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероарильная группа не содержит других атомов, кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. При наличии более одного кольца, кольца являются конденсированными. Термин гетероарил не исключает наличия одной или более алкильных или арильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают бензоксазолил, бензимидазолил, фуранил, имидазолил (Im), индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

Термин «гетероарендиил» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя атомами ароматического углерода, двумя атомами ароматического азота или одним атомом ароматического углерода и одним атомом ароматического азота в качестве двух точек присоединения, указанные атомы образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит от трех до восьми кольцевых атомов, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу и при этом двухвалентная группа не содержит других атомов, кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. В случае наличия более одного кольца, кольца являются конденсированными; однако термин гетероарендиил не исключает наличия одной или более алкильных или арильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Неограничивающие примеры гетероарендиильных групп включают:



,


и


.

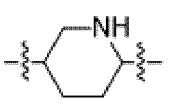
Термин «*N*-гетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. «Гетероарен» относится к классу соединений, имеющих

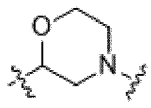
формулу H-R, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероаренов.

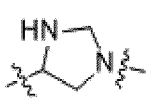
Термин «гетероаралкил» относится к одновалентной группе -алкандиил-гетероарил, в которой каждый из терминов алкандиил и гетероарил используется в соответствии с определениями, приведенными выше. Неограничивающими примерами являются пиридинилметил и 2-хинолинилэтил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или азота образуют часть одной или более неароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет от трех до восьми кольцевых атомов, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов неароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу и при этом гетероциклоалкильная группа не содержит других атомов, кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. При наличии более одного кольца, кольца являются конденсированными. В контексте данного документа этот термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Также этот 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 «гетероциклоалкандиил» относится к двухвалентной циклической группе с двумя атомами углерода, двумя атомами азота или одним атомом углерода и одним атомом азота в качестве двух точек присоединения, причем указанные атомы образуют часть одной или более кольцевых структур, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов неароматических кольцевых структур представляет собой азот, кислород или серу, и при этом двухвалентная группа не содержит других атомов, кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. При наличии более одного кольца, кольца являются конденсированными. В контексте данного документа термин гетероциклоалкандиил не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Также этот термин не исключает наличия одной или более двойных связей в кольце или кольцевой системе при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкандиильных групп включают:



,


и


.

Термин «*N*-гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. *N*-пирролидинил является примером такой группы.

Термин «ацил» относится к группе -C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или арил в соответствии с определениями данных терминов выше. Группы $-CHO$, $-C(O)CH_3$ (ацетил, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$ и $-C(O)C_6H_4CH_3$ являются неограничивающими примерами ацильных групп. «Тиоацил» определяется аналогичным образом за исключением того, что атом кислорода группы -C(O)R замещен атомом серы, -C(S)R. Термин «альдегид» соответствует алкильной группе в соответствии с определением выше, присоединенной к группе -CHO.

Термин «алкокси» относится к группе -OR, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают: $-OCH_3$ (метокси), $-OCH_2CH_3$ (этокси), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (изопропокси) или $-OC(CH_3)_3$ (*трет*-бутокси). Термины «циклоалкокси», «алкенилокси», «алкинилокси», «арилокси», «аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» и «ацилокси» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группам, определяемым как -OR, где R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил, соответственно. Термины «алкилтио» и «ацилтио» относятся к группе -SR, в которой R представляет собой алкил и ацил, соответственно. Термин «спирт» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода замещен гидроксигруппой. Термин «эфир» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода замещен алкоксигруппой.

Термин «алкиламино» относится к группе $-NHR$, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают: $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$. Термин «диалкиламино» относится к группе $-NRR'$, в которой R и R′ могут представлять собой одинаковые или разные алкильные группы. Неограничивающие примеры диалкиламинных групп включают: $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Термины «циклоалкиламино», «алкениламино», «алкиниламино», «ариламино», «аралкиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино» и «алкоксиамино», используемые без модификатора «замещенный», относятся к группам, определенным как -NHR, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и алкокси, соответственно. Неограничивающим примером ариламиногруппы является $-NHC_6H_5$. Термины «дициклоалкиламино», «диалкениламино», «диалкиниламино», «диариламино», «диаралкиламино», «дигетероариламино», «дигетероциклоалкиламино» и «диалкоксиамино» относятся к группам, определенным как -NRR′, в которых R и R′, оба, представляют собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и алкокси, соответственно. Аналогично, термин алкил(циклоалкил)амино относится к группе, определенной как $-NRR'$, в которой R представляет собой алкил, а R′ представляет собой циклоалкил. Термин «амидо» (ациламино), используемый без модификатора «замещенный», относится к группе -NHR, в которой R представляет собой ацил в соответствии с определением данного термина выше.

Неограничивающим примером амидогруппы является -NHC(O)CH_3.

Когда химическая группа используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо в каждом случае замещены −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 −$S(O)_2NH_2$. Например, следующие примеры являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: −CH_2OH, −CH_2Cl, −CF_3, −CH_2CN, −$CH_2C(O)OH$, −$CH_2C(O)OCH_3$, −$CH_2C(O)NH_2$, −$CH_2C(O)CH_3$, −CH_2OCH_3, −$CH_2OC(O)CH_3$, −CH_2NH_2, −$CH_2N(CH_3)_2$ и −CH_2CH_2Cl. Термин «галогеналкил» представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой замещение атома водорода ограничено галогеном (*т. е.* -F, -Cl, -Br или -I), так, чтобы она не содержала любые другие атомы, кроме углерода, водорода и галогена. Группа -CH_2Cl является неограничивающим примером галогеналкила. Термин «фторалкил» представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой замещение атома водорода ограничено фтором, так, чтобы она не содержала любые другие атомы, кроме углерода, водорода и фтора. Группы -CH_2F, -CF_3 и -CH_2CF_3 являются неограничивающими примерами фторалкильных групп. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)-метил и 2-хлор-2-фенил-ет-1-ил. Группы, -$C(O)CH_2CF_3$, -CO_2H(карбоксил), -CO_2CH_3 (метилкарбоксил), -$CO_2CH_2CH_3$, -$C(O)NH_2$ (карбамоил) и -$CON(CH_3)_2$ являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп. Группы -$NHC(O)OCH_3$ и -$NHC(O)NHCH_3$ являются неограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

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

В тексте данной заявки термин «около» используется для указания того, что значение включает собственную вариацию погрешности для устройства, способа, используемого для определения значения, или вариацию между субъектами или пациентами исследования.

«Активный ингредиент» (АИ) или активный фармацевтический ингредиент (АФИ) (также называемый активным соединением, активным веществом, активным агентом, фармацевтическим агентом, веществом, агентом, биологически активной молекулой или терапевтическим соединением) представляет собой ингредиент в фармацевтическом препарате, который является биологически активным.

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

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

«Вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, смешанное вместе с активными ингредиентами лекарственного средства, фармацевтической композиции, состава или системы доставки лекарственного средства. Вспомогательные вещества можно использовать, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (такие вещества часто называют «объемообразующими агентами», «наполнителями» или «разбавителями» при использовании в данных целях) или для терапевтического усиления активного ингредиента в конечной дозированной форме, например, облегчения всасывания лекарственного препарата, снижения вязкости или повышения растворимости. Вспомогательные вещества включают фармацевтически приемлемые версии антиадгезивов, связующих веществ, покрытий, красителей, разрыхлителей, ароматизаторов, глидантов, лубрикантов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для доставки активного ингредиента, обычно называют носителем. Вспомогательные вещества можно также использовать в процессе производства, например, для облегчения обработки активного вещества, например, путем улучшения сыпучести порошка или предотвращения прилипания, в дополнение к способствованию стабильности *in vitro,* такой как предотвращение денатурации или агрегации в течение ожидаемого срока годности. Пригодность вспомогательного вещества обычно варьируется в зависимости от пути введения, дозированной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

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

В контексте данного документа термин «IC_{50}» относится к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Данная количественная мера показывает, сколько конкретного лекарственного препарата или другого вещества (ингибитора) необходимо для ингибирования заданного биологического, биохимического или химического процесса (или компонент процесса, *т. е.* фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину.

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

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

В целом, в контексте данного документа «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями, органами и/или жидкостями организма людей и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск. Один из примеров соединений, которые являются фармацевтически приемлемыми, включает те соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые были определены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (US FDA) как имеющие статус считающихся в целом безопасными (GRAS).

«Фармацевтически приемлемые соли» означают соли соединений, описанных в данном документе, которые являются фармацевтически приемлемыми в соответствии с определением выше, и которые обладают необходимой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислот, образуемые 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-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4′-метиленбис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбицикло[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, циклопентанепропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсульфурная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, *о*-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, щавелевая кислота, *п*-хлорбензолсульфоновая кислота, фенил-замещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т. п. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут образовываться, когда присутствующие кислотные протоны способны вступать в реакцию с неорганическими или органическими основаниями.

Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, *N*-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является критичным, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «лекарственный носитель» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, смешанное с лекарственным средством на основе активного ингредиента, которое участвует в переносе, доставке и/или транспорте химического агента. Лекарственный носитель можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарств, включая, например, технологию контролируемого высвобождения для модуляции биодоступности лекарственного препарата, снижения метаболизма лекарственного препарата и/или снижения токсичности лекарственного препарата. Некоторые лекарственные носители могут повышать эффективность доставки лекарственного препарата к конкретным целевым участкам. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (*например*, сделанные из сополимера молочной и гликолевой кислот), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

«Фармацевтический лекарственный препарат» (также называемый фармацевтическим средством, фармацевтическим препаратом, фармацевтической композицией, фармацевтическим составом, фармацевтическим продуктом, лекарственным продуктом, лекарственным веществом, лекарственным препаратом, лекарственным средством или просто лекарством, агентом или препаратом) представляет собой композицию, используемую для диагностирования, излечения, лечения или предотвращения заболевания, которая содержит активный фармацевтический ингредиент (АФИ) (в соответствии с определением выше) и необязательно содержит один или более неактивных ингредиентов, которые также называются вспомогательными веществами (в соответствии с определением выше).

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

«Пролекарственный препарат» означает соединение, которое может в условиях *in*

vivo метаболически преобразовываться в ингибитор по настоящему изобретению. Сам пролекарственный препарат может также обладать или не обладать активностью в отношении заданного целевого белка. Например, соединение, содержащее гидрокси-группу, можно вводить в виде сложного эфира, который посредством гидролиза преобразуется *in vivo* в гидрокси-соединение. Неограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут преобразовываться *in vivo* в гидрокси-соединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди-*п*-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *п*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты и сложные эфиры аминокислот. Аналогично, соединение, содержащее аминогруппу, можно вводить в виде амида, который посредством гидролиза преобразуется *in vivo* в соединение амина.

«Стереоизомер» или «оптический изомер» представляет собой изомер заданного соединения, в котором аналогичные атомы связаны с другими аналогичными атомами, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях отличается. «Энантиомеры» представляют собой стереоизомеры заданного соединения, которые являются зеркальным отображением друг друга, как левая и правая руки. «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры заданного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентром или стереогенным центром, который представляет собой любую точку, хотя и не обязательно атом, в несущей группы молекуле, расположенную таким образом, что взаимная замена любых двух групп приводит к получению стереоизомера. В органических соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие органические и неорганические соединения также могут быть стереоцентрами. Молекула может иметь несколько стереоцентров и, соответственно, много стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не превышает 2^n, где n - число тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньше максимально возможного количества стереоизомеров. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью. В альтернативном варианте смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена так, что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. как правило, энантиомеры и/или диастереомеры можно разрешать или разделять, используя известные в данной области техники методики. Предполагается, что в случае любых стереоцентра или оси хиральности, стереохимия которых не была определена, такие стереоцентр или ось хиральности могут присутствовать в *R*-форме, *S*-форме или в виде смеси *R*- и *S*-форм, включая рацемические и нерацемические смеси. В контексте данного документа выражение «по существу не содержит других стереоизомеров» означает, что композиция содержит ≤ 15%, более предпочтительно ≤ 10%, еще более предпочтительно ≤5% или

наиболее предпочтительно ≤ 1% других стереоизомеров.

«Лечение» или «процесс лечения» включает (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*например*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) облегчение заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*например*, обращение патологии и/или симптоматики) и/или (3) осуществление любого измеримого снижения интенсивности заболевания или его симптома у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Термин «единичная доза» относится к таким составу соединения или композиции, которые получены в количестве, достаточном для обеспечения одной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента для пациента за одно введение. Такие однодозовые составы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются этим, одну таблетку, капсулу или другие пероральные составы, или один флакон с жидкостью для набора в шприц или другие инъекционные составы.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречащее определение в любой ссылке, которая включена в настоящее описание посредством ссылки. Однако тот факт, что некоторые термины определены, не следует рассматривать как свидетельство того, что любой неопределенный термин является неопределенным. Скорее считается, что все используемые термины описывают изобретение в терминах, позволяющих специалисту в данной области техники понять объем настоящего изобретения и реализовать его на практике.

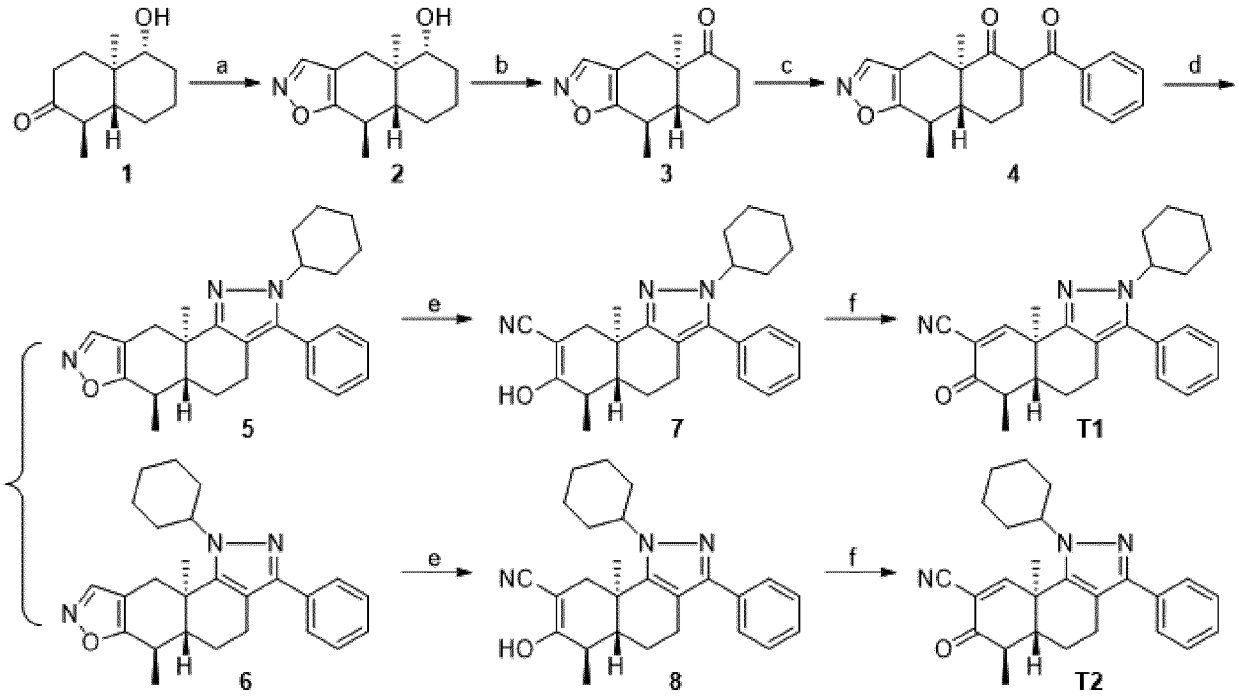
Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, описанные в следующих примерах, представляют собой методики, которые, как обнаружил автор изобретения, хорошо работают при практической реализации данного изобретения, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы для его практической реализации. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего описания должно быть понятно, что в конкретных описанных вариантах осуществления можно сделать множество изменений и при этом получить такой же или схожий результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Пример 1: Синтез и характеристики

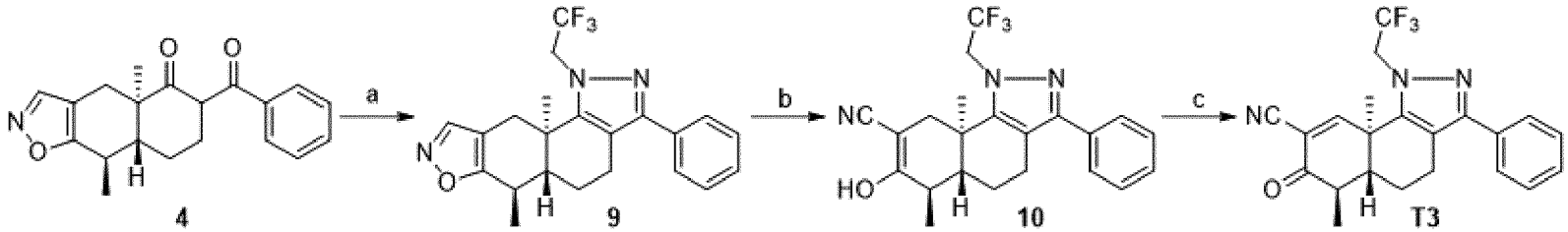
Способы синтеза соединений

Схема 1



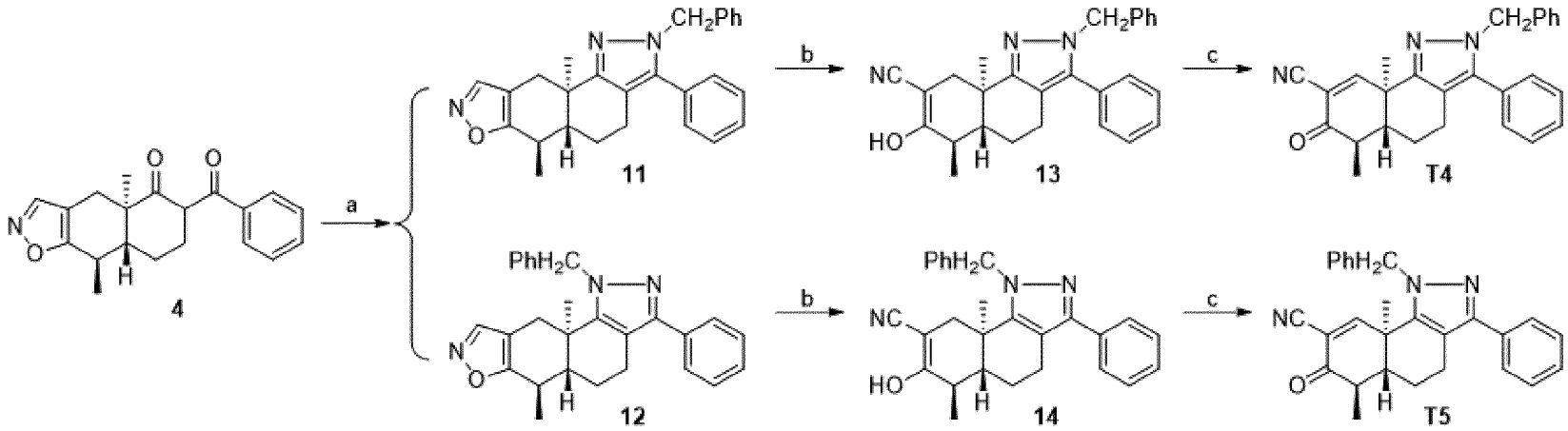
Реагенты и условия: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, от 0 °C до кт; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) реагент Джонса, ацетон, 0 °C; c) $MgBr_2{\cdot}Et_2O$, ДИПЭА, PhCOCl, CH_2Cl_2, кт; d) циклогексилгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 110 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) ДДХ, толуол, 85 °C (для **T1**); или ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC (для **T2**).

Схема 2



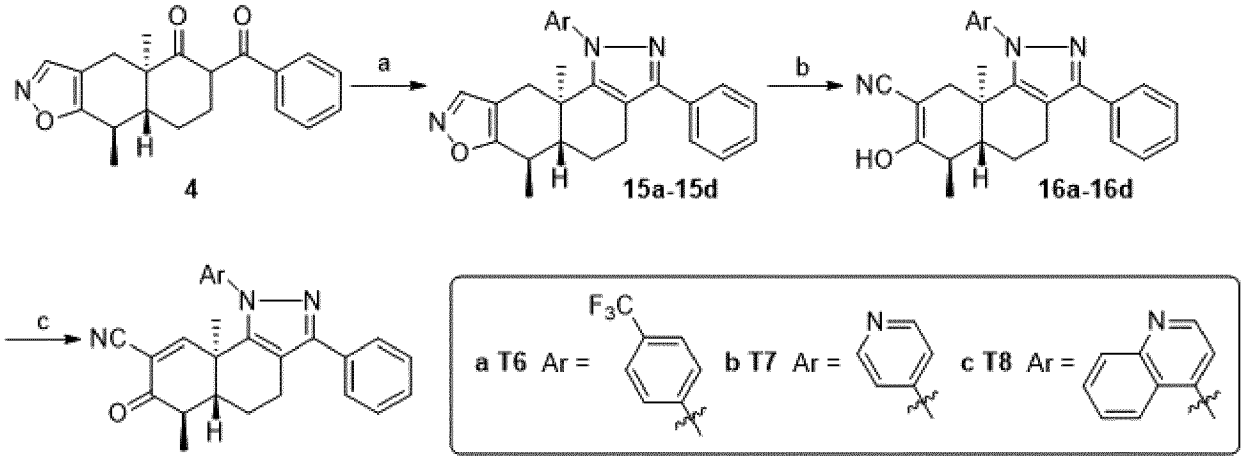
Реагенты и условия: a) (2,2,2-трифторэтил)гидразин, 12 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ДДХ, толуол, 85 °C.

Схема 3



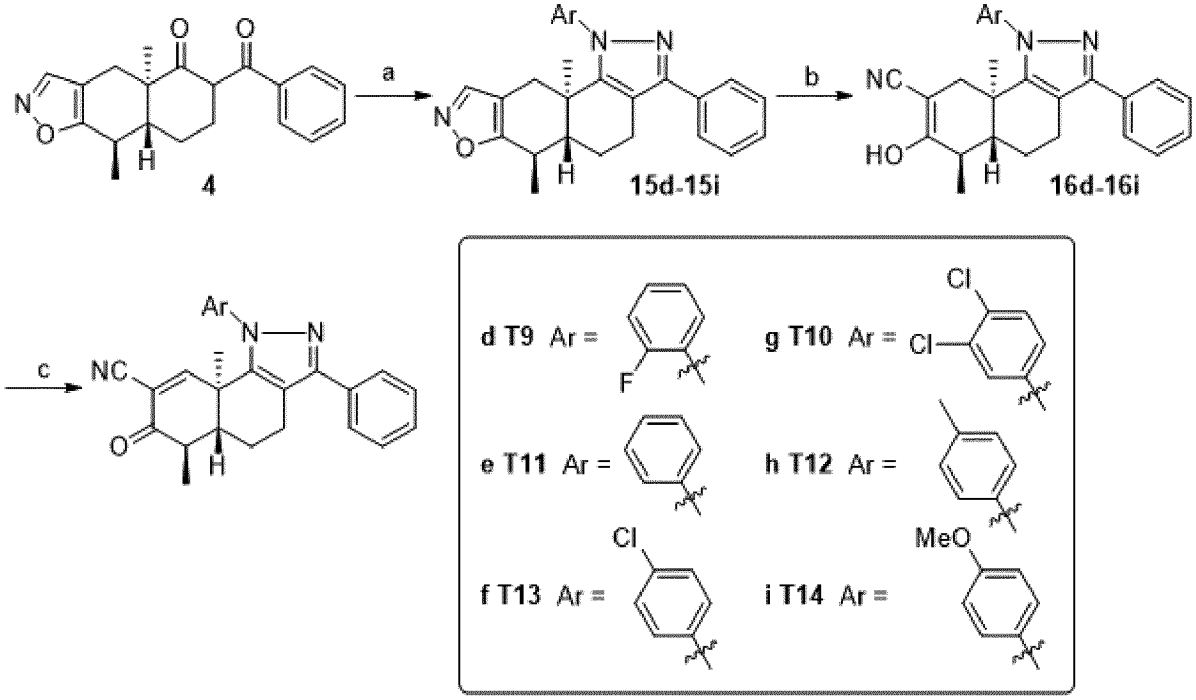
Реагенты и условия: a) бензилгидразина дигидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 110 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 4



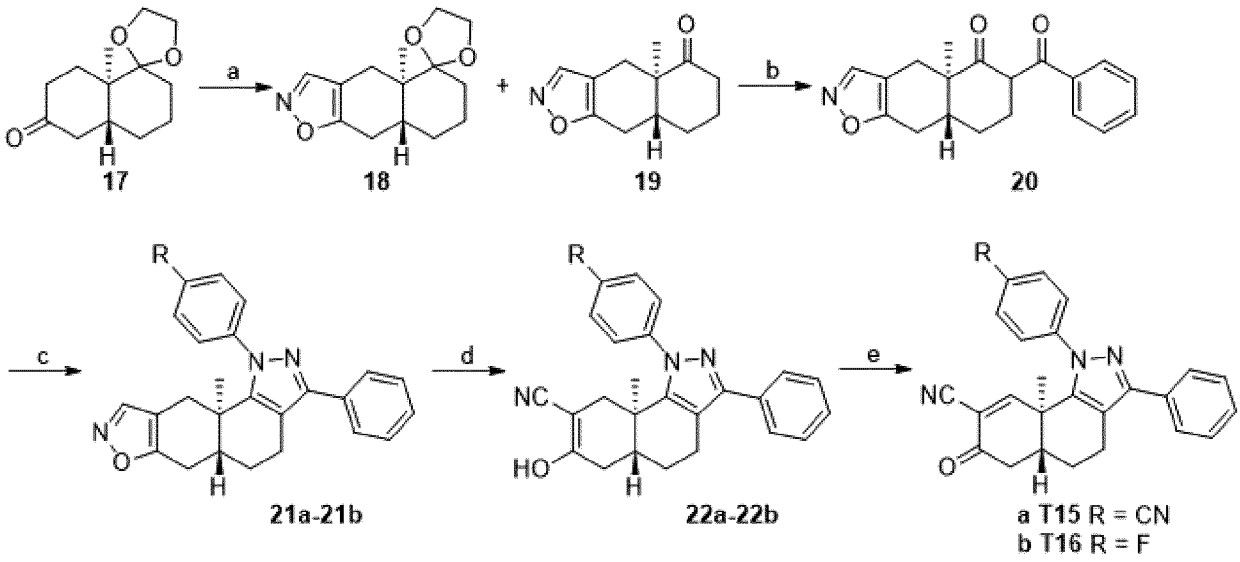
Реагенты и условия: a) $ArNHNH_2$ и водн. HCl (для **15a** и **15c**) или $ArNHNH_2 \cdot HCl$ (для **15B**), EtOH, микроволновое облучение; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) условие A (для **T6** и **T7**): ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC; или условие B (для **T8**): ДДХ, бензол, рефлюкс.

Схема 5



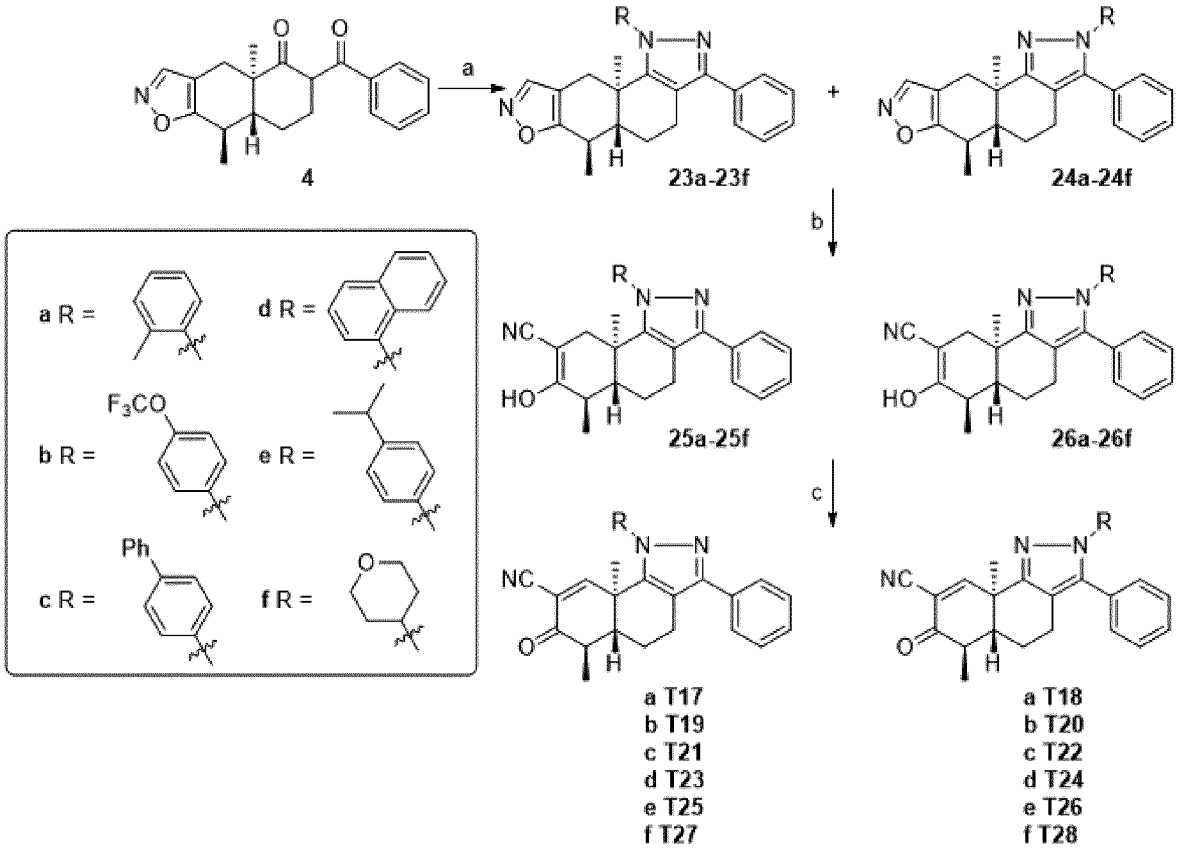
Реагенты и условия: a) $ArNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, микроволновое облучение; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 6



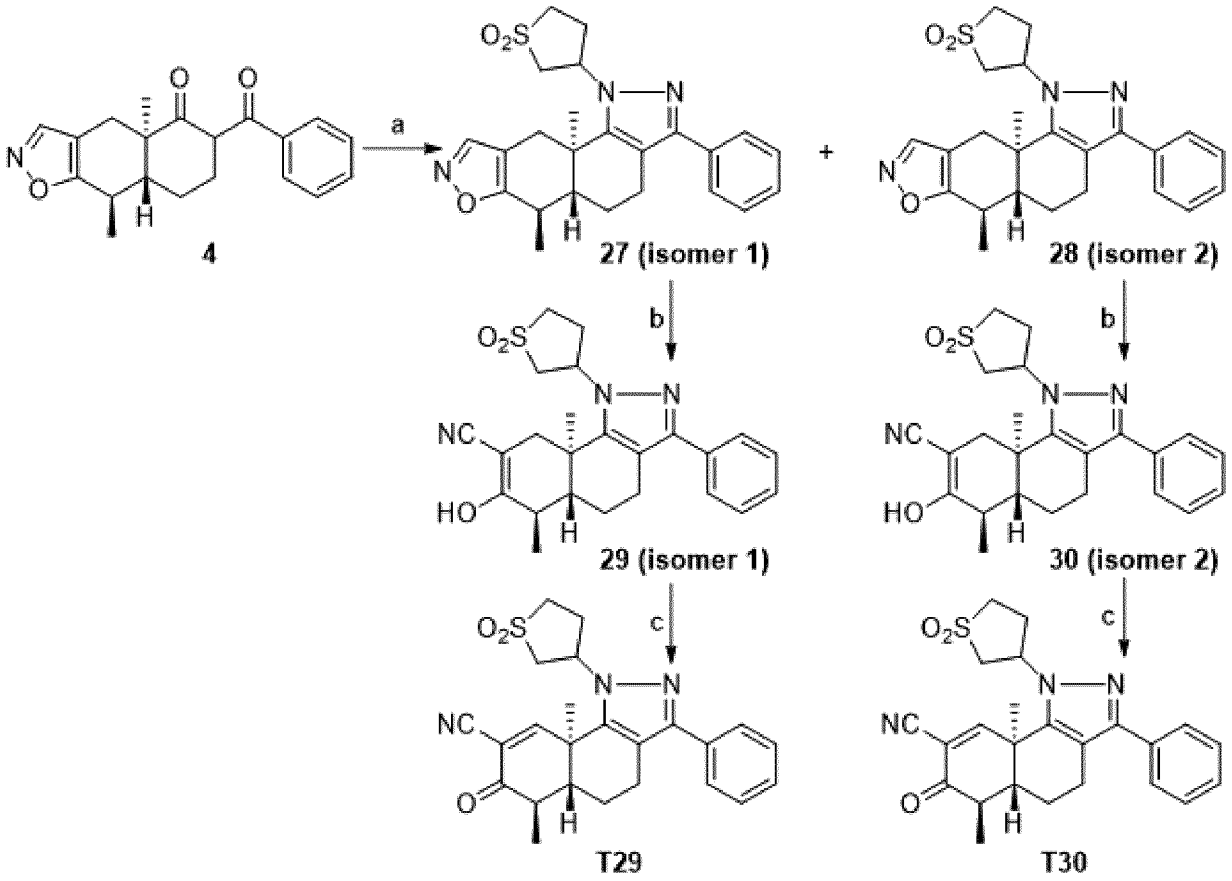
Реагенты и условия: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, от 0 °C до кт; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) $MgBr_2{\cdot}Et_2O$, ДИПЭА, PhCOCl, CH_2Cl_2, кт; c) $ArNHNH_2{\cdot}HCl$, 12 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 7



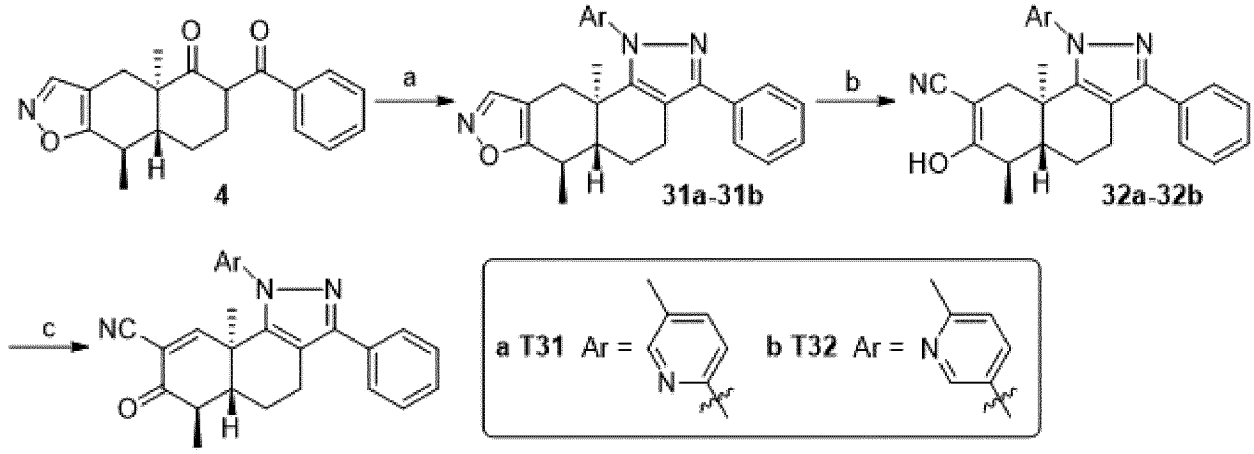
Реагенты и условия: a) $ArNHNH_2{\bullet}xHCl$, EtOH, микроволновое облучение; b) условие A: K_2CO_3, MeOH, кт; или условие B: NaOMe, MeOH, 55 °C; c) условие A: ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C; или условие B: ДДХ, толуол, 85 °C.

Схема 8



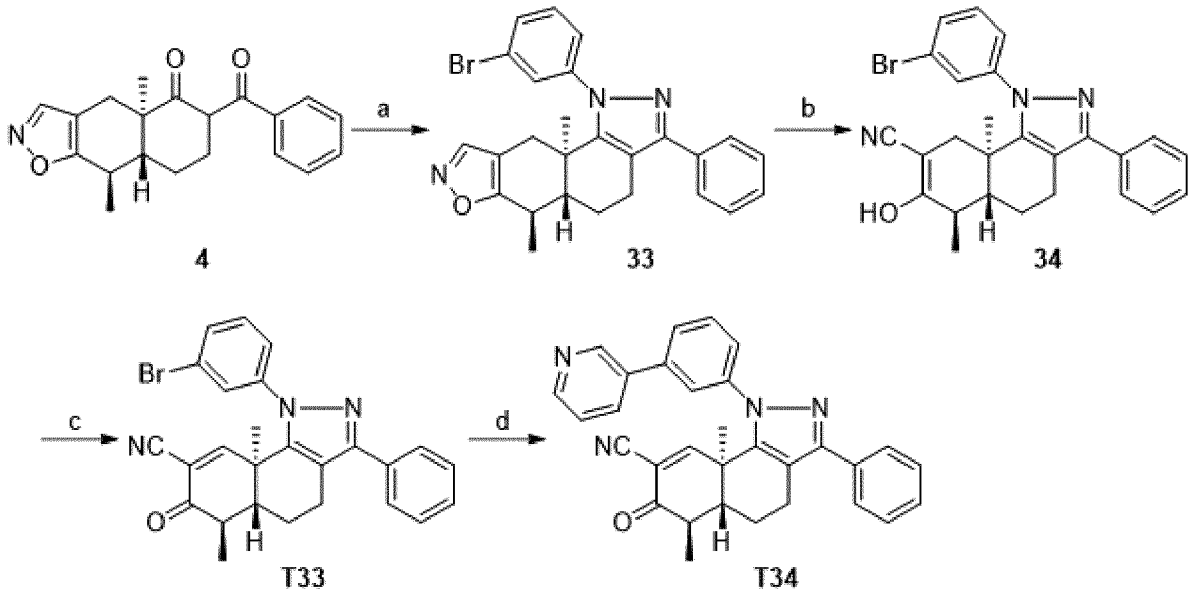
Реагенты и условия: a) 3-гидразинилтетрагидротиофен 1,1-диоксид дигидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ТГФ, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 9



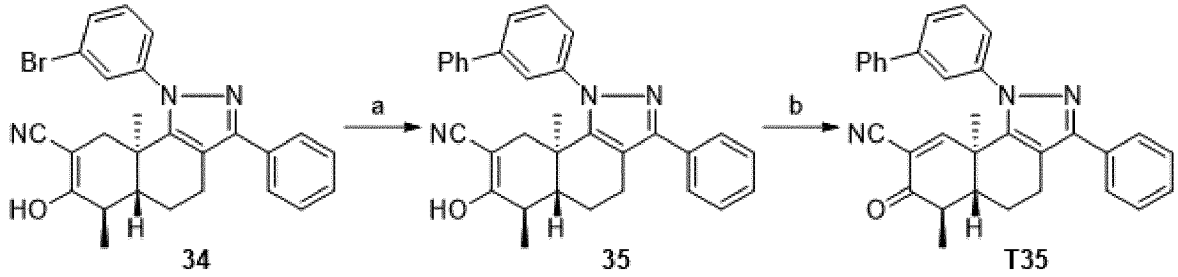
Реагенты и условия: a) $ArNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, микроволновое облучение; b) условие A (для **32a**): NaOMe, MeOH, 55 °C; или условие B (для **32b**): K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 10



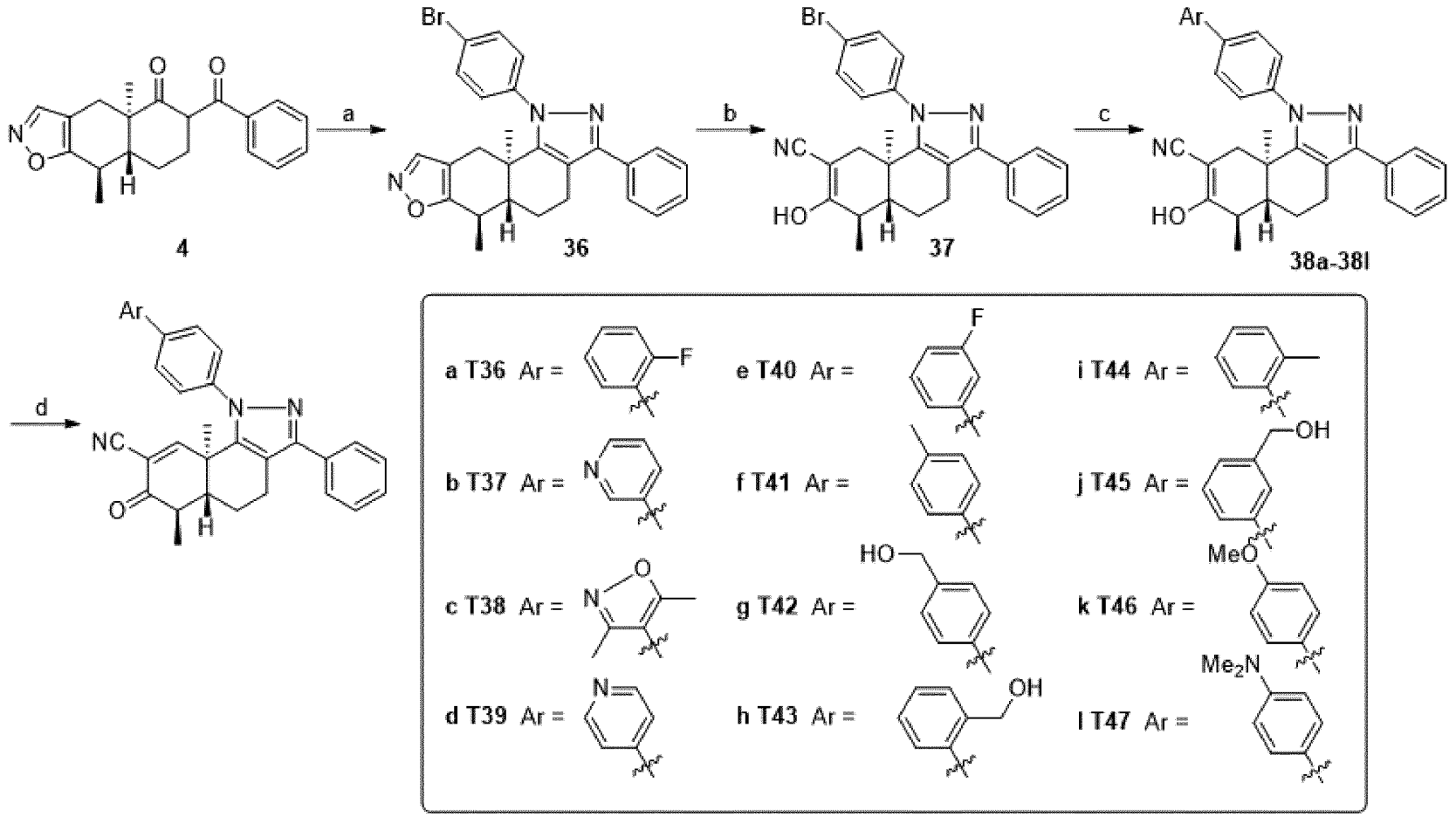
Реагенты и условия: a) 3-BrPhNHNH$_2$·HCl, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC; d) 3-пиридинилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C.

Схема 11



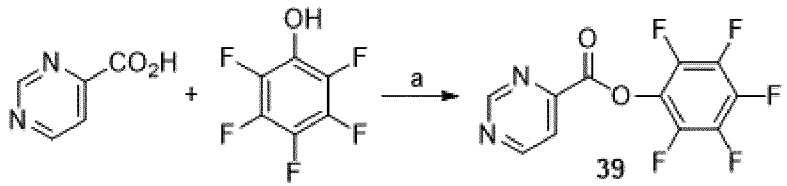
Реагенты и условия: a) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC.

Схема 12



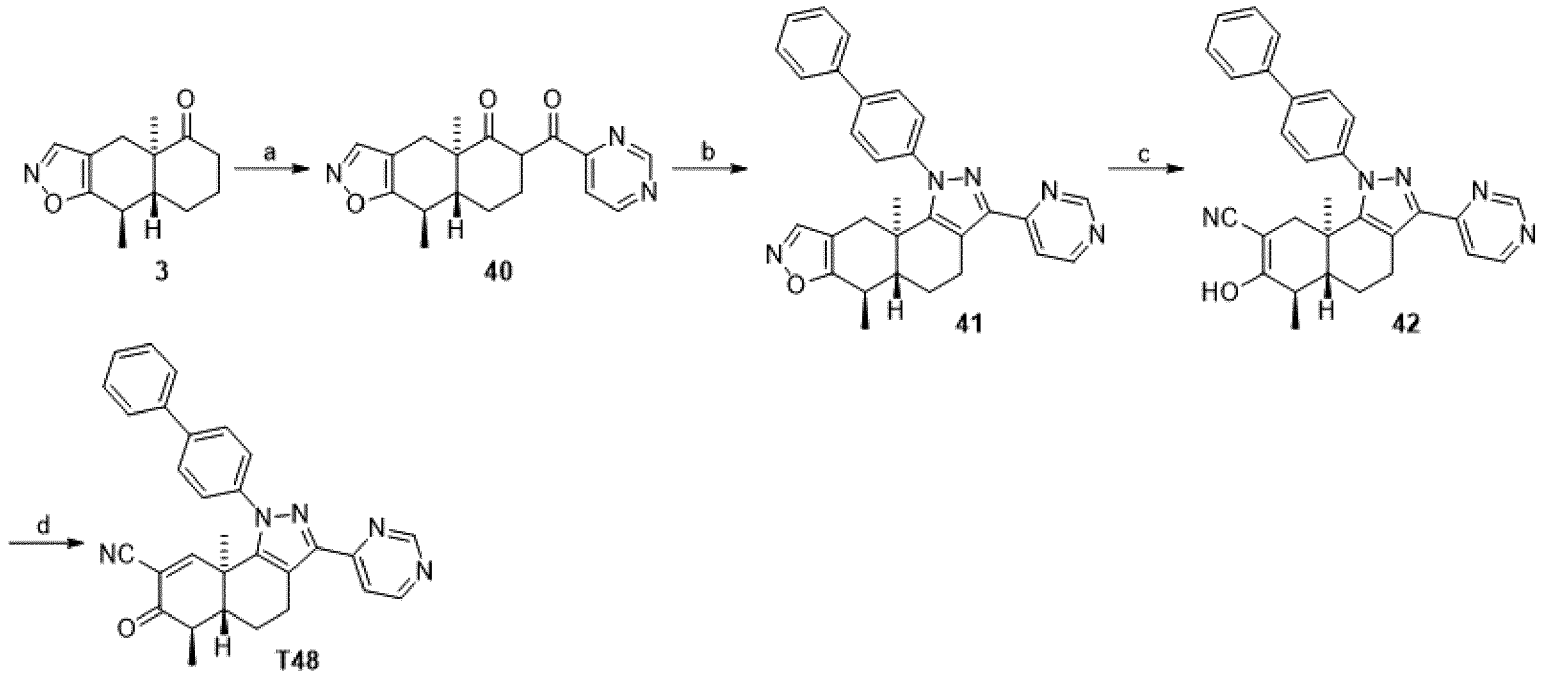
Реагенты и условия: a) 4-BrPhNHNH$_2$·HCl, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ArB(OH)$_2$, K_3PO_4, Pd(PPh$_3$)$_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC.

Схема 13



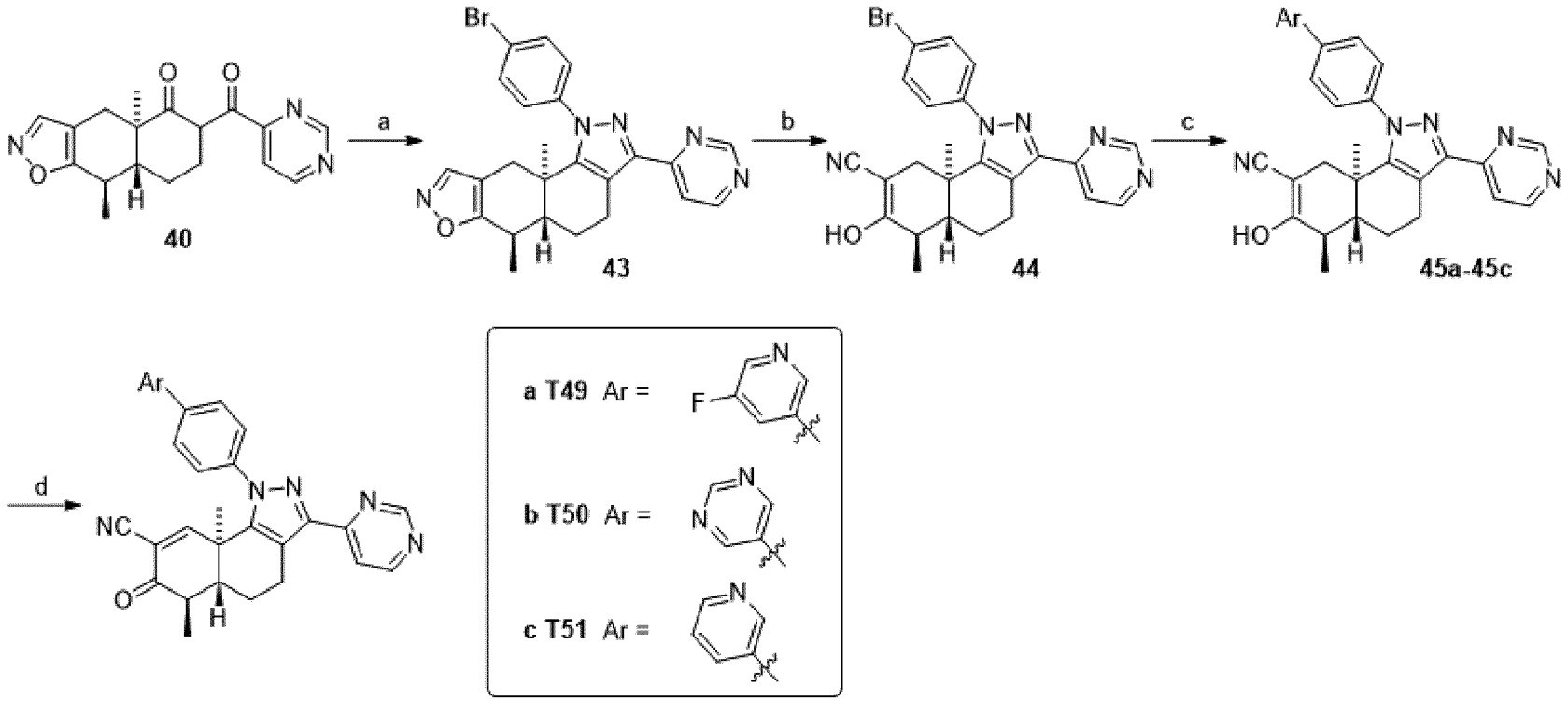
Реагенты и условия: a) ДЦК, 1,4-диоксан, кт.

Схема 14



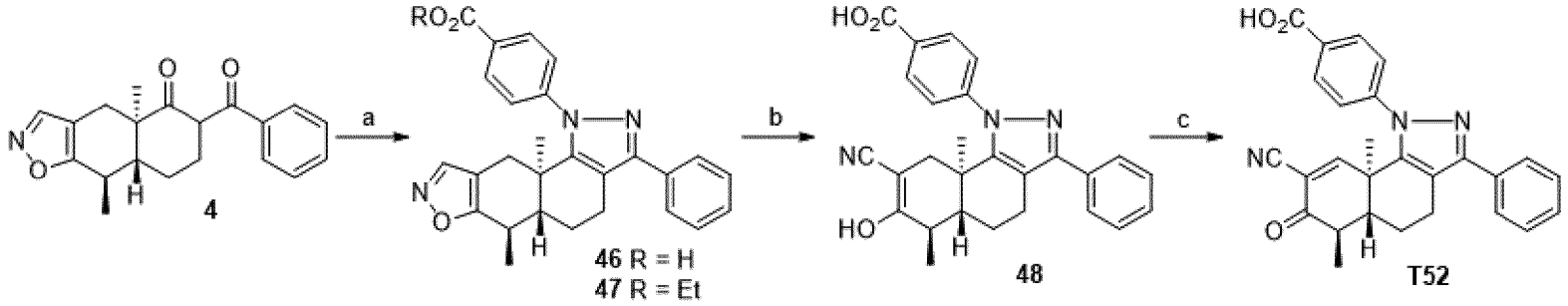
Реагенты и условия: a) **39**, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) бифенил-4-ил гидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 15



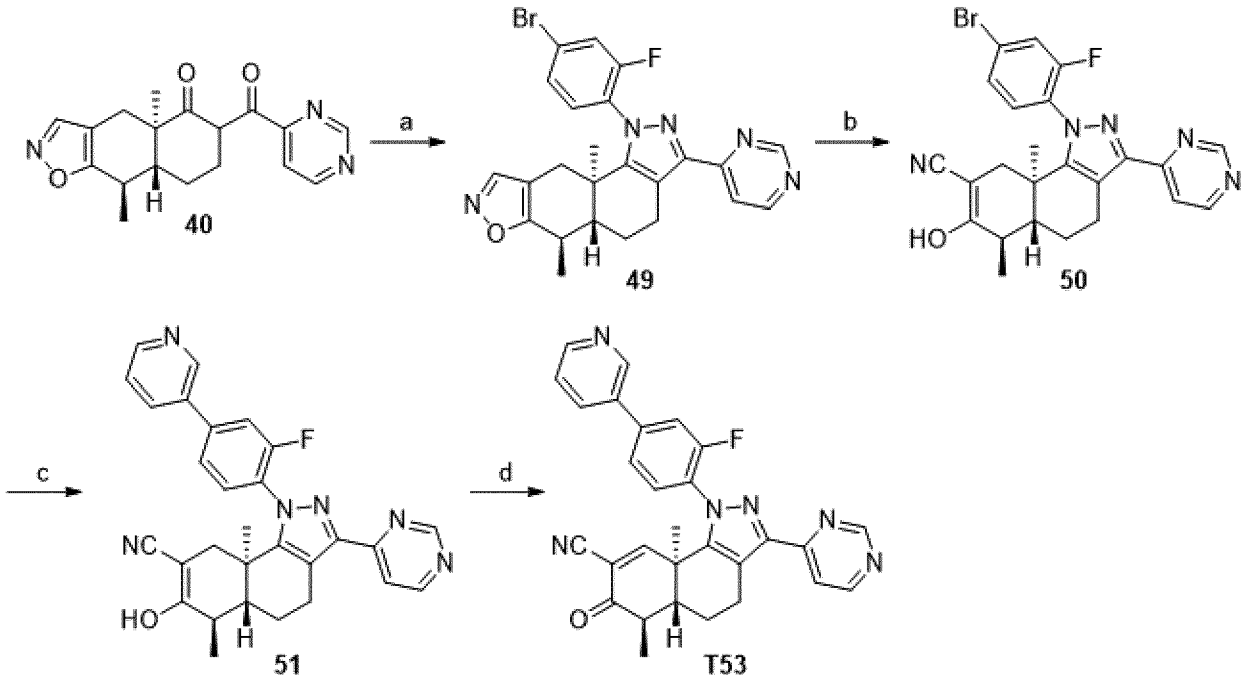
Реагенты и условия: a) (4-бромфенил)гидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) $ArB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 16



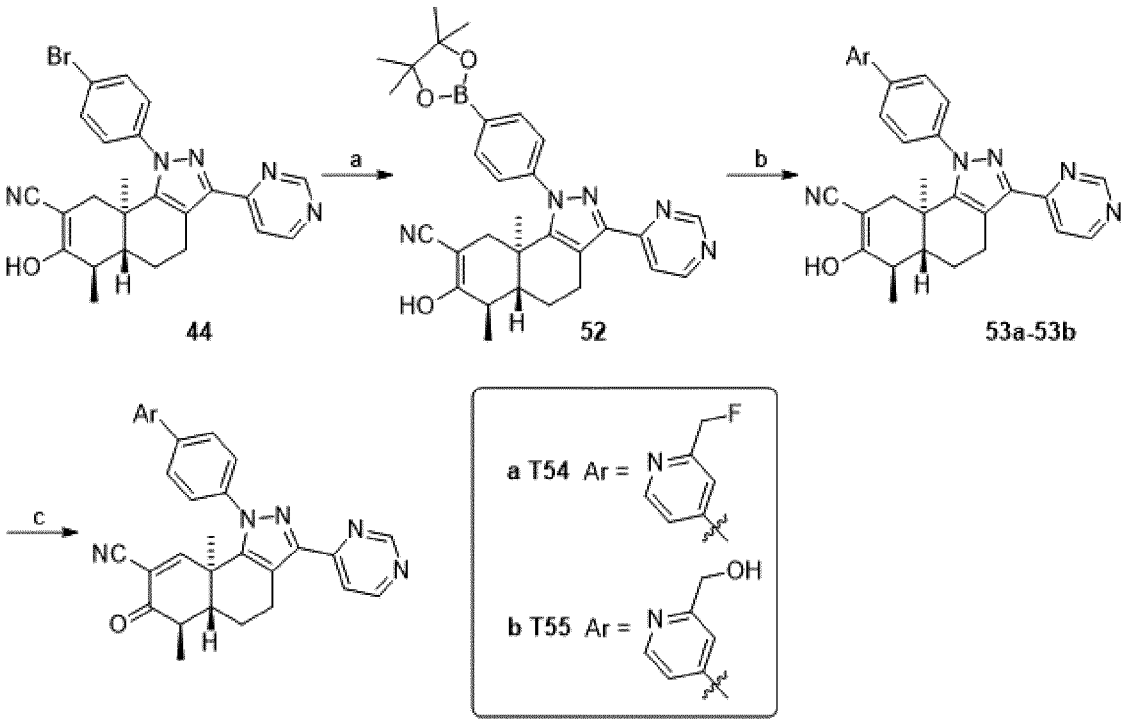
Реагенты и условия: a) 4-гидразинилбензойная кислота гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 17



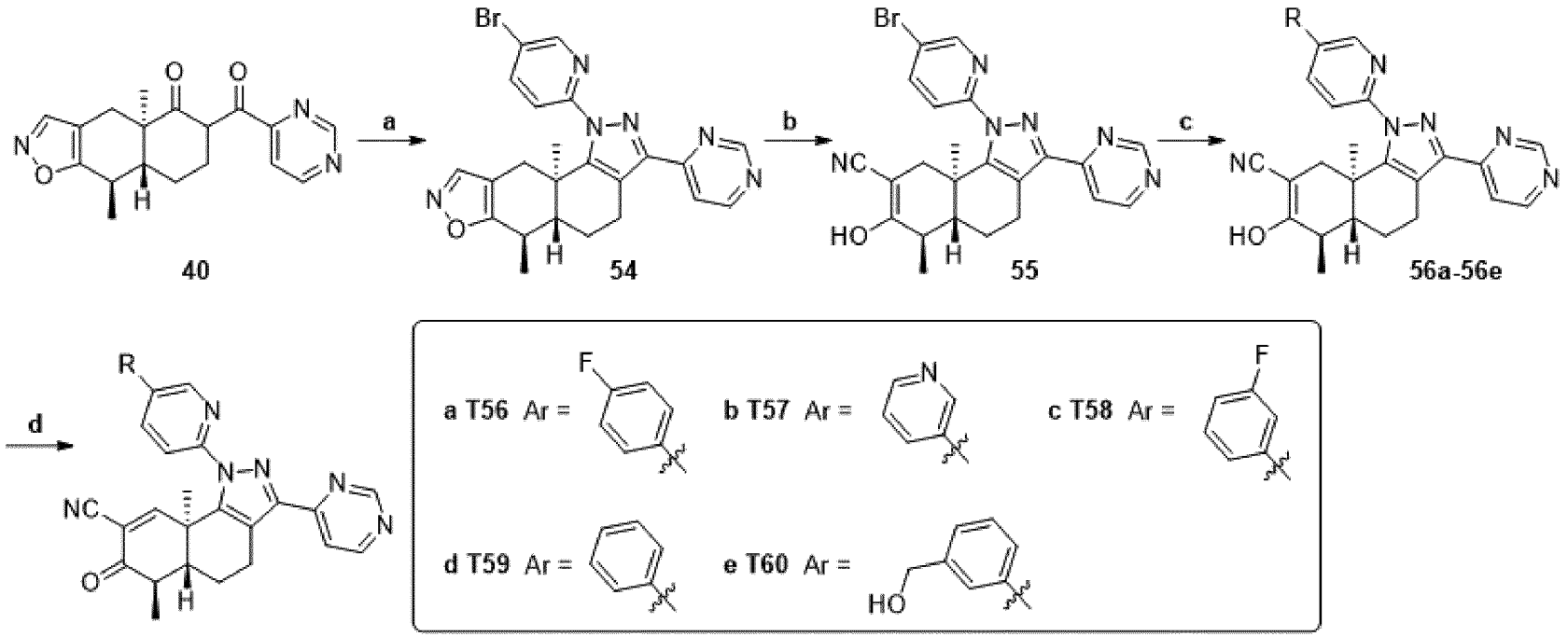
Реагенты и условия: a) 4-Br-2-F-PhNHNH$_2$·HCl, EtOH, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) пиридин-3-бороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, микроволновое облучение, 90 °C; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 18



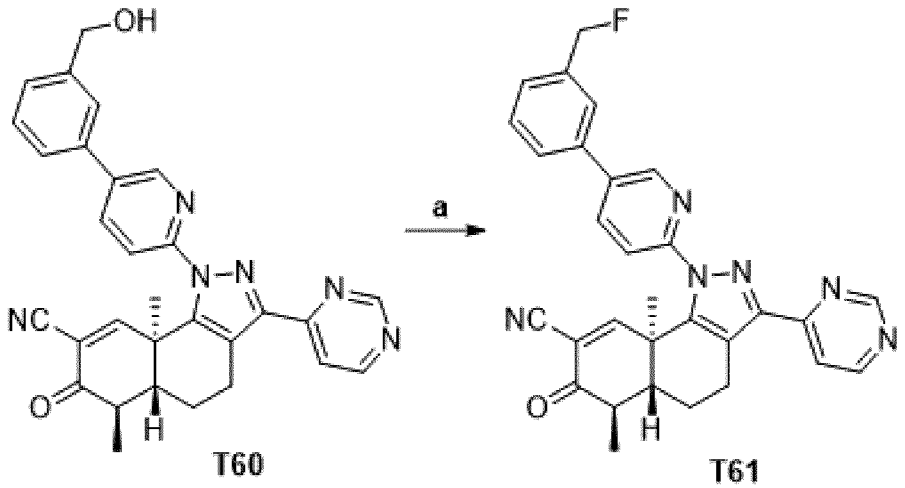
Реагенты и условия: a) бис(пинаколато)дибор, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 100 °C; b) ArBr, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 19



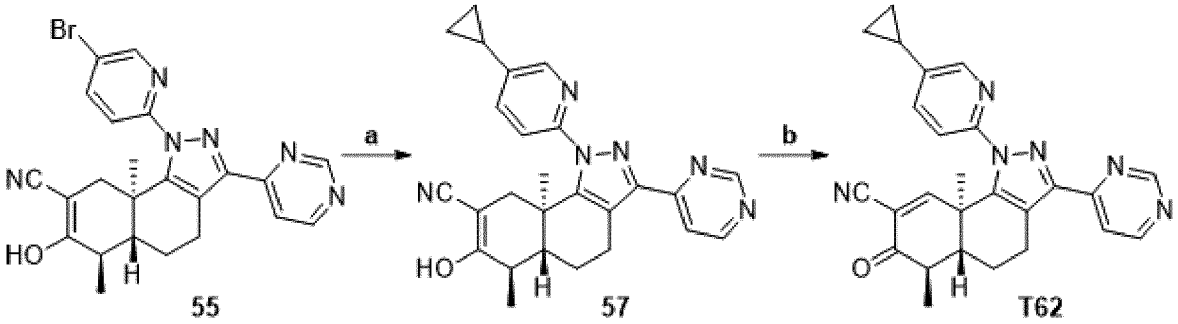
Реагенты и условия: a) i) 5-бром-2-гидразинилпиридин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) арилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; d) Br_2 в CH_2Cl_2 (для **T56-T59**) или ДБДМГ (для **T60**), ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 20



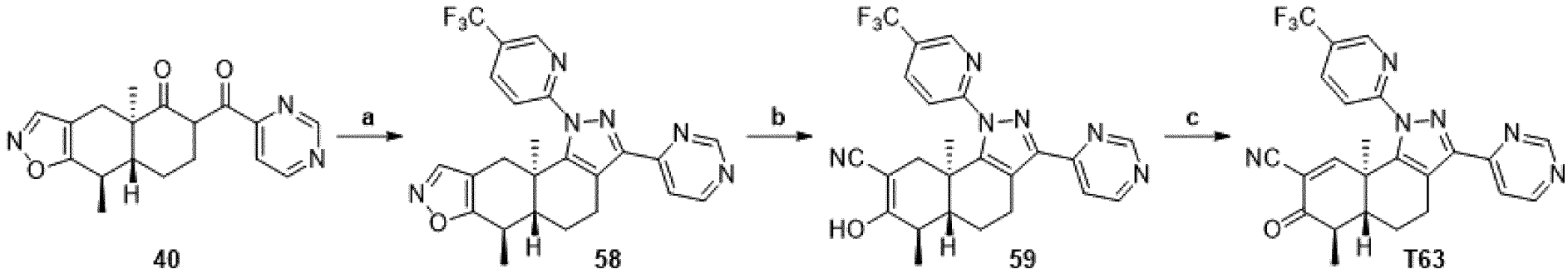
Реагенты и условия: a) ДАСТ, CH_2Cl_2, -78 °C.

Схема 21



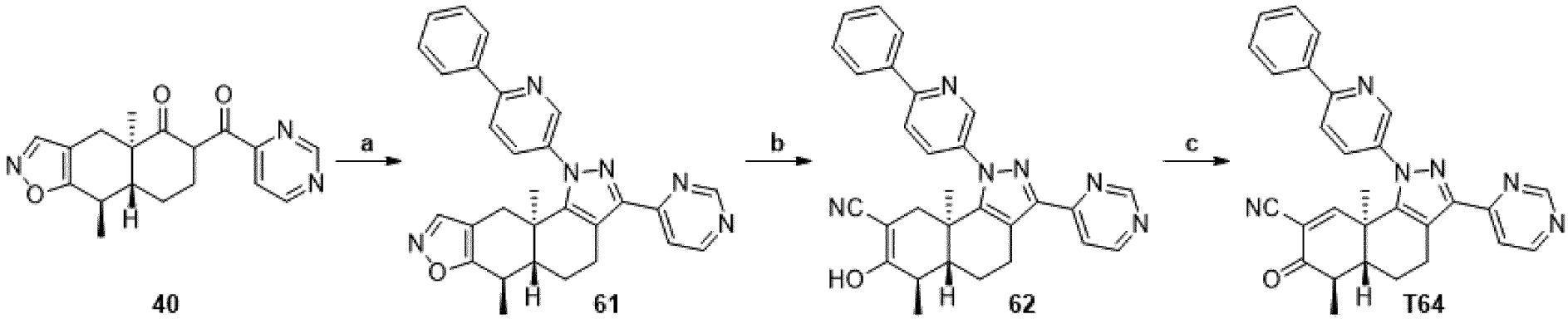
Реагенты и условия: a) циклопропилтрифторборат калия, K_3PO_4, RuPhos, толуол, вода, $Pd(OAc)_2$, 95 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 22



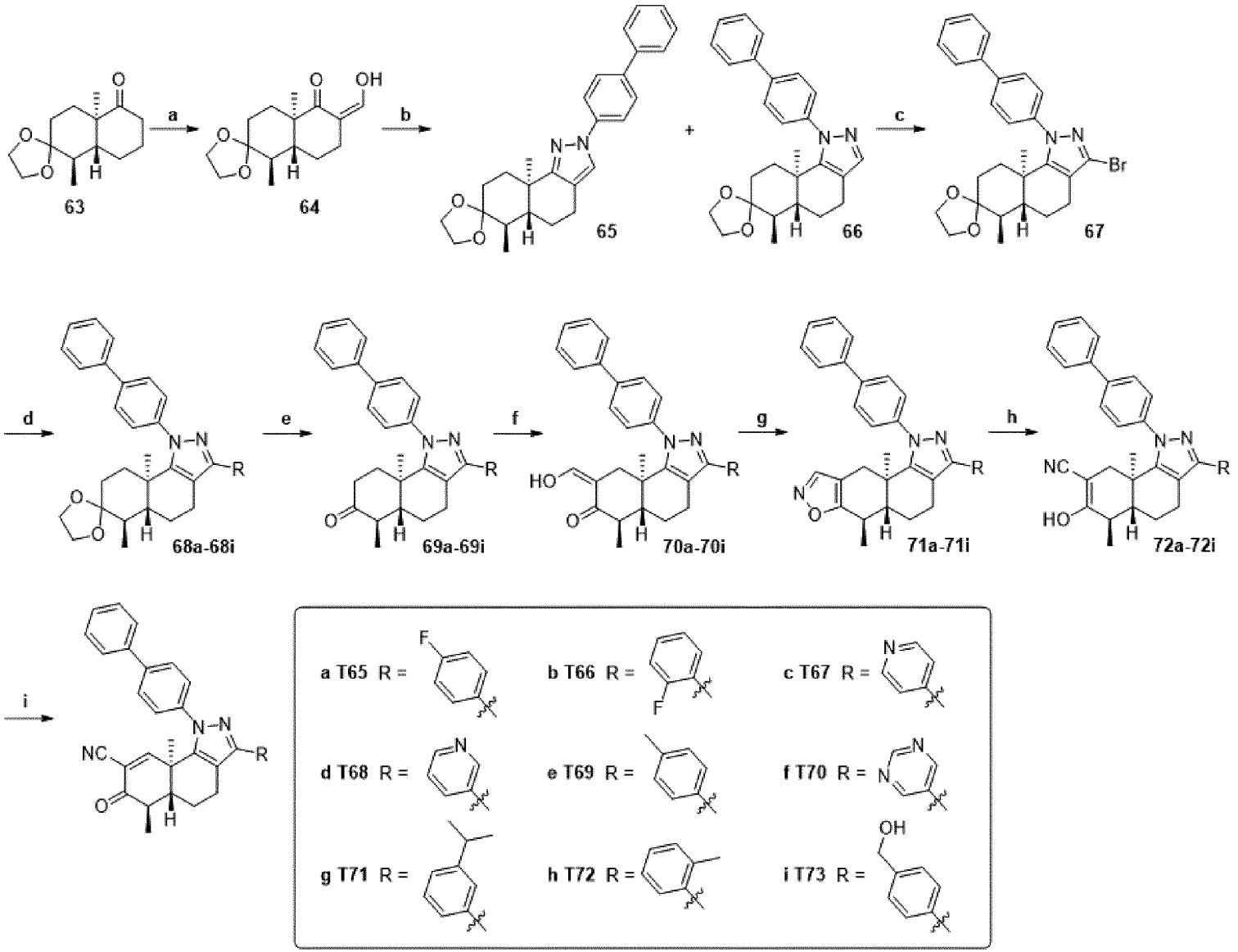
Реагенты и условия: a) 2-гидразинил-5-(трифторметил)пиридин, 4 H HCl в 1,4-диоксане, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 23



Реагенты и условия: a) 5-гидразино-2-фенилпиридина гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

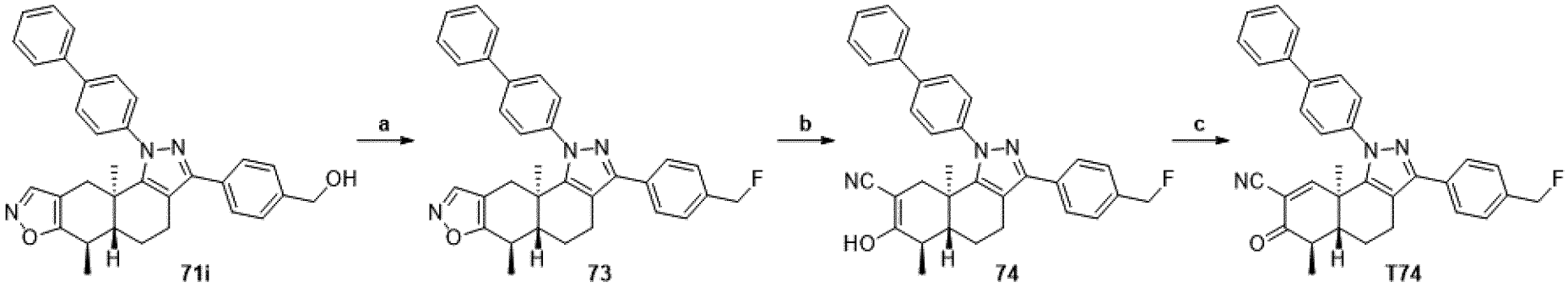
Схема 24



Реагенты и условия: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, бензол, кт; b) бифенил-4-илгидразин, AcOH, EtOH, кт; c) Br_2, Na_2CO_3, CH_2Cl_2, -10 °C; d) арилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ; e) 3 H водн. HCl, MeOH, кт; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; g)

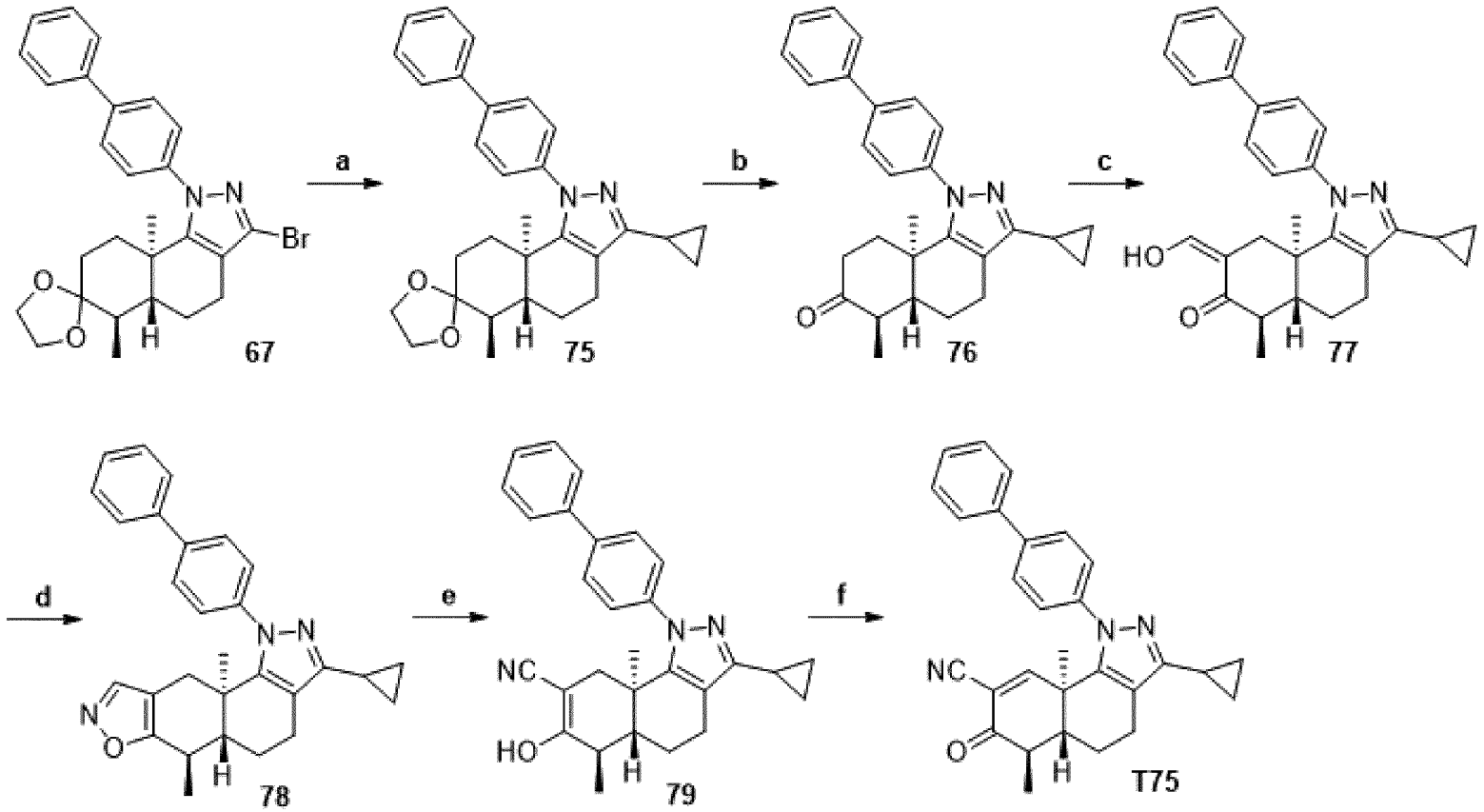
$NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; h) K_2CO_3, MeOH, кт; i) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 25



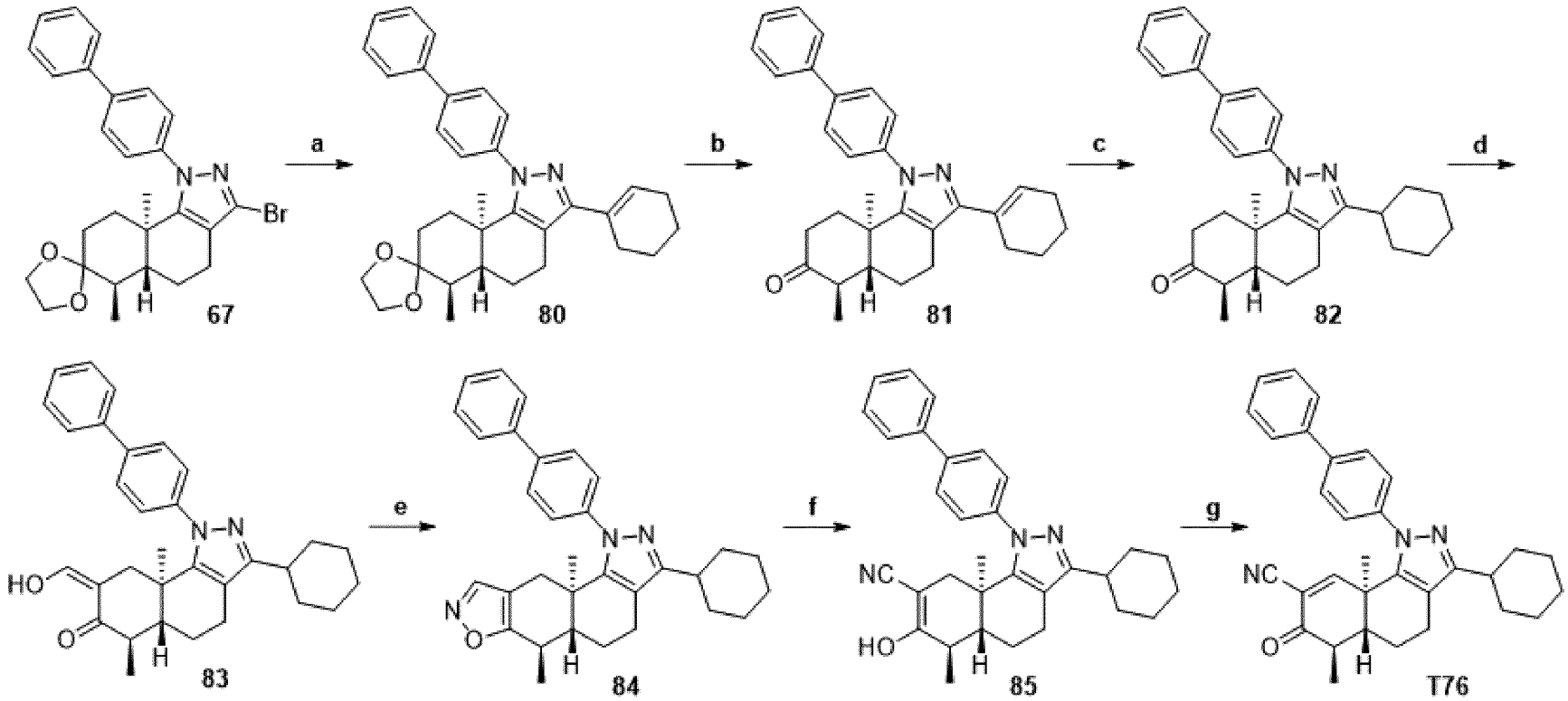
Реагенты и условия: a) ДАСТ, CH_2Cl_2, 0 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 26



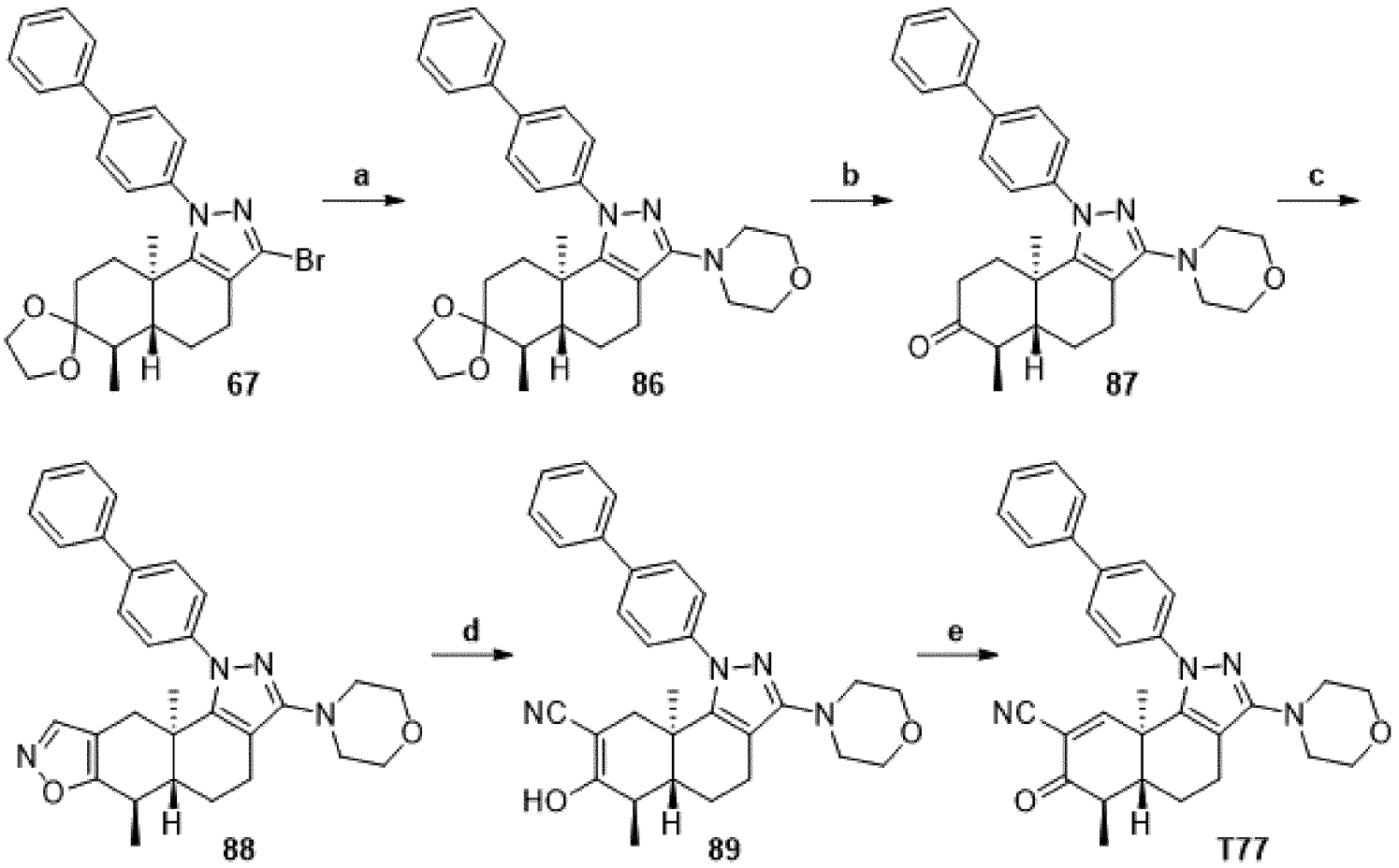
Реагенты и условия: a) циклопропилтрифторборат калия, K_3PO_4, RuPhos, толуол, вода, $Pd(OAc)_2$, 125 °C; b) 3 H водн. HCl, MeOH, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 27



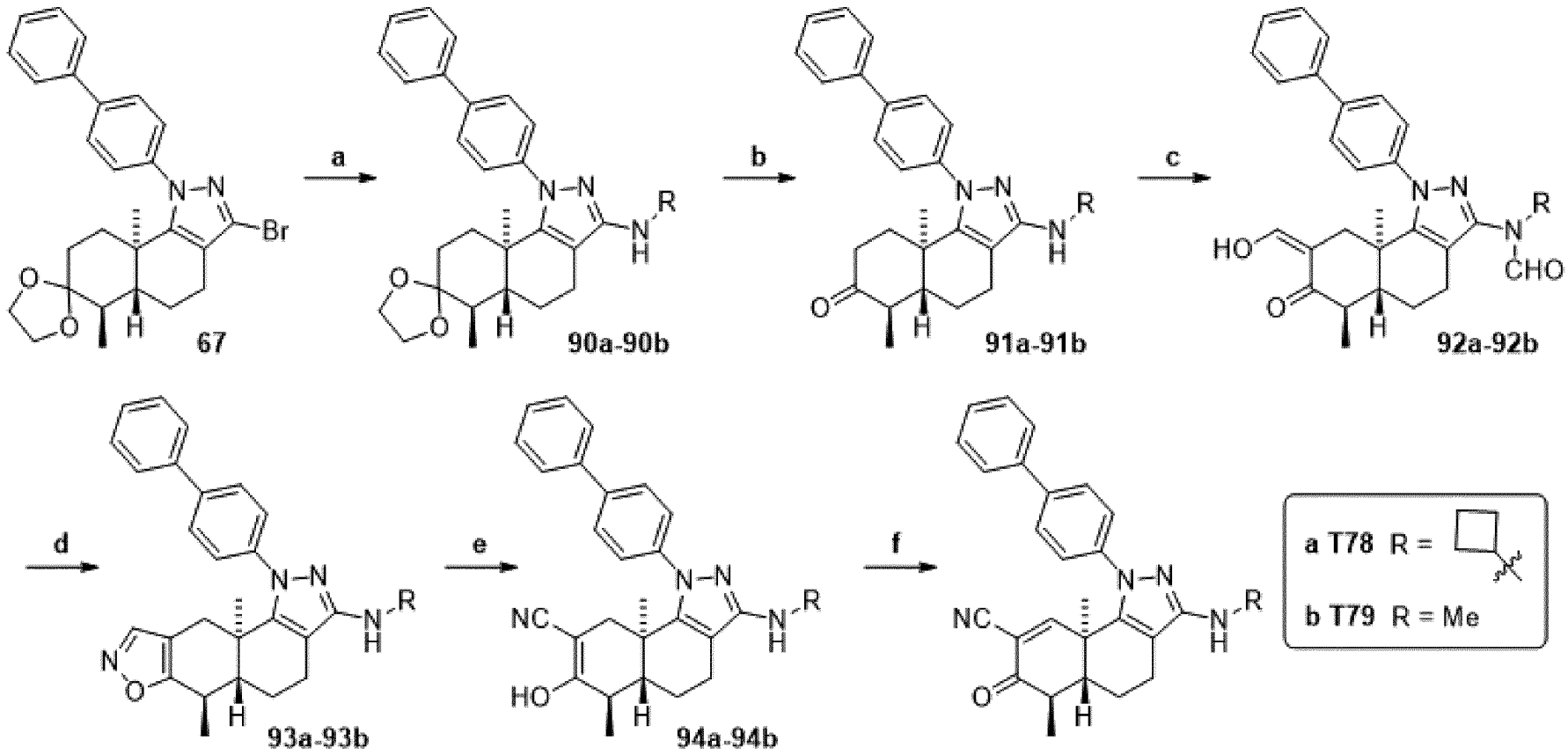
Реагенты и условия: a) 1-циклогексен-1-ил-бороновой кислоты сложный пинаколовый эфир, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 100 °C; b) 3 Н водн. HCl, MeOH, кт; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 28



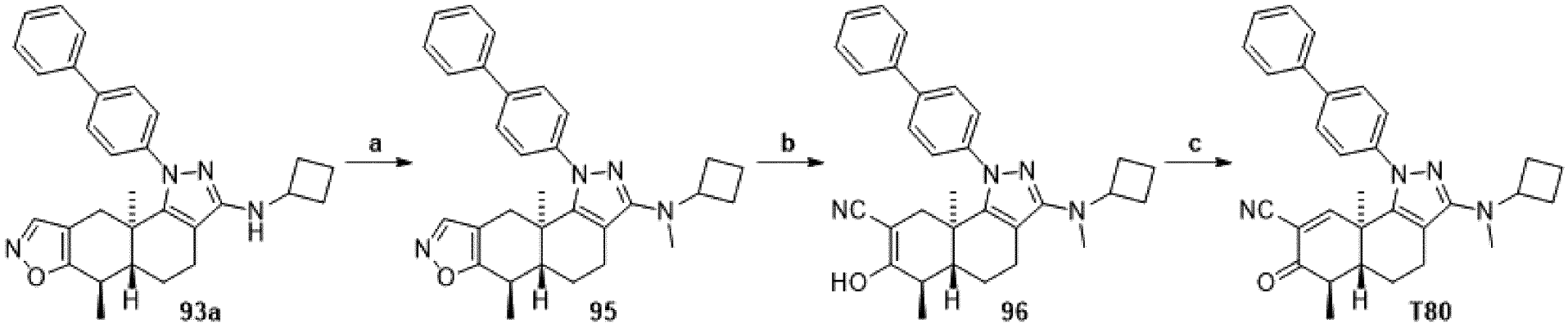
Реагенты и условия: a) морфолин, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-диоксан, 120 °C; b) 3 Н водн. HCl, ТГФ, от кт до 50 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; 6 Н водн. HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 29



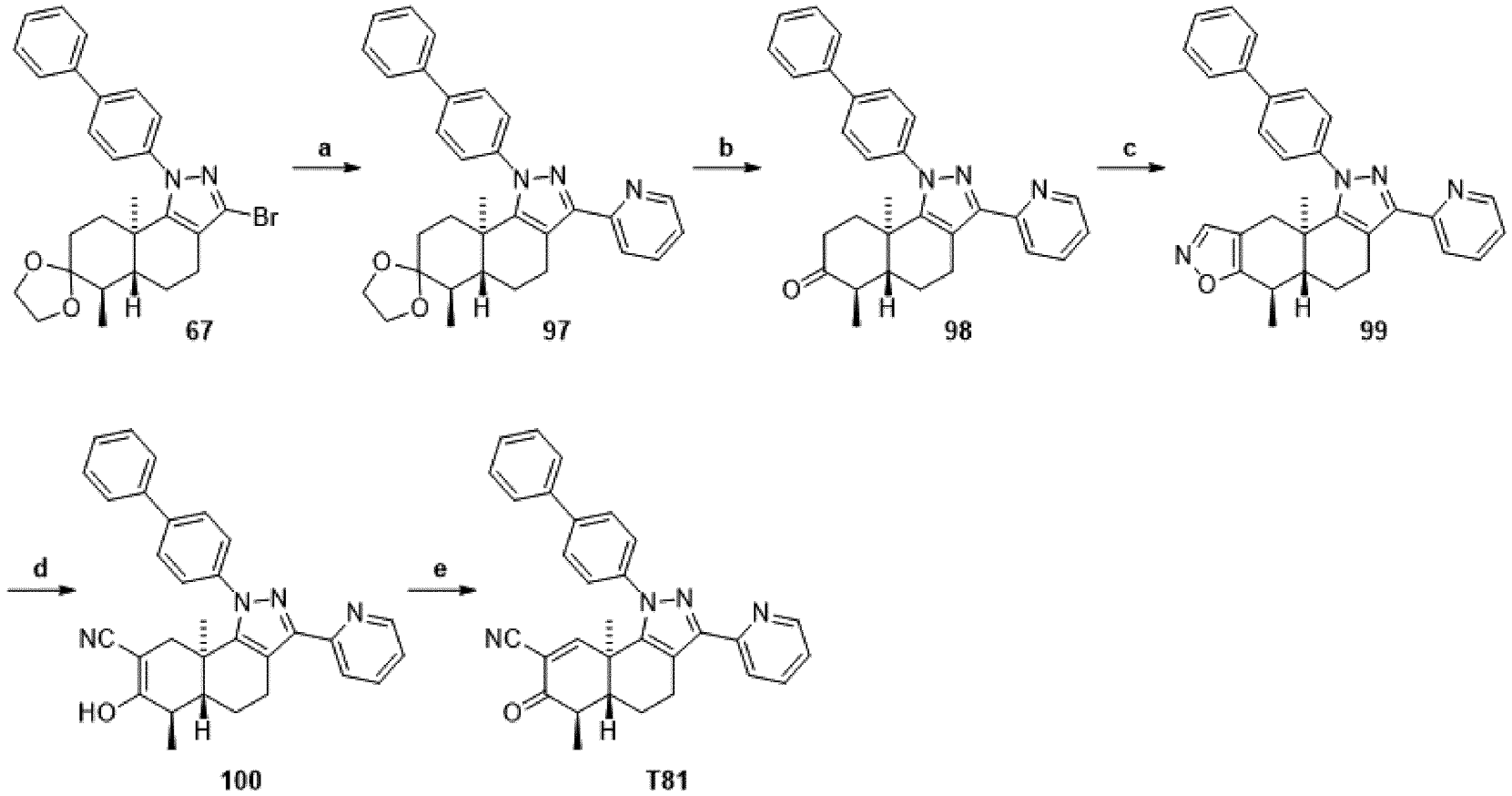
Реагенты и условия: a) циклобутиламин (для **90a**) или $MeNH_2 \cdot HCl$ (для **90b**), t-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-диоксан, 120 °C; b) 3 Н водн. HCl, ТГФ, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; d) $NH_2OH \cdot HCl$, 6 Н водн. HCl, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 30



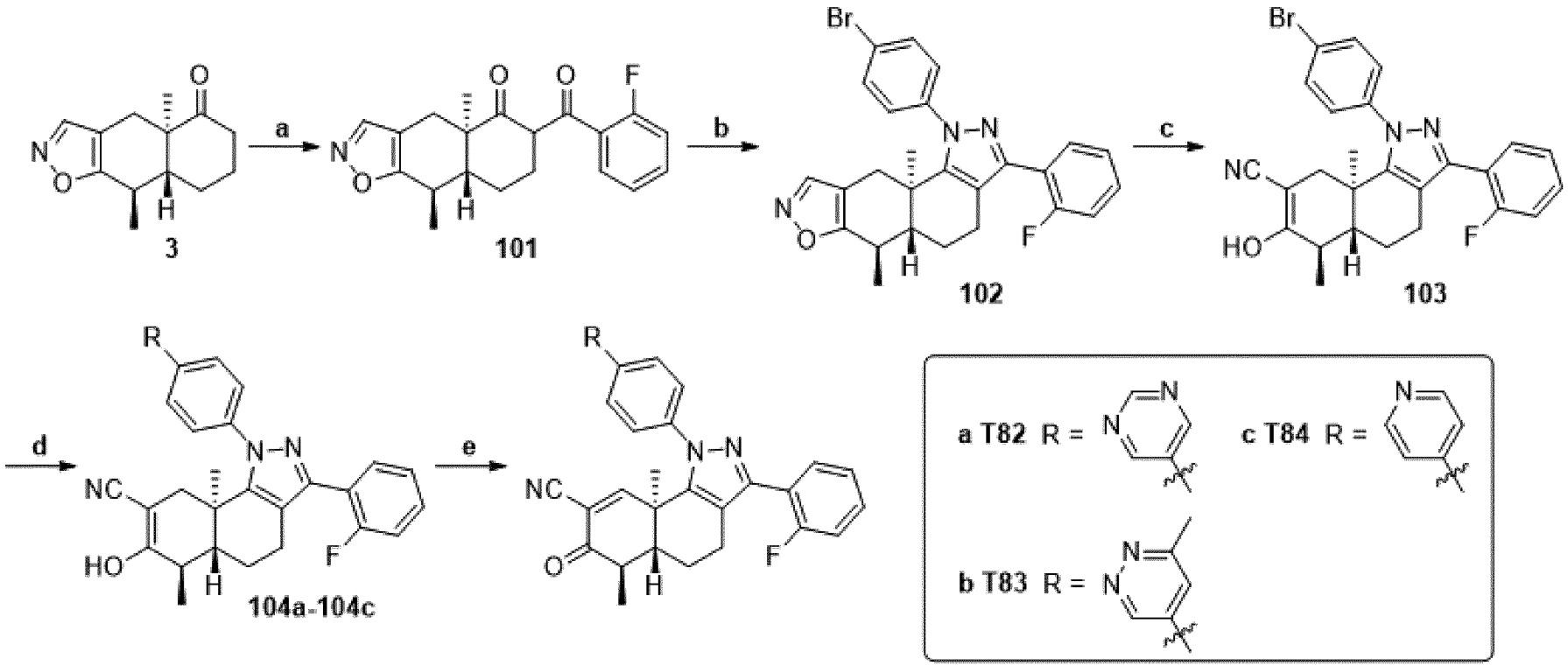
Реагенты и условия: a) HCO_2H, 37% водн. HCHO, 1,4-диоксан, 85 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 31



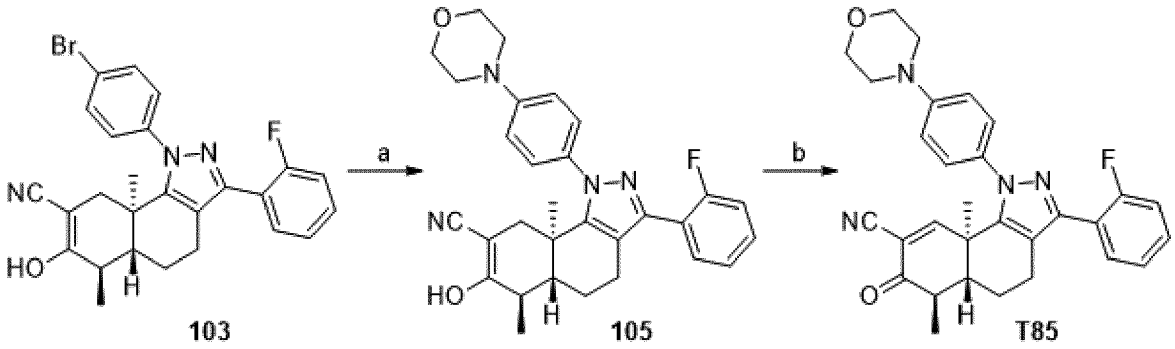
Реагенты и условия: a) 2-три-н-бутилстаннилпиридин, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-диоксан, 150 °C; b) 3 Н водн. HCl, ТГФ, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; 6 Н водн. HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 32



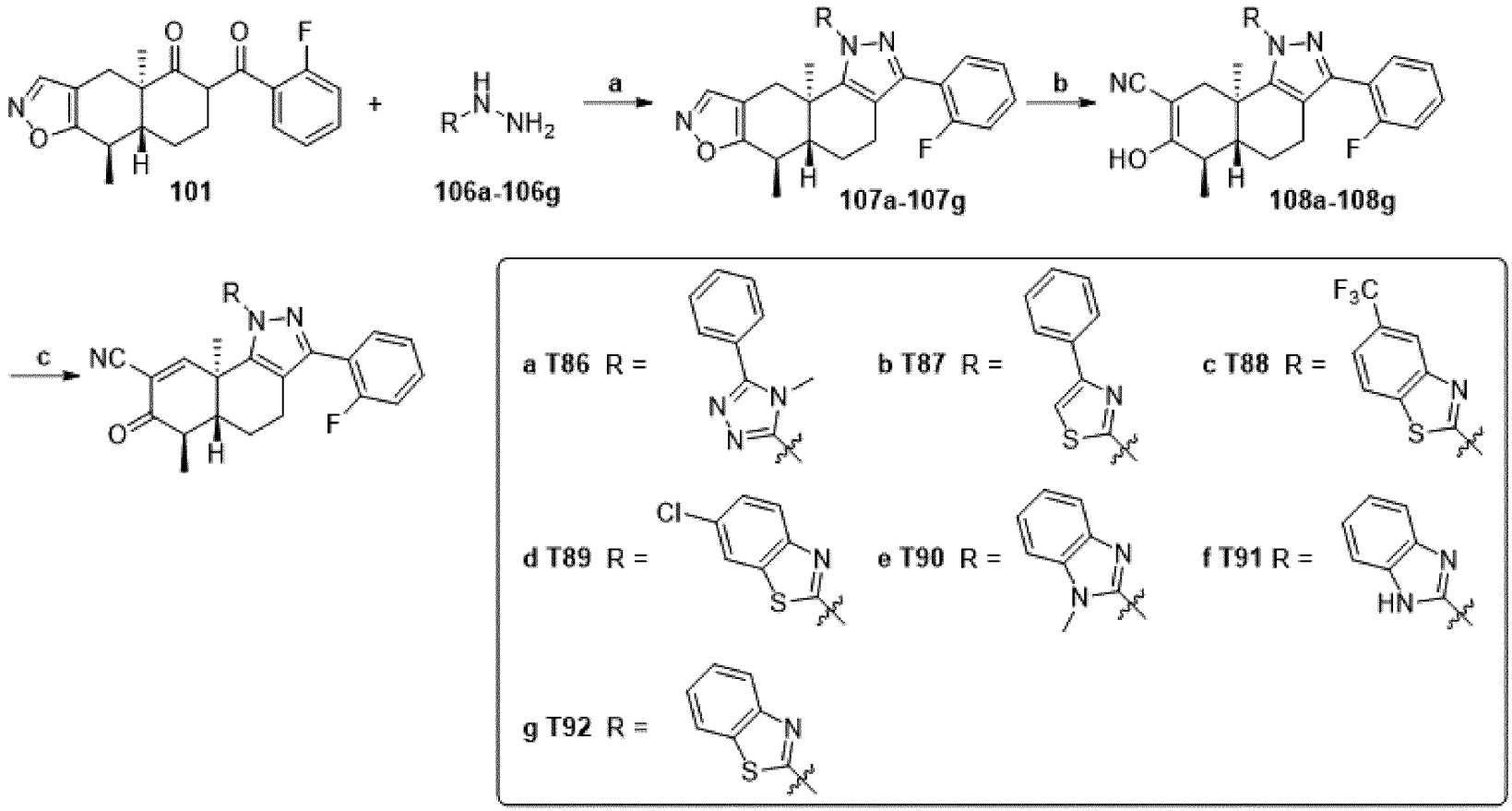
Реагенты и условия: a) 2-фторбензоила хлорид, $MgBr_2 \cdot Et_2O$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) 4-бром-фенилгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 ºC; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) арилбороновая кислота (или арилбороновой кислоты сложный пинаколовый эфир), K_3PO_4 (или K_2CO_3), палладиевый катализатор, 1,4-диоксан/ДМФ, 90 ºC; e) Br_2, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 33



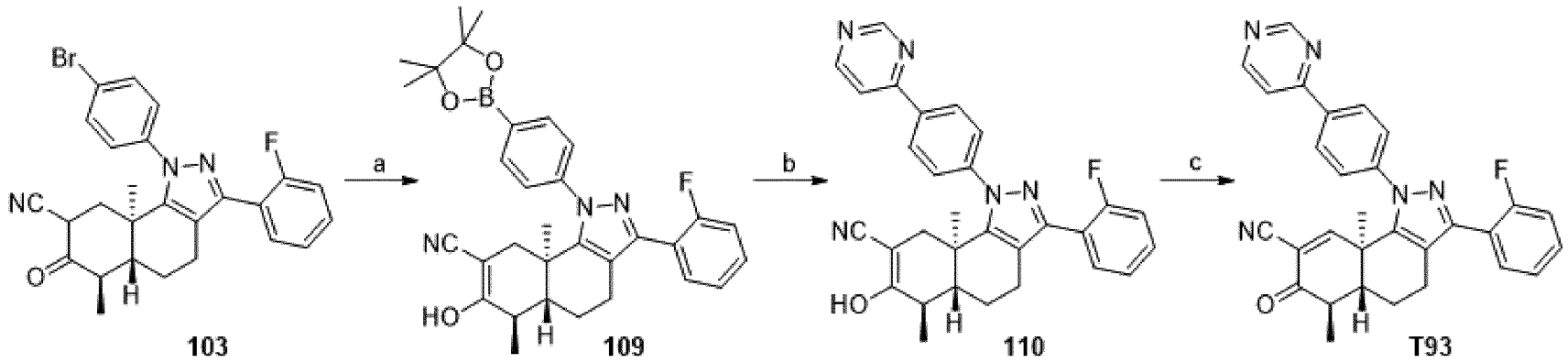
Реагенты и условия: a) морфолин, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-диоксан, 120 °C; b) ДДХ, толуол, кт.

Схема 34



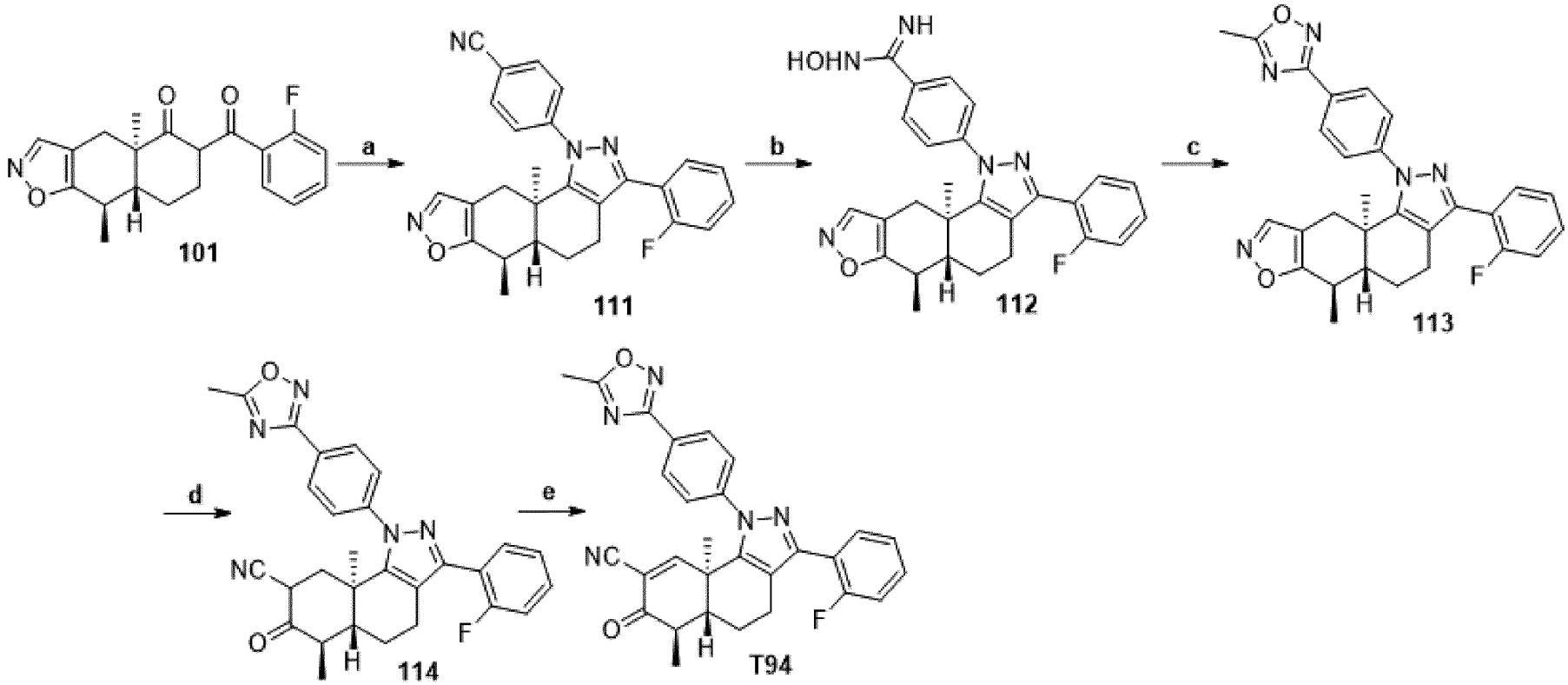
Реагенты и условия: a) 12 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 55 ℃.

Схема 35



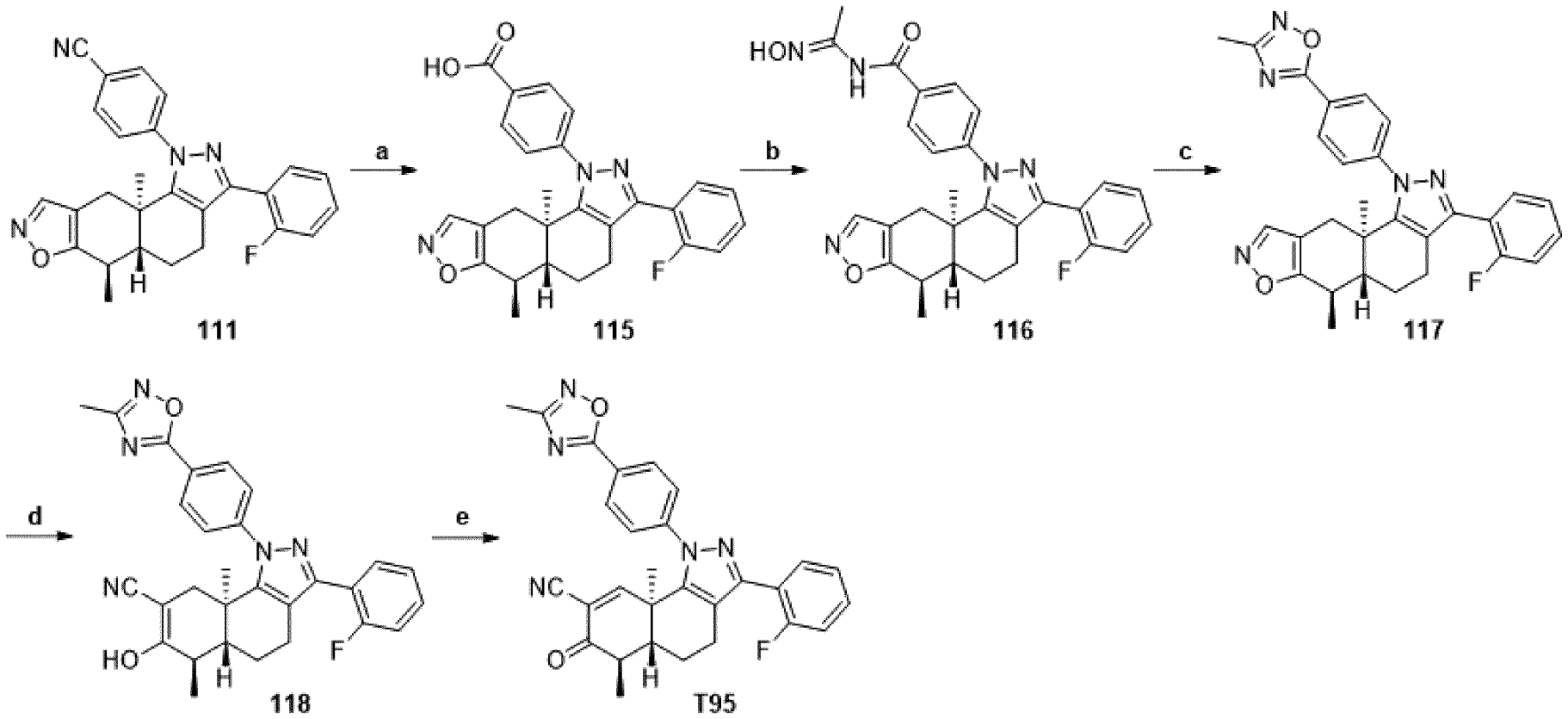
Реагенты и условия: a) бис(пинаколато)дибор, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 100 °C; b) 4-хлорпиримидин, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 36



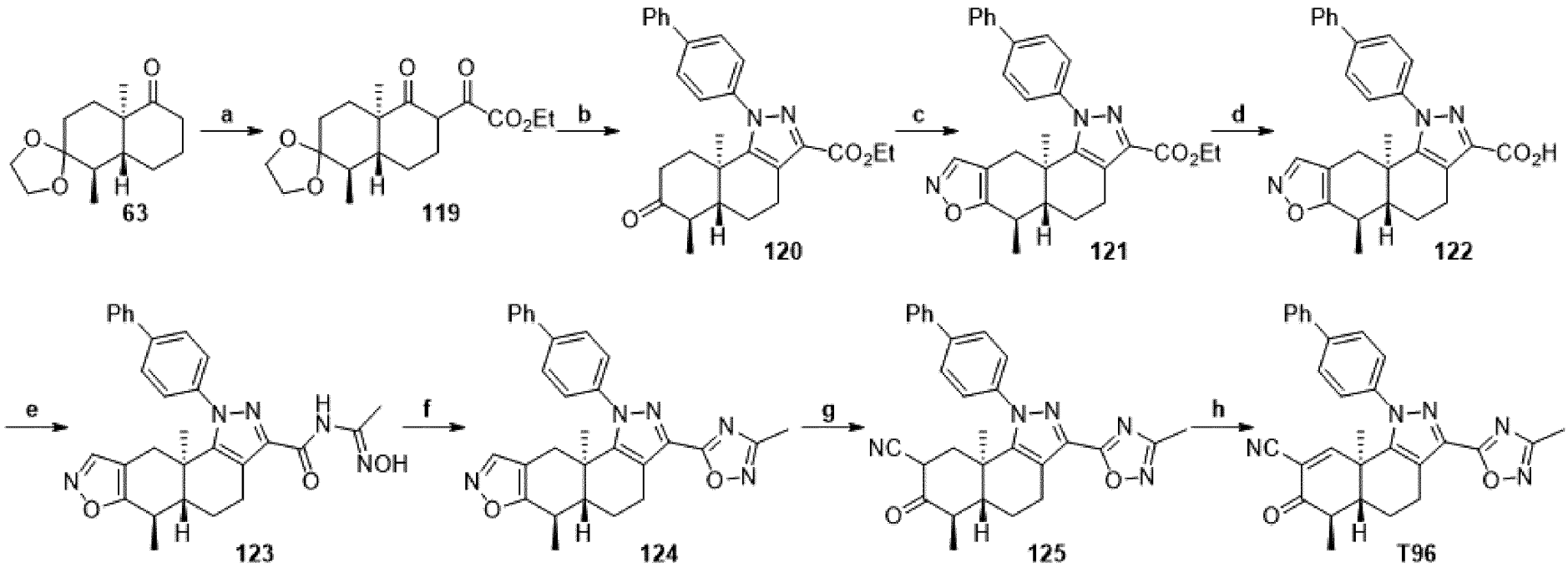
Реагенты и условия: a) 4-цинофенилгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) водн. NH_2OH, EtOH, 50 °C; c) диметилацетамида диметилацеталь, 1,4-диоксан, 60 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) Br_2, CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 37



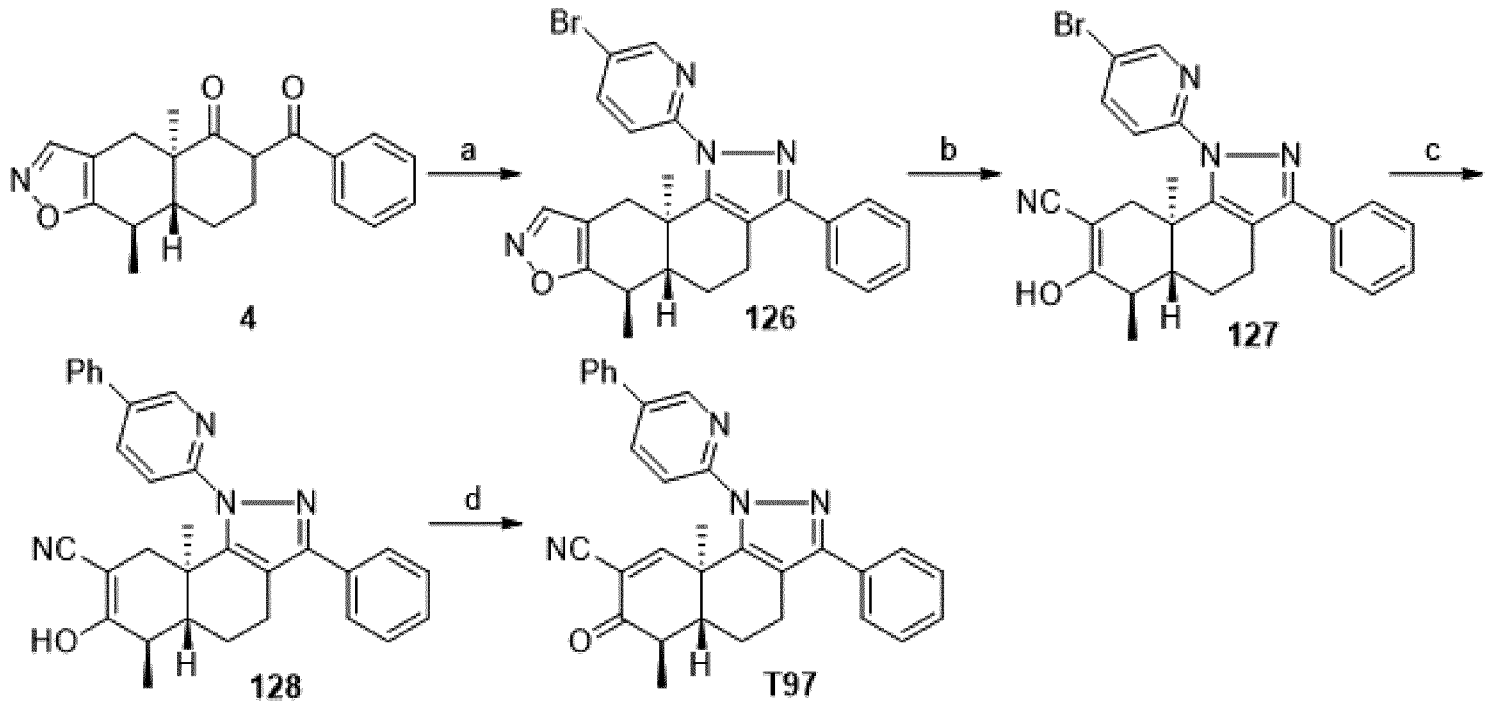
Реагенты и условия: a) 50% водн. H_2SO_4, 130 ºC; b) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0°C до кт; ii) *N*-гидроксиацетамидин, Et_3N, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; c) T_3P, 1,4-диоксан, 90 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) Br_2, CH_2Cl_2, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 38



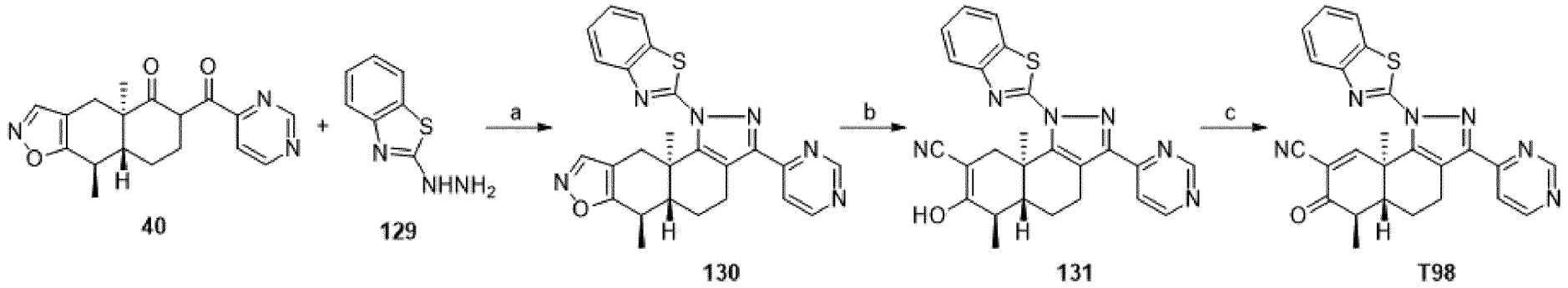
Реагенты и условия: a) диэтилоксалат, NaH, ТГФ, 80 °C; b) i) бифенил-4-илгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; ii) 3 Н водн. HCl, ТГФ; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 12 Н водн. HCl, 55 °C; d) 50% водн. H_2SO_4, 130 °C; e) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0°C до кт; ii) *N*-гидроксиацетамидин, Et_3N, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; f) T_3P, 1,4-диоксан, 90 °C; g) K_2CO_3, MeOH, кт; h) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 39



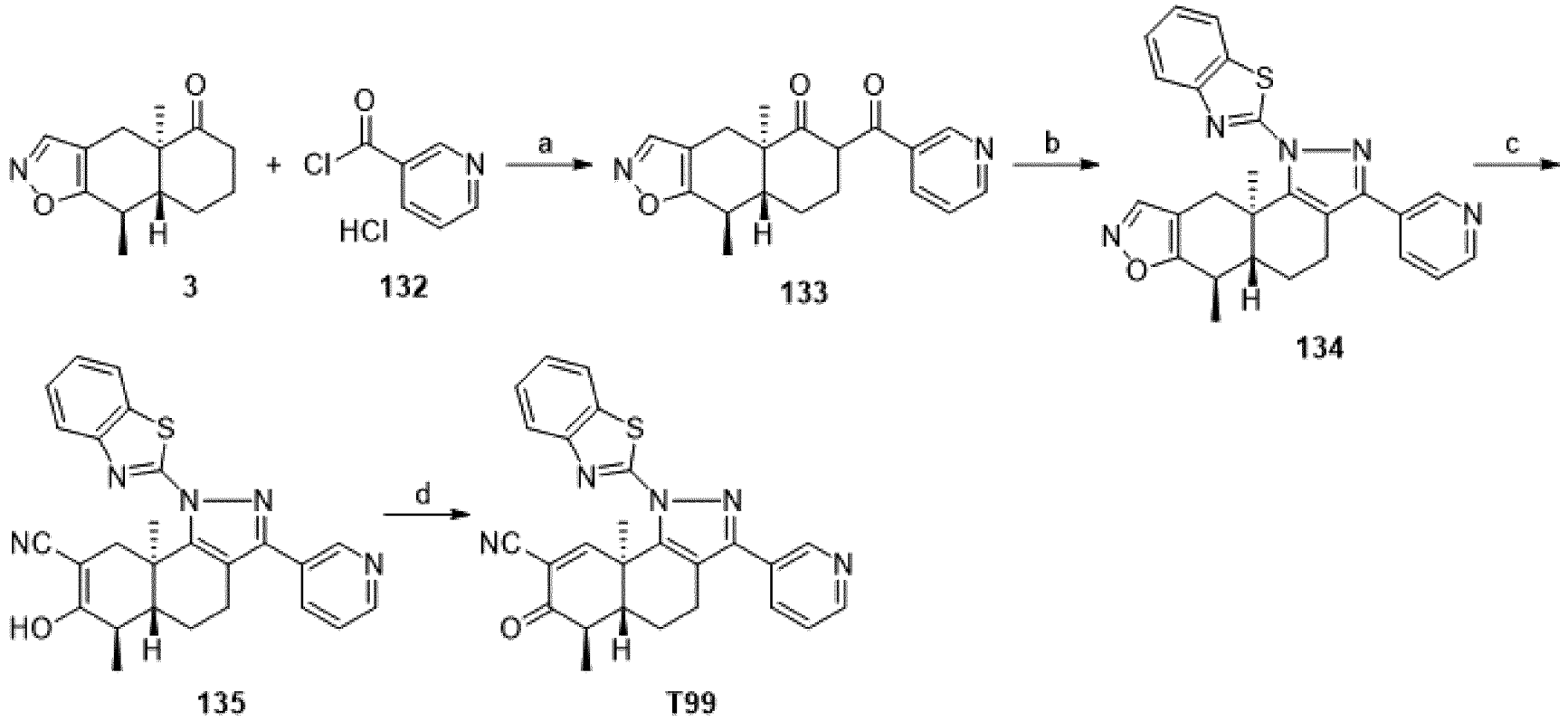
Реагенты и условия: a) 5-бром-2-гидразинилпиридин, 6 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC.

Схема 40



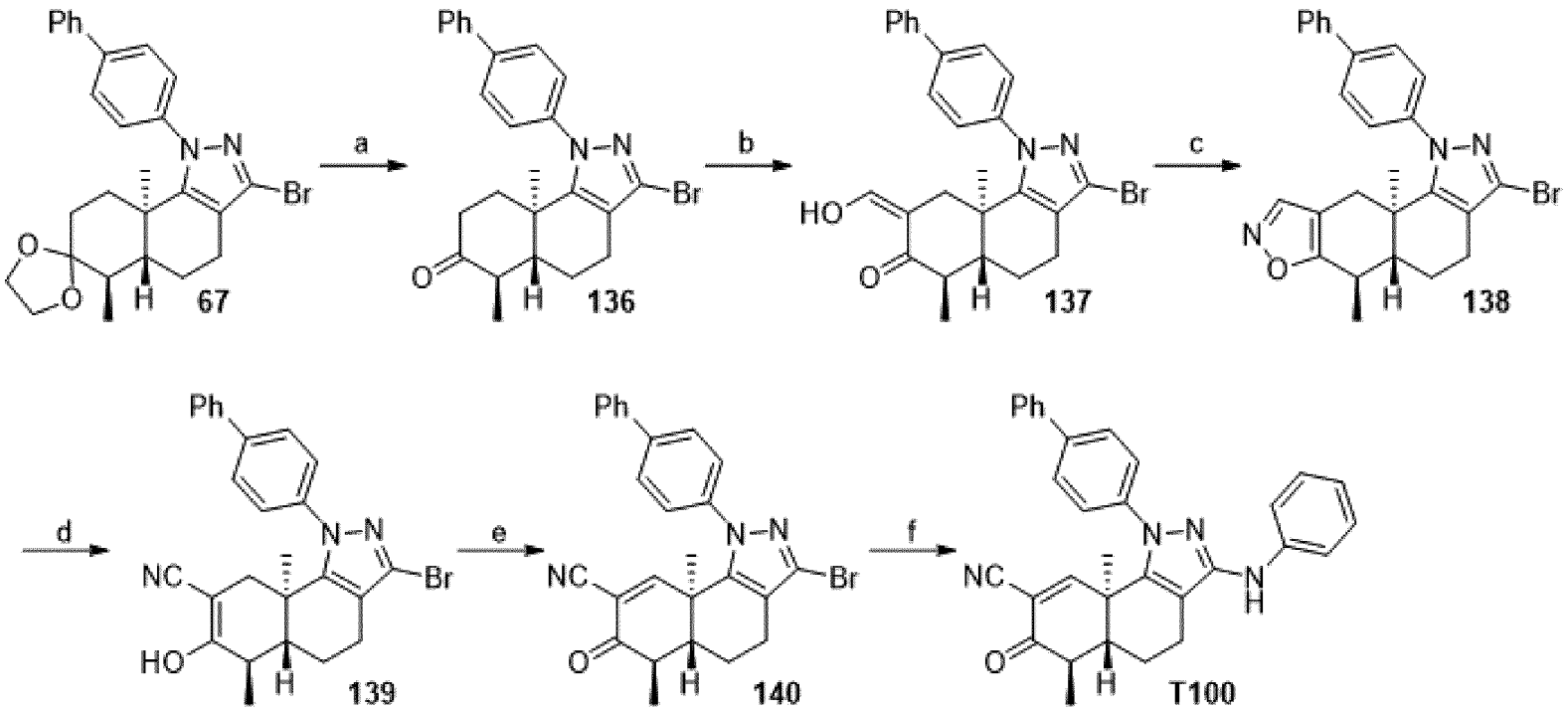
Реагенты и условия: a) 12 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 55 ℃.

Схема 41



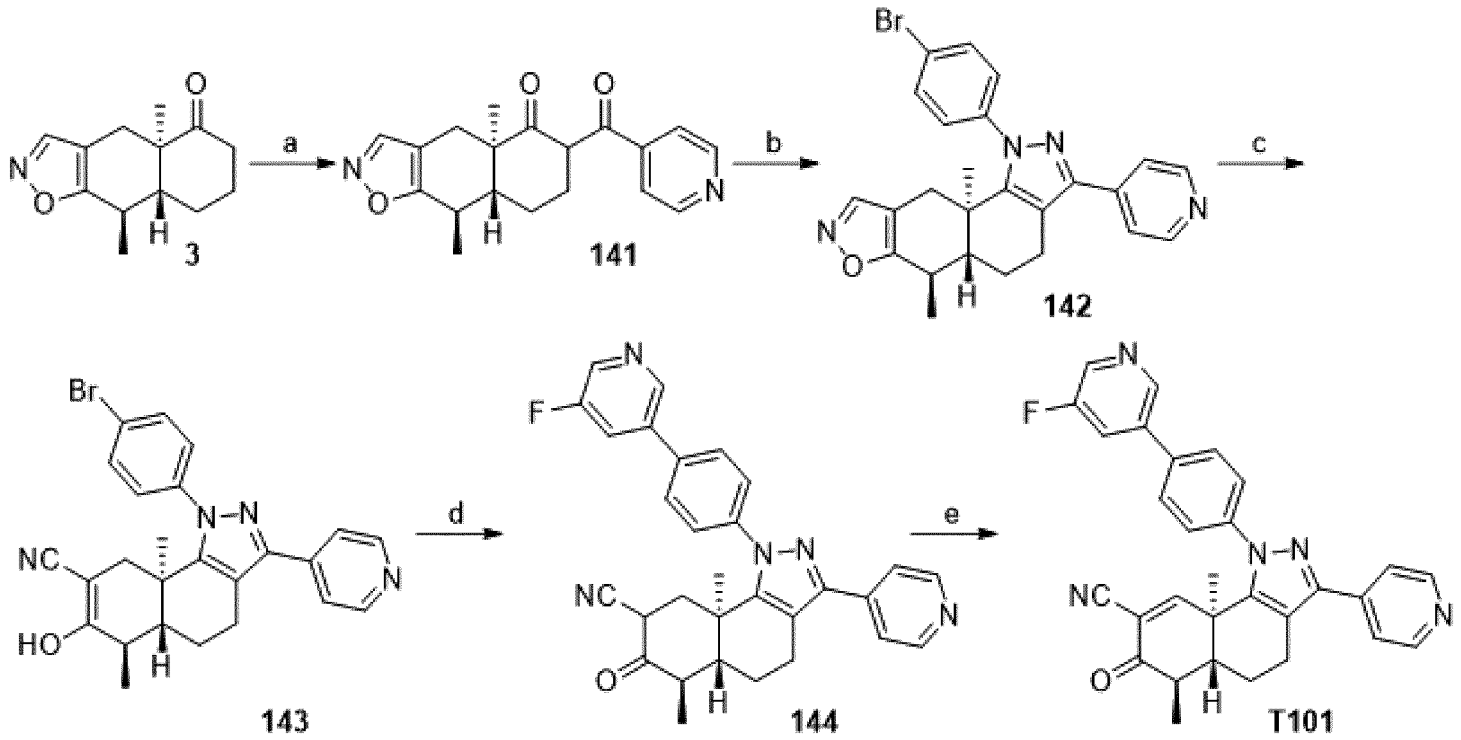
Реагенты и условия: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) **129**, 12 Н водн. HCl, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 55 ℃.

Схема 42



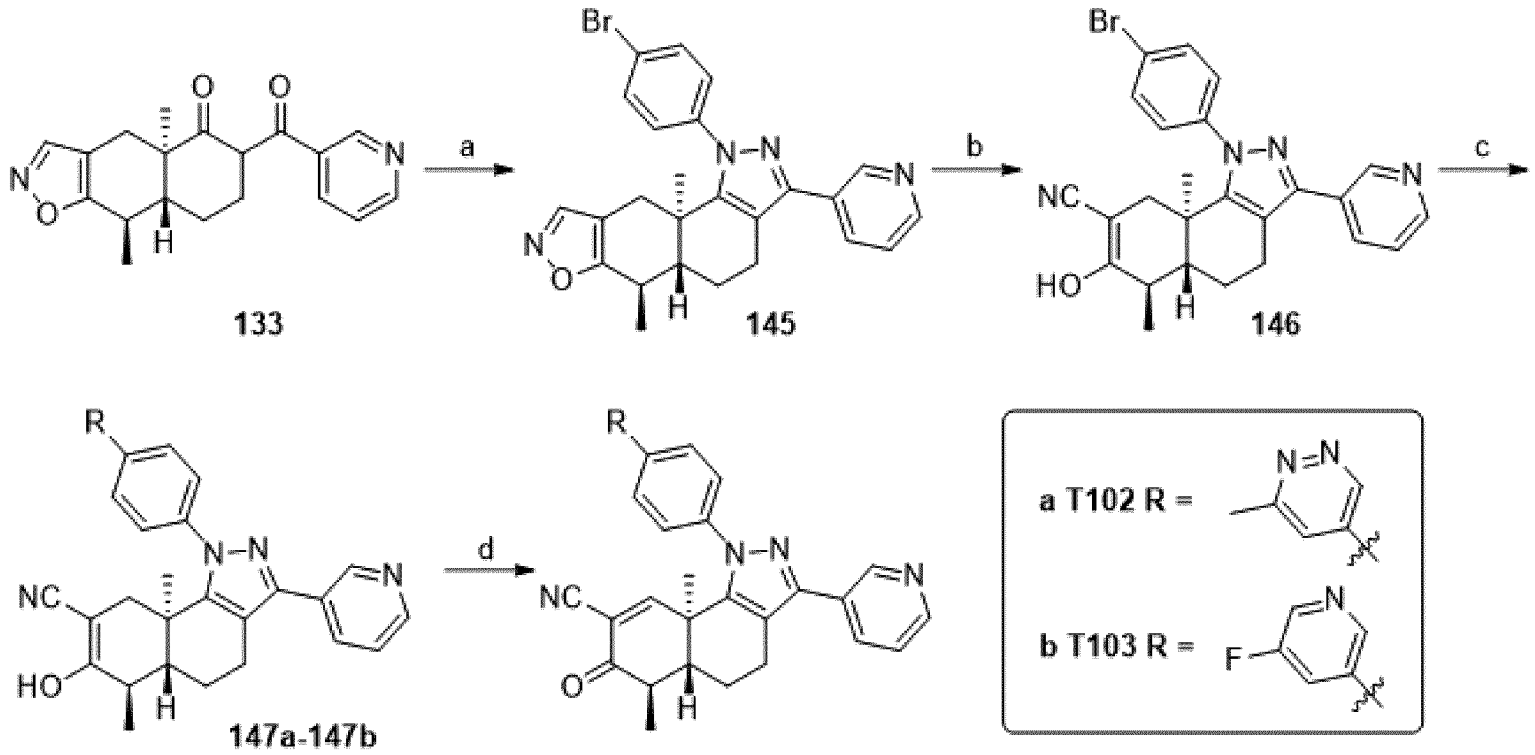
Реагенты и условия: a) 6 H водн. HCl, ТГФ, кт; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C до кт; c) H_2NOH-HCl, 6 H водн. HCl, EtOH, 60 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C; f) анилин, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-диоксан, 120 °C.

Схема 43



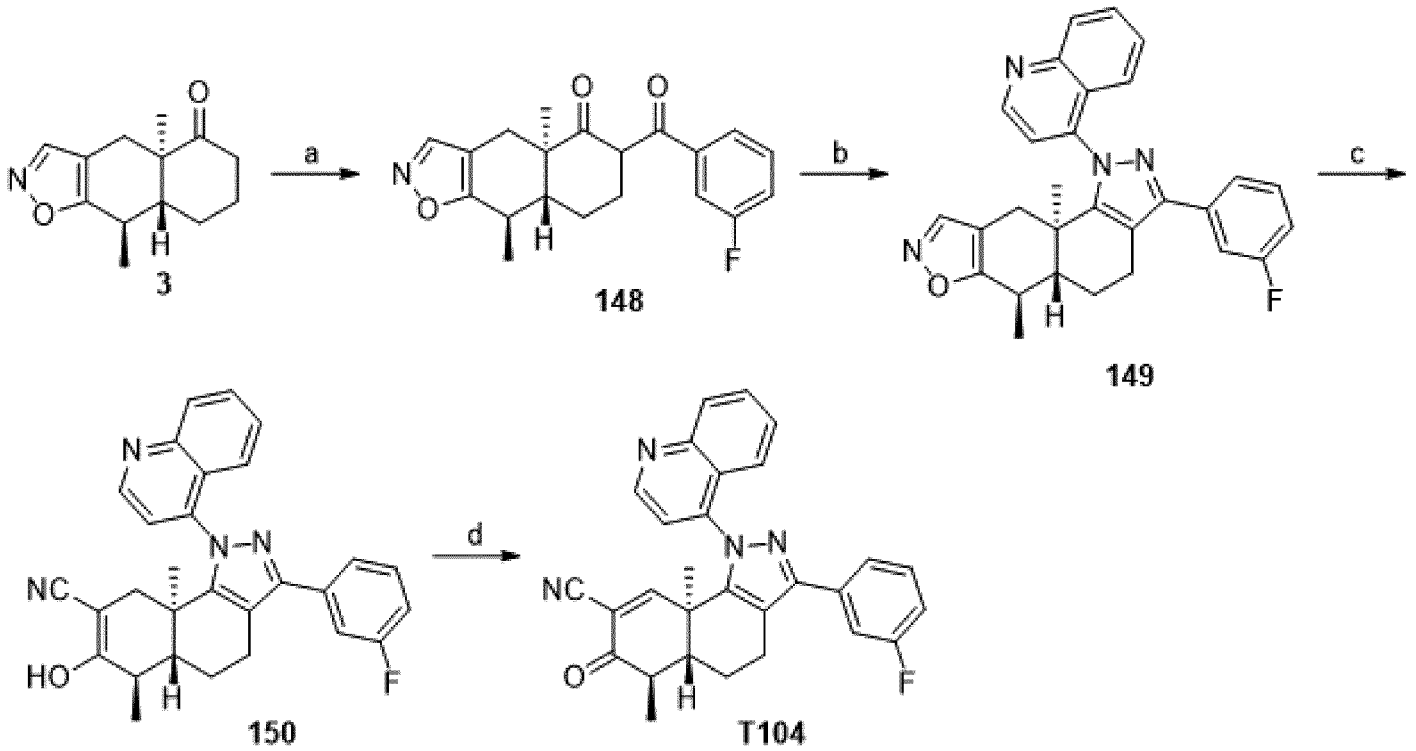
Реагенты и условия: a) изоникотиноилхлорида гидрохлорид, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) (4-бромфенил)гидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) 5-фторпиридин-3-бороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 44



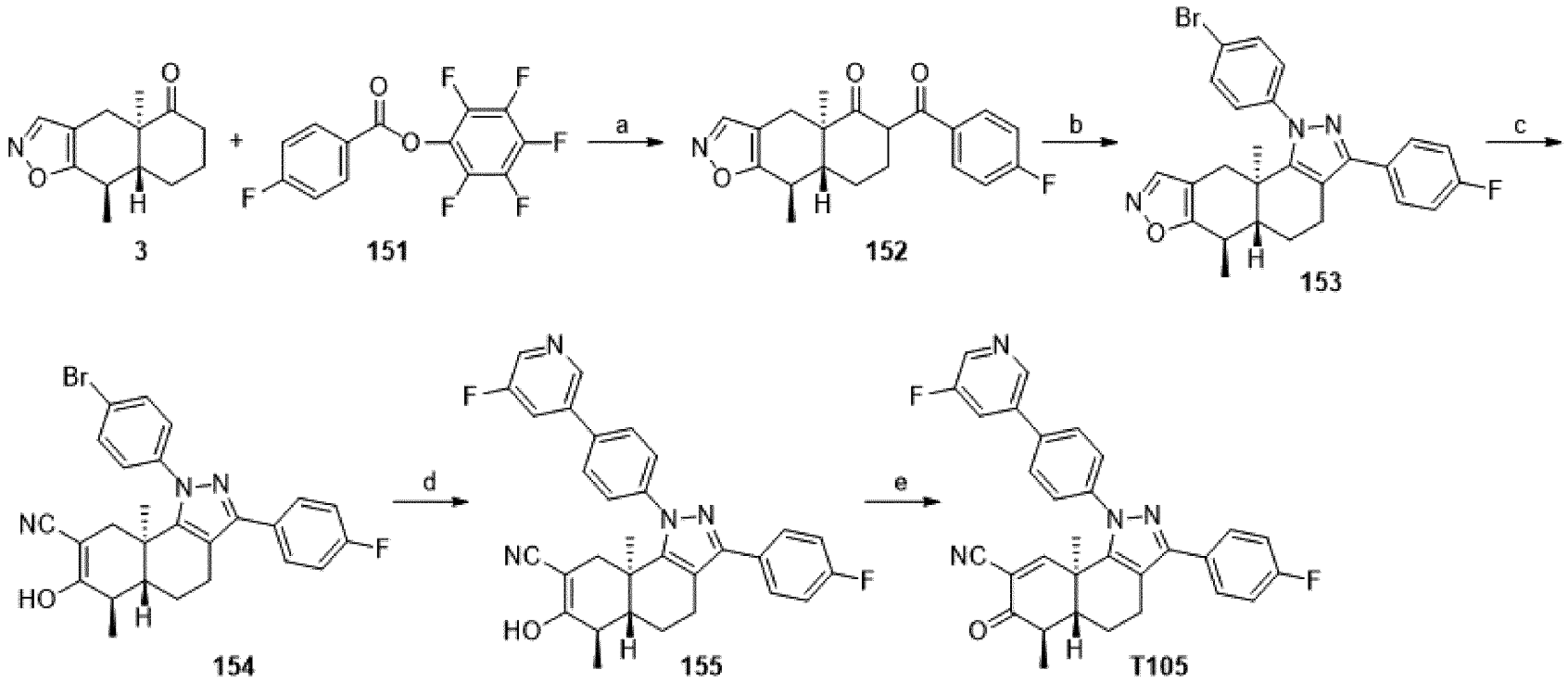
Реагенты и условия: a) (4-бромфенил)гидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, кт; c) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, H_2O, 120 °C (для **147a**); 5-фторпиридин-3-бороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C (для **147b)**; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C**.**

Схема 45



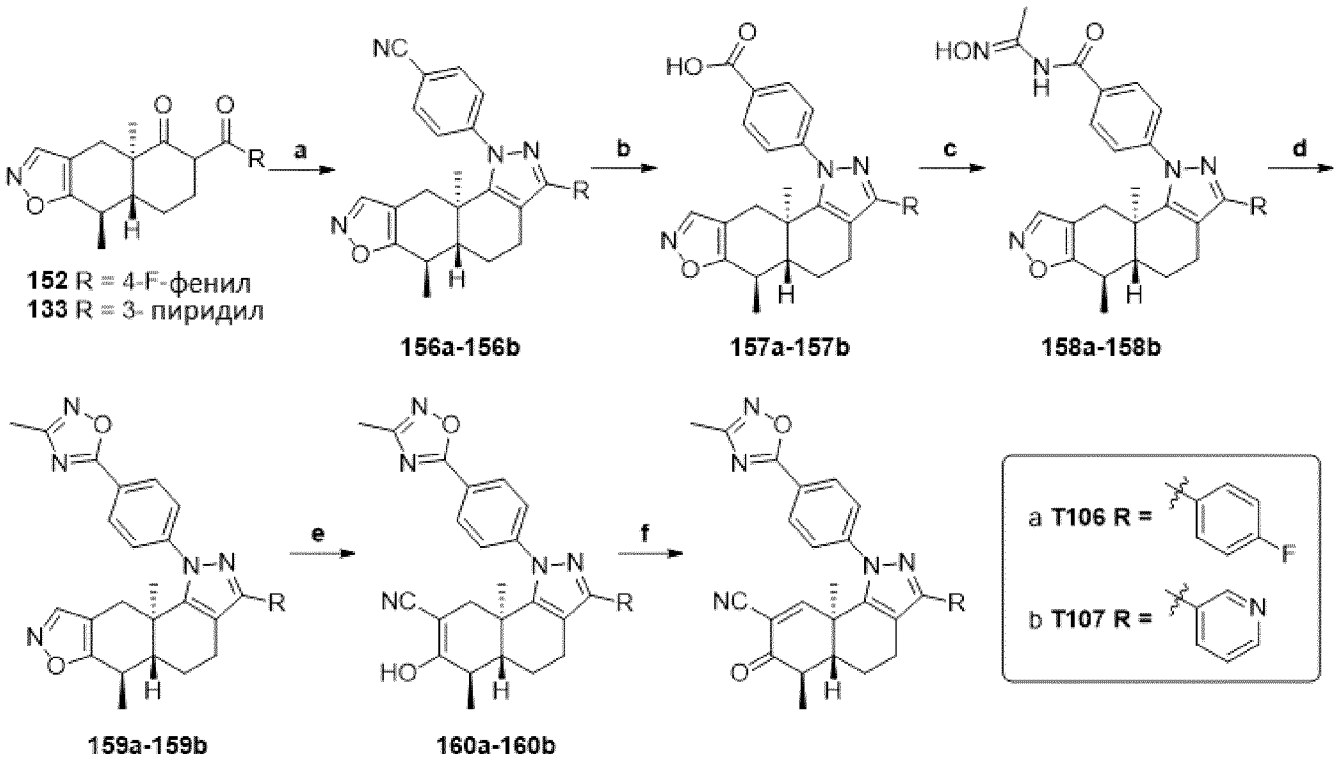
Реагенты и условия: a) 3-F-PhCOCl, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) 4-гидразинохинолина гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 100 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 46



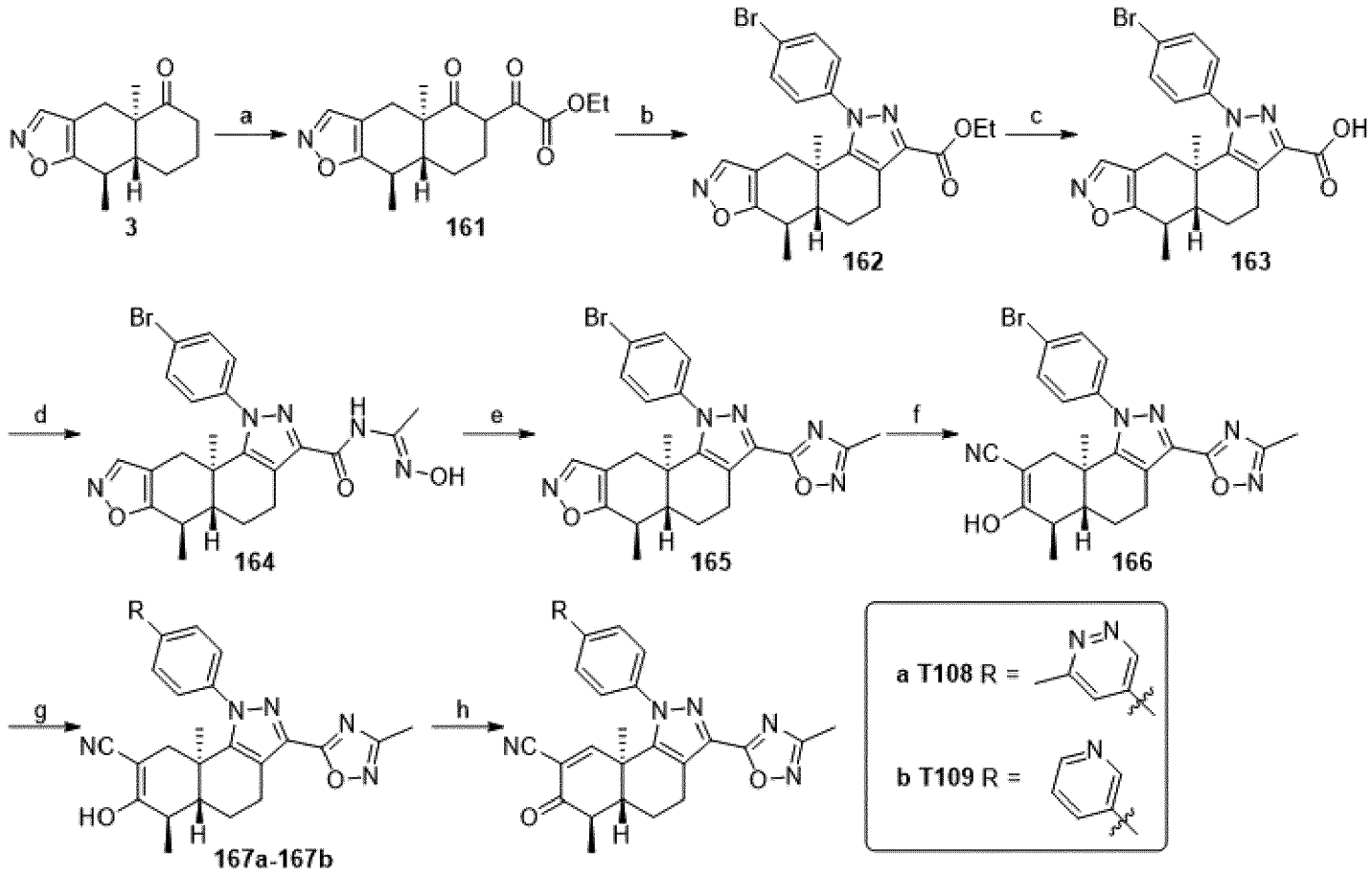
Реагенты и условия: a) $MgBr_2 \cdot Et_2O$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) 4-бром-фенилгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) 5-фторпиридин-3-бороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан/ДМФ, 90 °C; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 47



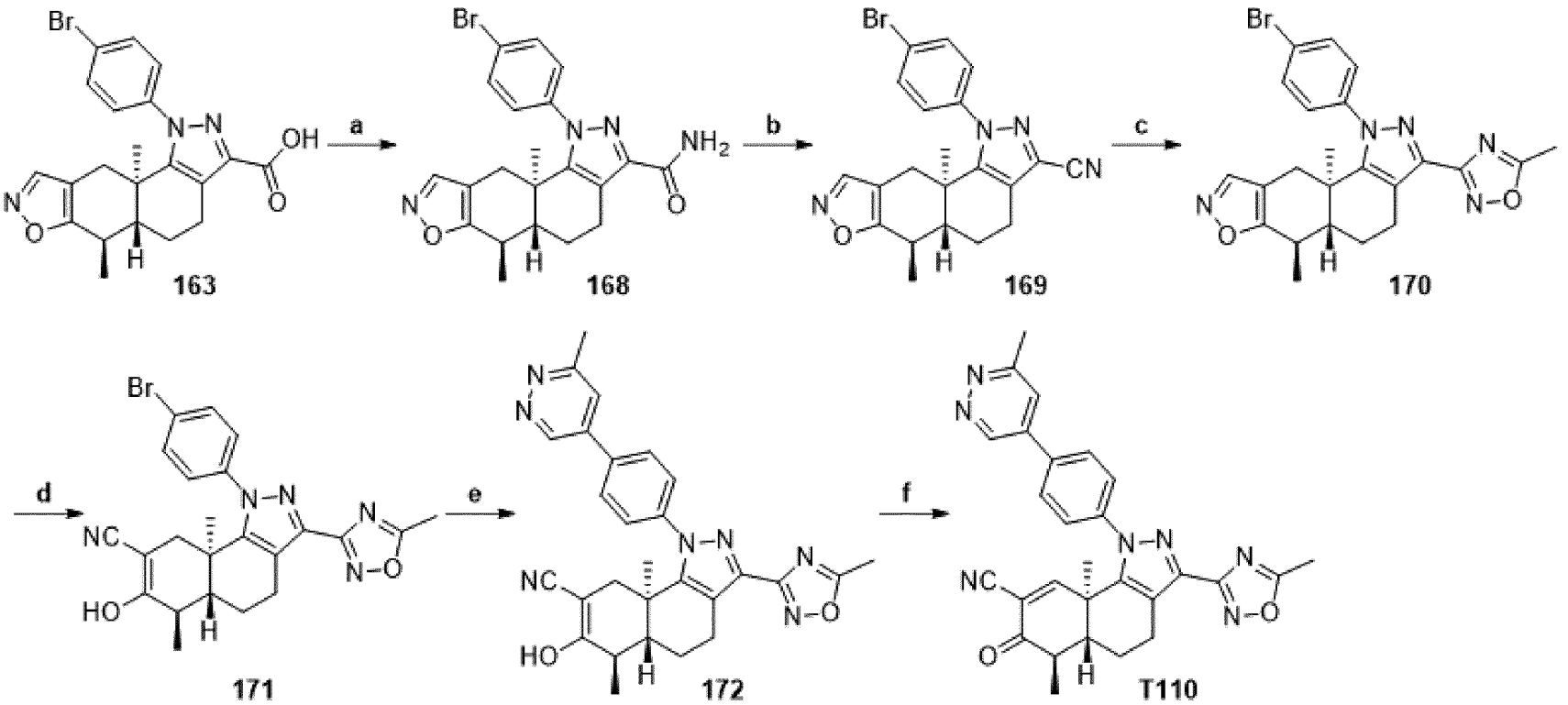
Реагенты и условия: a) 4-цианофенилгидразин гидрохлорид, EtOH, микроволновое облучение, 120 ºC; b) 50% водн. H_2SO_4, 130 ºC; c) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; ii) *N*-гидроксиацетамидин, Et_3N, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; d) T_3P, 1,4-диоксан, 90 °C; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ (для **T106**) или Br_2 в CH_2Cl_2 (для **T107**), ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 48



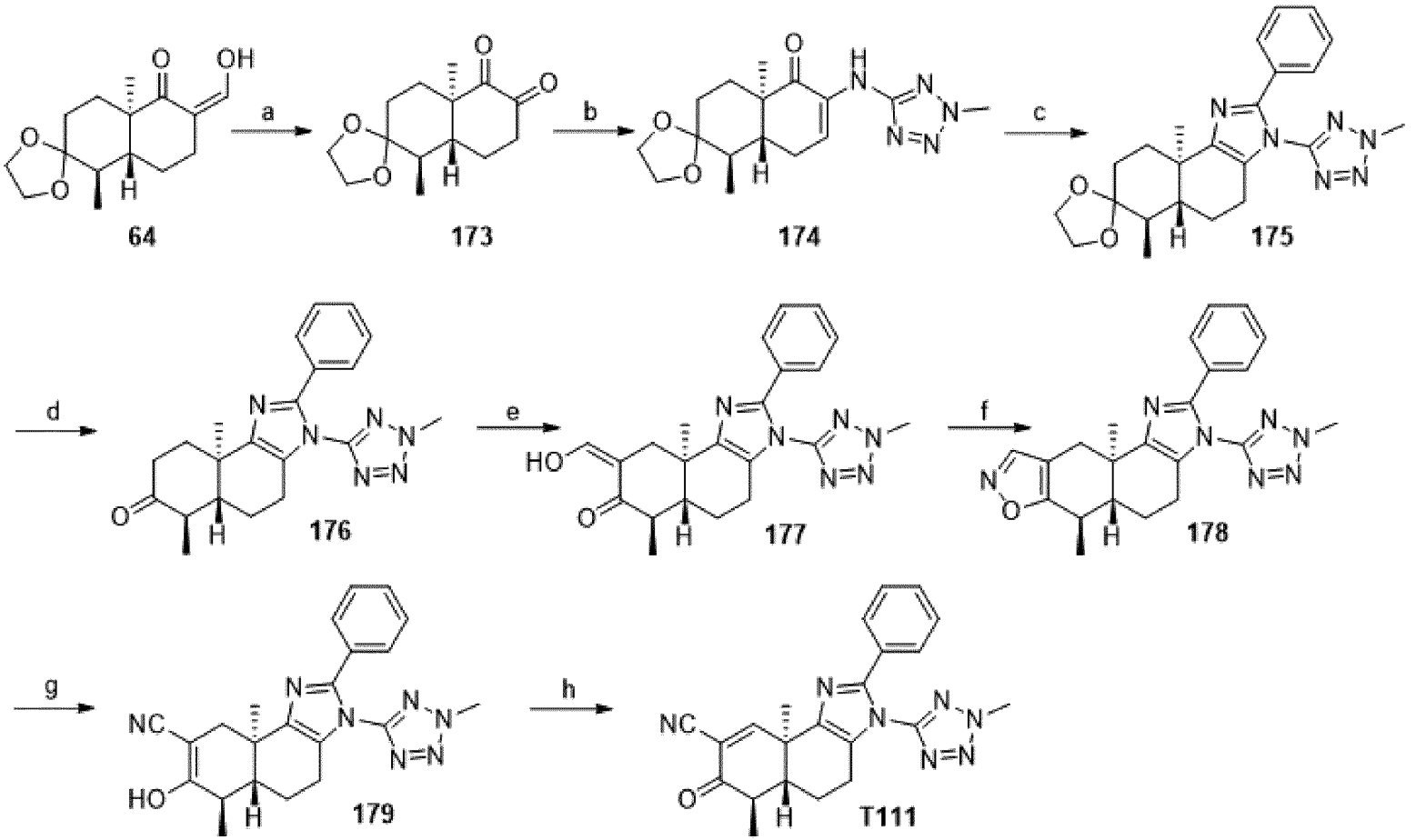
Реагенты и условия: a) этил 2-хлор-2-оксоацетат, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) 4-Br-PhNHNH$_2$·HCl, EtOH, микроволновое облучение, 120 °C; c) 50% водн. H_2SO_4, 130 °C; d) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; ii) *N*-гидроксиацетамидин, Et_3N, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; e) T_3P, 1,4-диоксан, 90 °C; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин (для **167a**) или пиридин-3-илбороновая кислота (для **167b**), K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан/ДМФ, 90 °C; h) Br_2 в CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 49



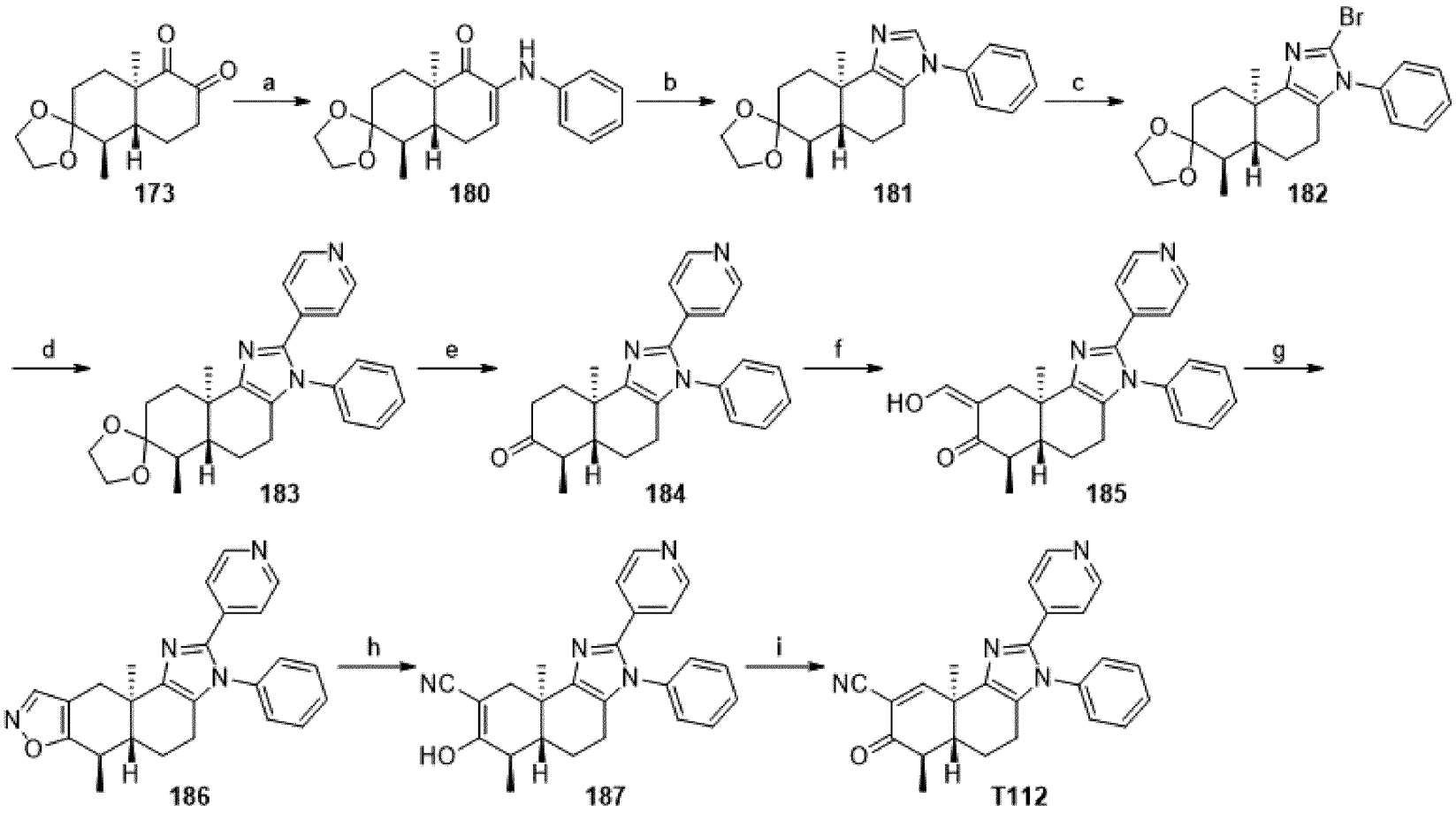
Реагенты и условия: a) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, от 0°C до кт; ii) водн. аммиак, ТГФ, от 0°C до кт; b) ТФУА, Et_3N, CH_2Cl_2, кт; c) i) водн. NH_2OH, EtOH, 50 °C; ii) диметилацетамид диметилацеталь, 1,4-диоксан, 60 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин, K_3PO_4, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; f) Br_2 в CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 50



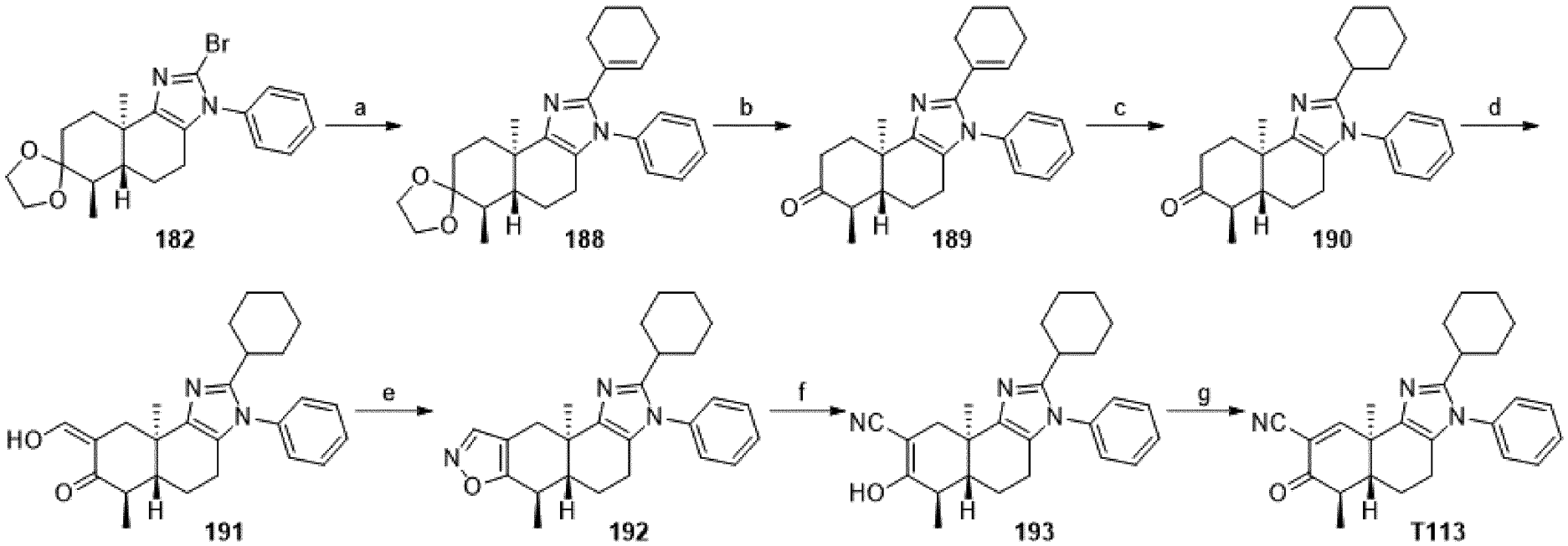
Реагенты и условия: a) озон, CH_2Cl_2, -78 °C; Me_2S, кт; b) 2-метил-2H-тетразол-5-амин, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, рефлюкс; c) бензальдегид, NH_4OAc, EtOH, 80 °C; d) водн. HCl, MeOH, кт; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, бензол, кт; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, от 60 °C до кт; g) NaOMe, MeOH, кт; h) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 51



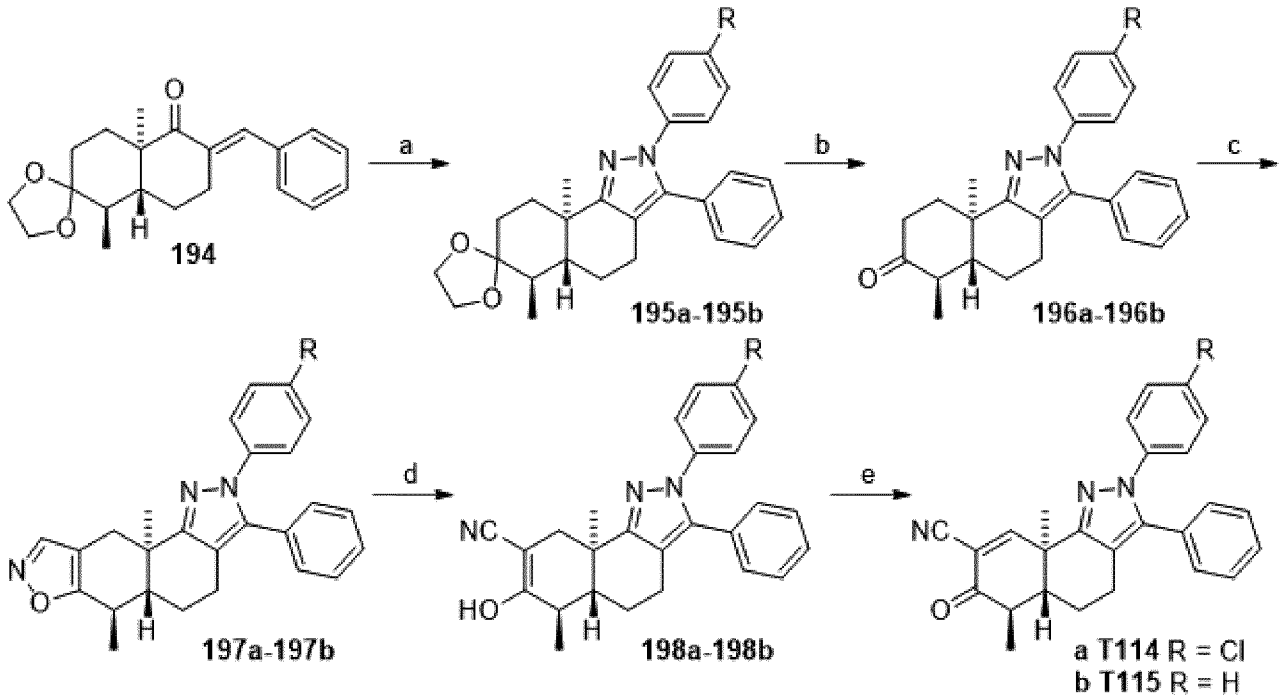
Реагенты и условия: a) анилин, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, рефлюкс; b) формальдегид, NH_4OAc, EtOH, H_2O, кт; c) NBS, MeCN, от 0 °C до кт; d) пиридин-4-илбороновая кислота, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; e) 3 H водн. HCl, ТГФ, кт; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; g) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; h) NaOMe, MeOH, ТГФ, кт; i) Br_2 в CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; пиридин, 50 °C.

Схема 52



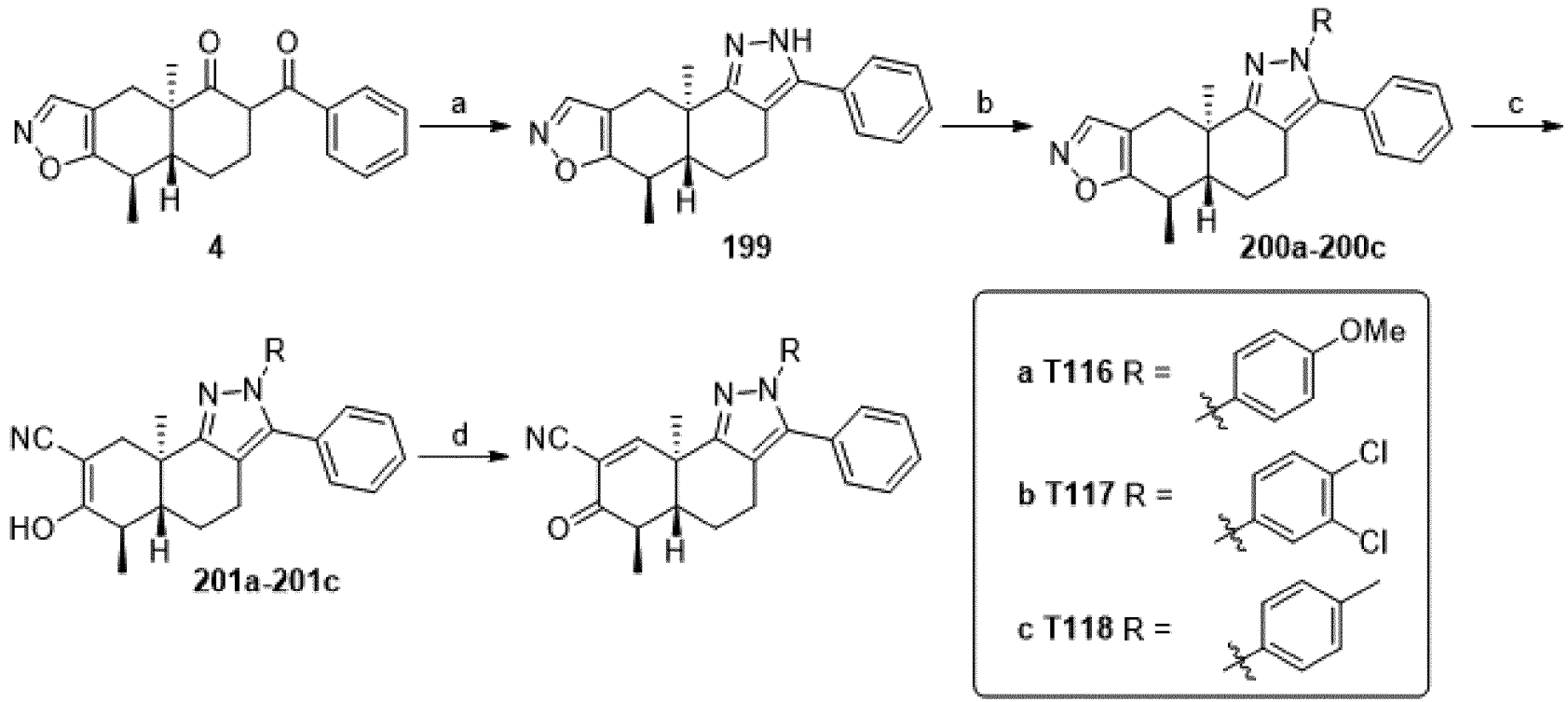
Реагенты и условия: a) 1-циклогексен-1-ил-бороновая кислота сложный пинаколовый эфир, K_2CO_3, Pd(dppf))Cl_2, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; b) 3 H водн. HCl, ТГФ, кт; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, кт; g) Br_2 в CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; пиридин, 50 °C.

Схема 53



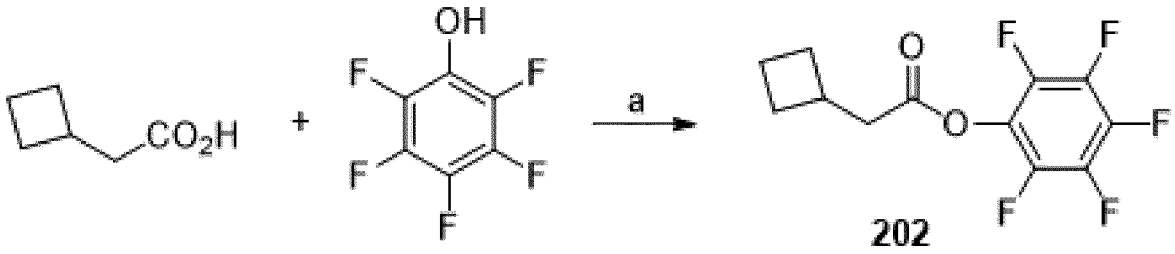
Реагенты и условия: a) i) арилгидразин, EtOH, HOAc, 80 °C (для **195a**) или микроволновое облучение 150 °C (для **195b**); ii) MnO_2, CH_2Cl_2; b) 3 H водн. HCl, ТГФ, от кт до 50 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, от 0°C до кт; 6 H водн. HCl, $H_2NOH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 54



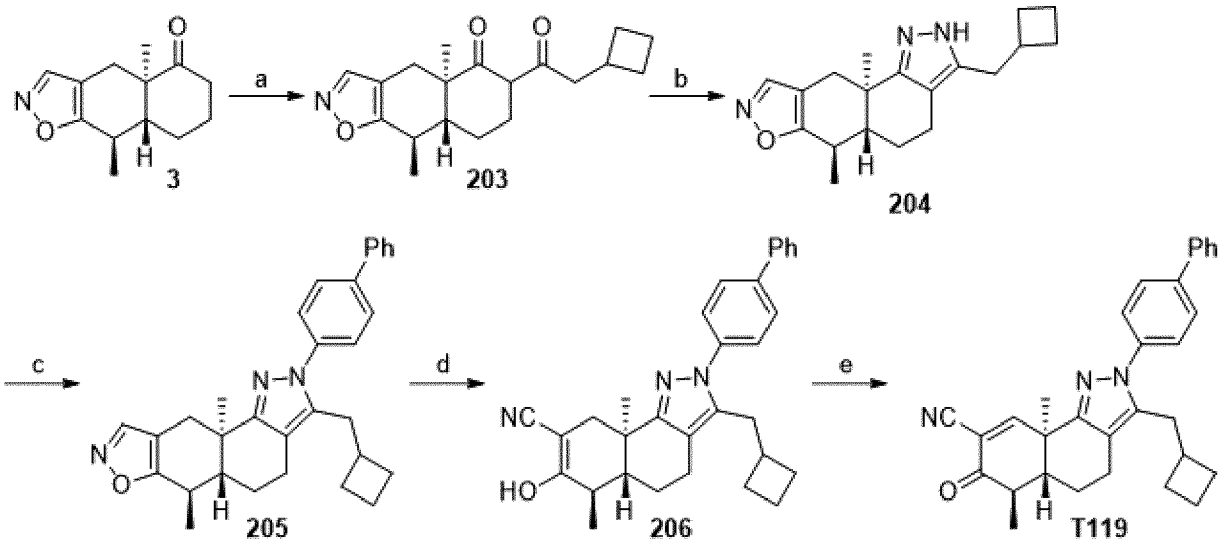
Реагенты и условия: a) гидразин, EtOH, 60 °C; b) арилбороновая кислота, 3 Å молекулярные сита, ацетат меди (II), пиридин, CH_2Cl_2, кт; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 55



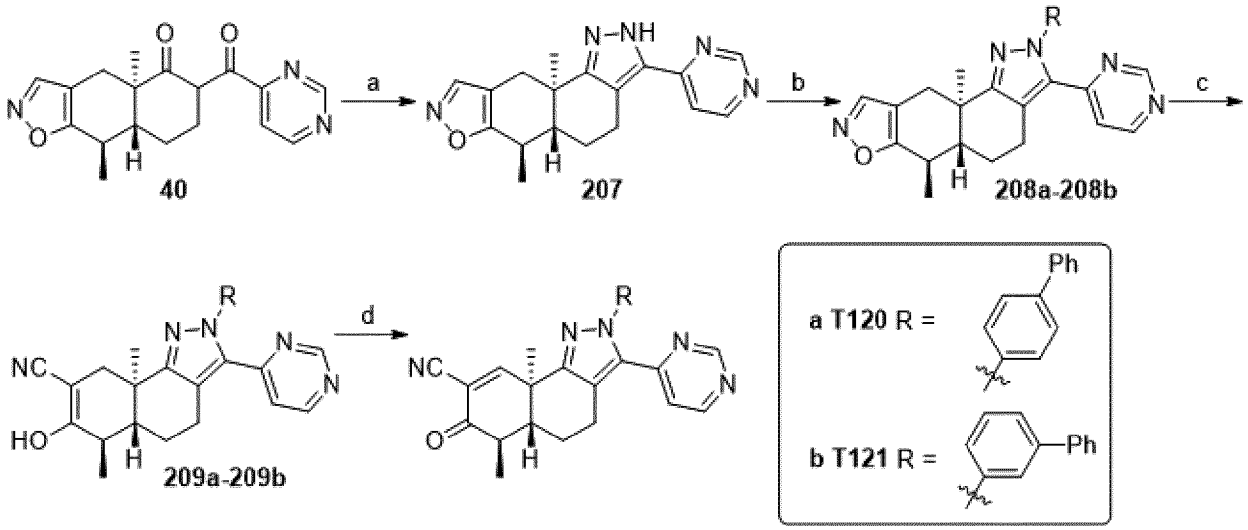
Реагенты и условия: a) ДЦК, 1,4-диоксан, кт.

Схема 56



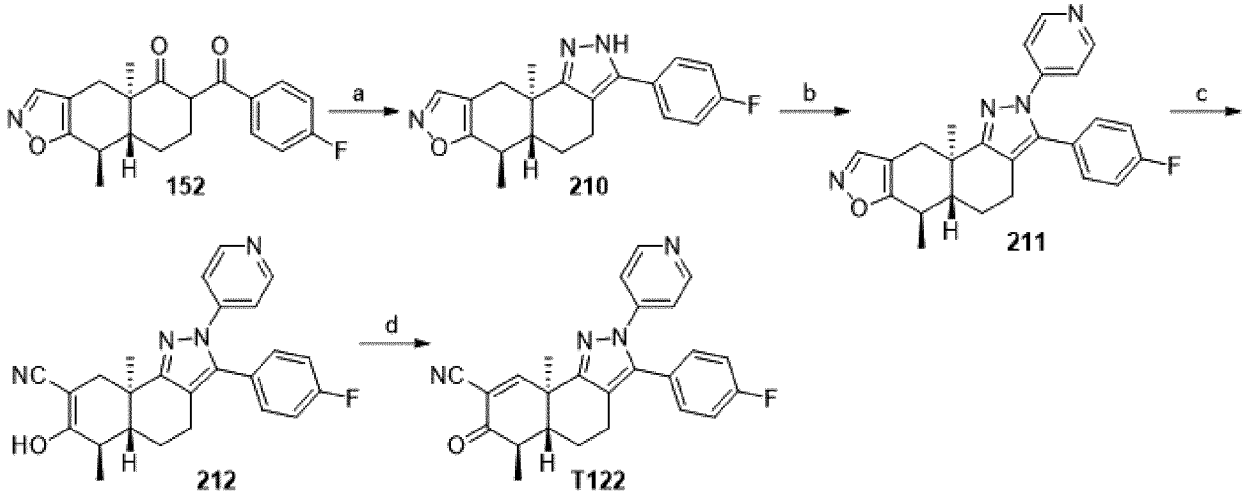
Реагенты и условия: a) **202**, $MgBr_2 \cdot Et_2O$, ДИПЭА, CH_2Cl_2, кт; b) гидразина моногидрат, EtOH, 60 °C; c) 4-бифенилбороновая кислота, 3 Å молекулярные сита, ацетат меди (II), пиридин, CH_2Cl_2, кт; d) K_2CO_3, MeOH, от кт до 50 °C; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 57



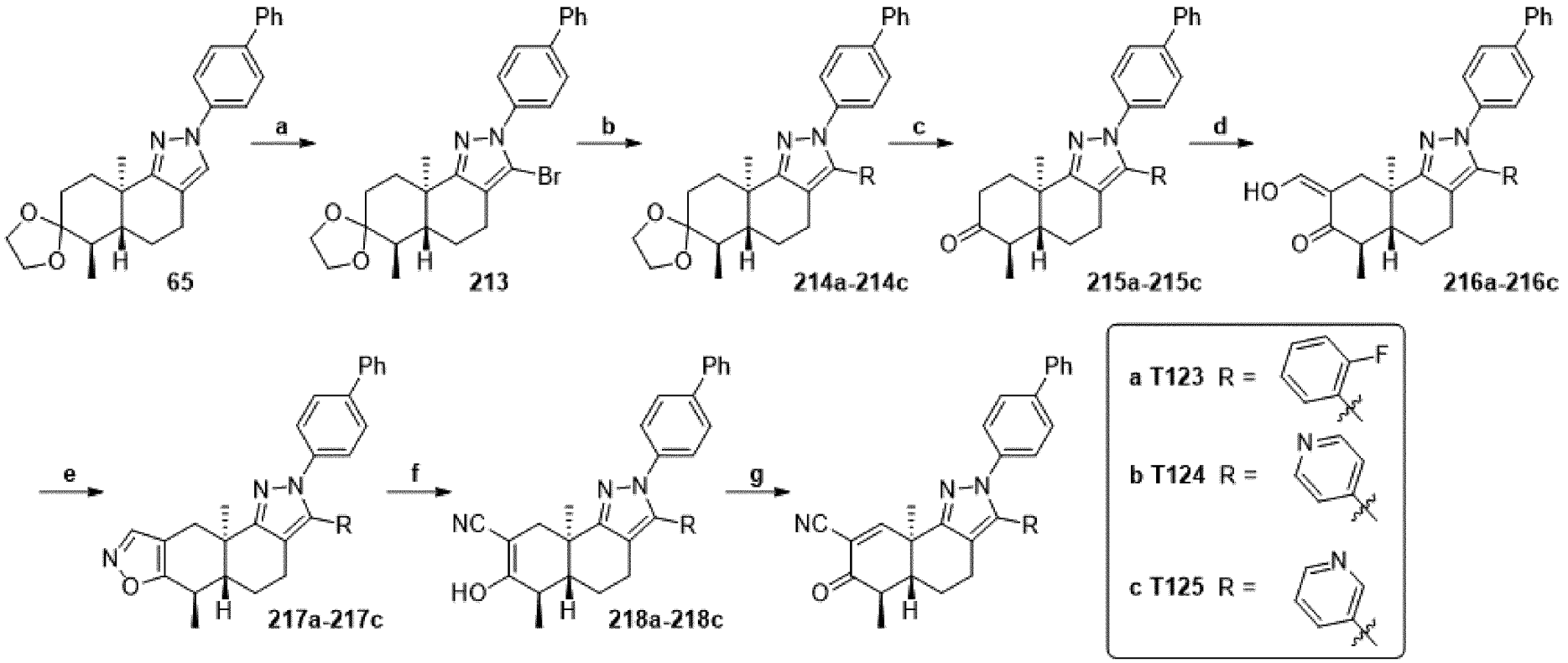
Реагенты и условия: a) гидразина моногидрат, EtOH, 60 ℃; b) арилбороновая кислота, 3Å молекулярные сита, ацетат меди (II), пиридин, CH_2Cl_2, кт; c) K_2CO_3, MeOH; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 58



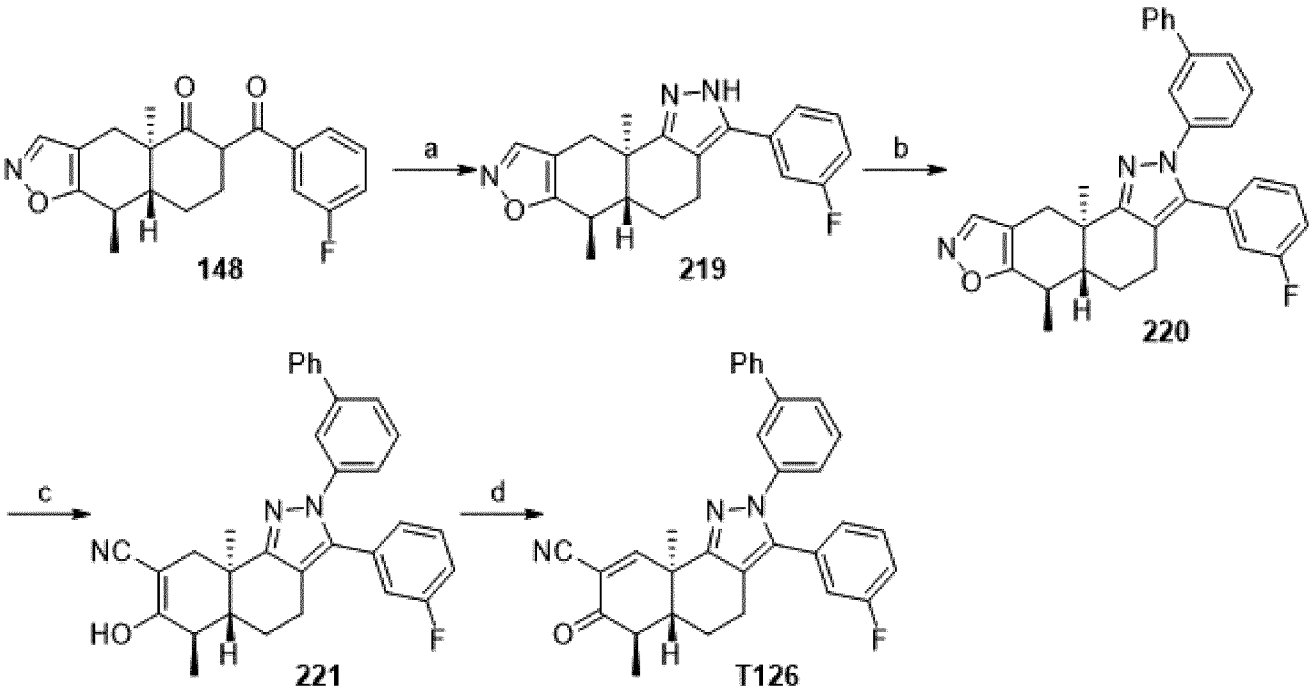
Реагенты и условия: a) гидразина моногидрат, EtOH, 60 ℃; b) пиридин-4-бороновая кислота, 3 Å молекулярные сита, ацетат меди (II), пиридин, ДМФ, 85 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 59



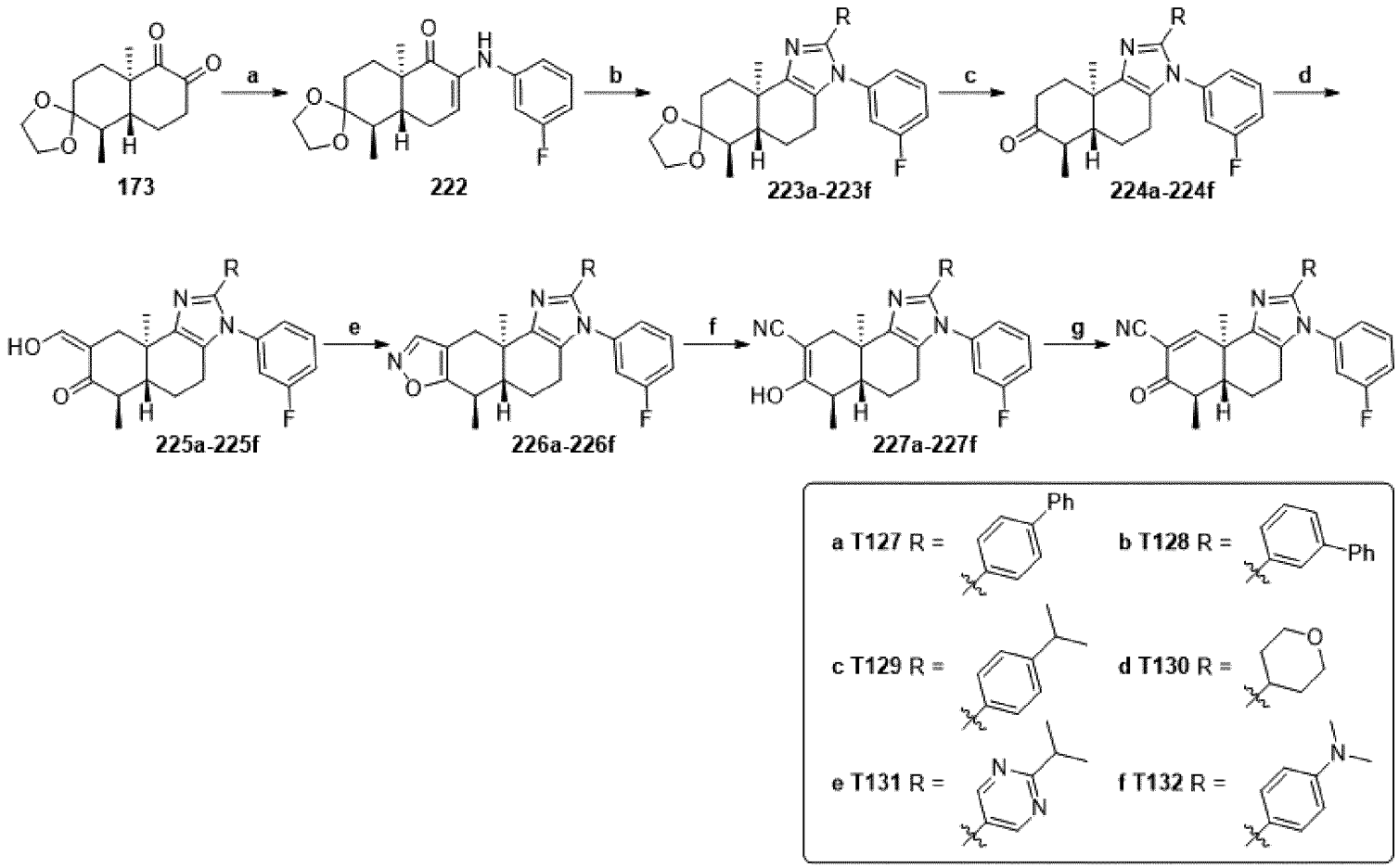
Реагенты и условия: a) Br_2, Na_2CO_3, CH_2Cl_2, -10 °C; b) арилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; c) 3 H водн. HCl, MeOH, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, от 60°C до кт; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 60



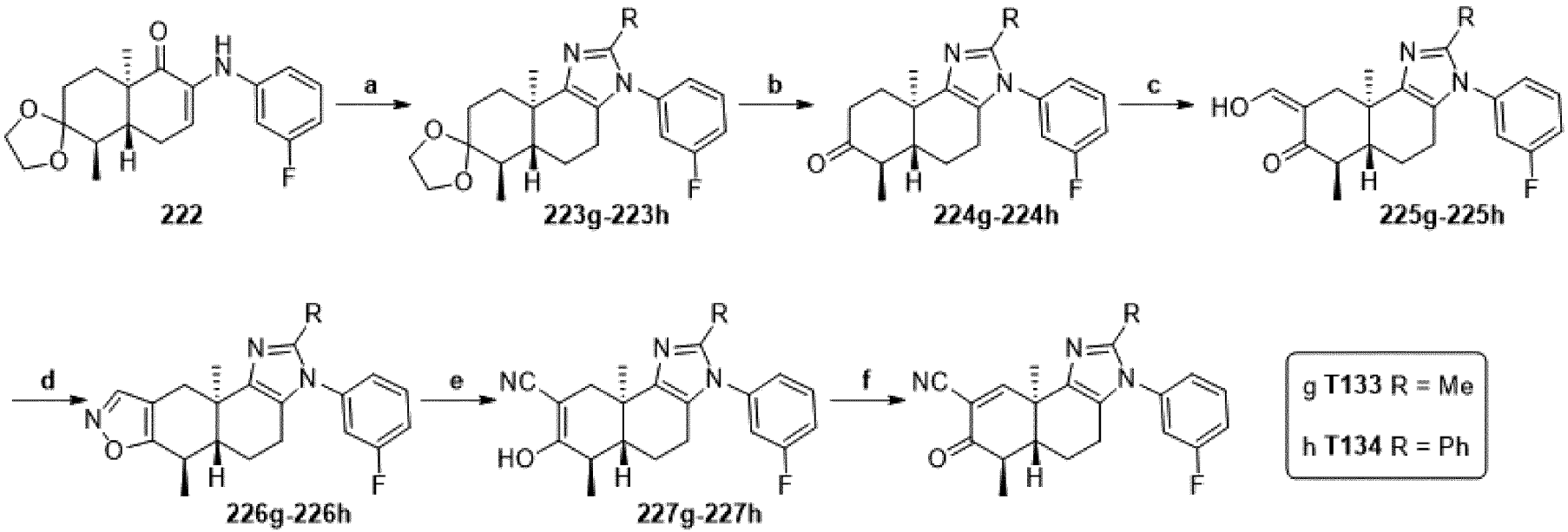
Реагенты и условия: a) гидразина моногидрат, EtOH, 60 °C; b) 3-бифенилбороновая кислота, 4 Å молекулярные сита, ацетат меди (II), пиридин, CH_2Cl_2, кт; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 61



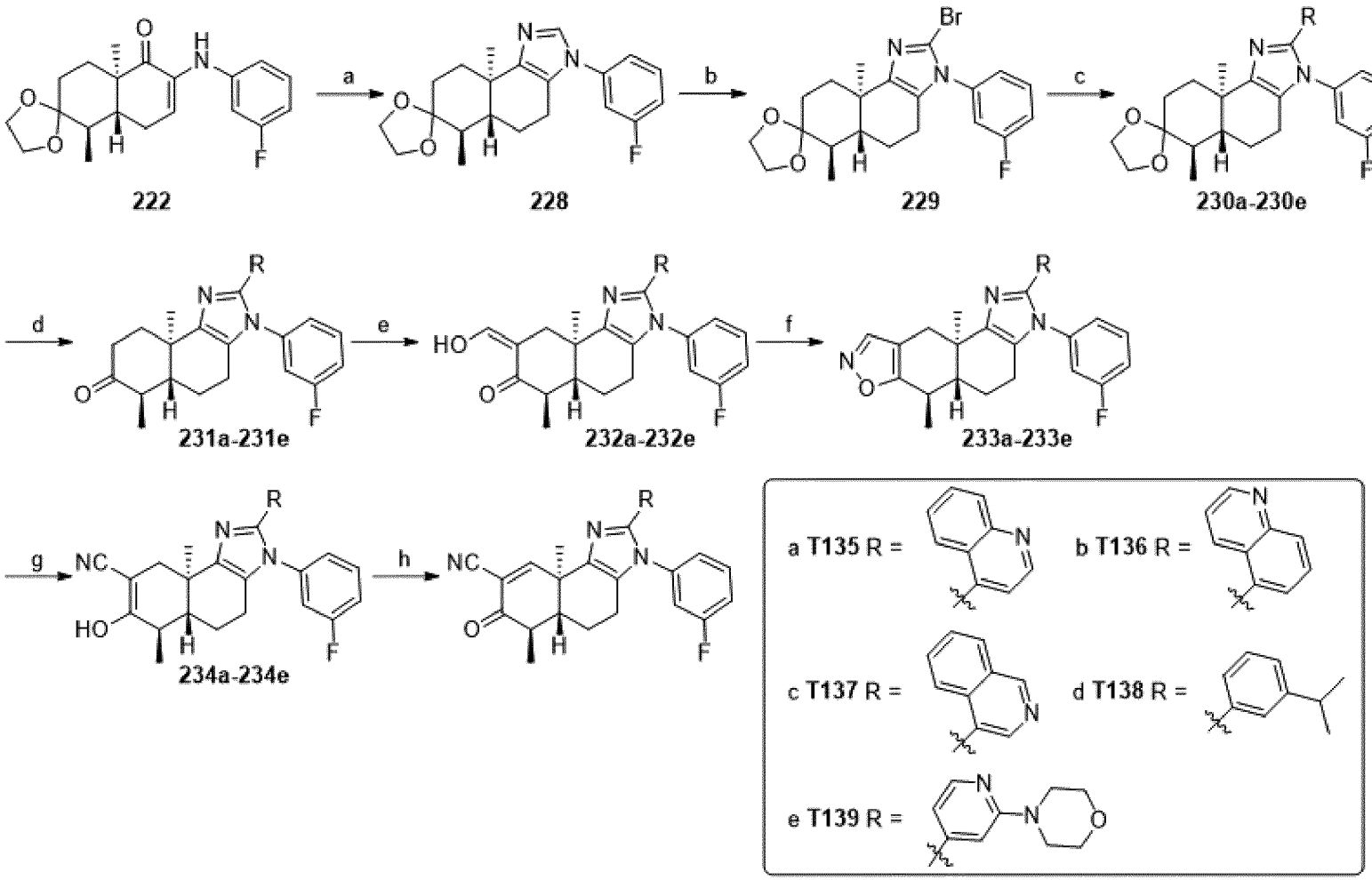
Реагенты и условия: a) 3-фторанилин, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, рефлюкс; b) RCHO, NH_4OAc, EtOH; c) водн. HCl, ТГФ, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, от 50 °C до кт.

Схема 62



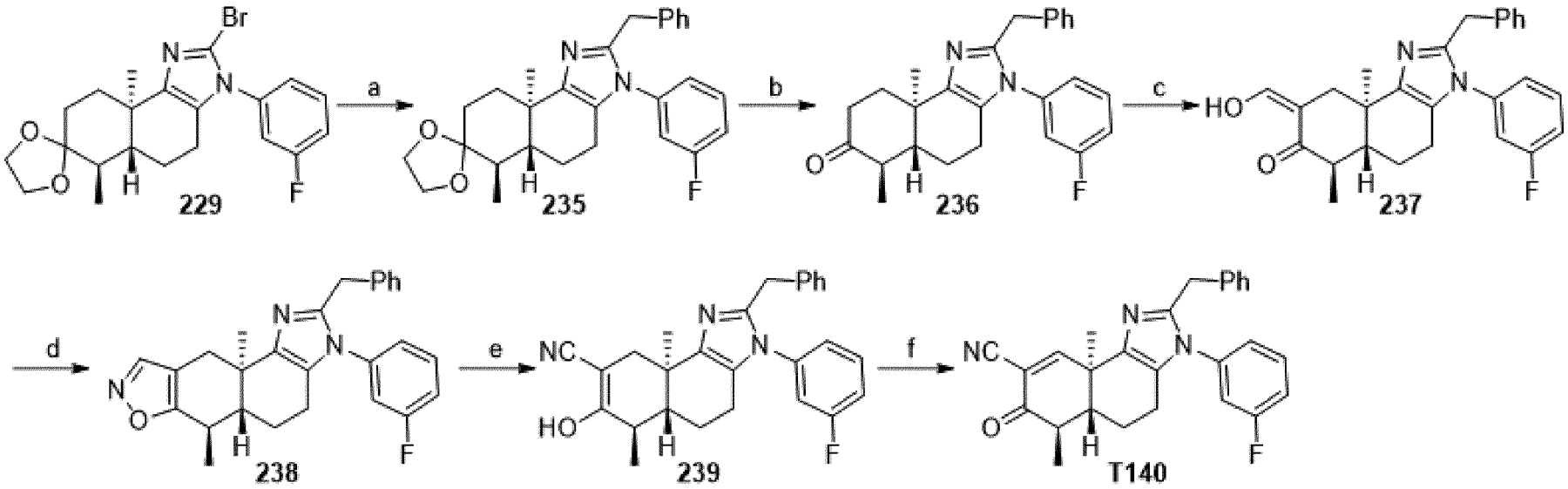
Реагенты и условия: a) RCHO, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) водн. HCl, MeOH, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, от 60 ℃ до кт; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 63



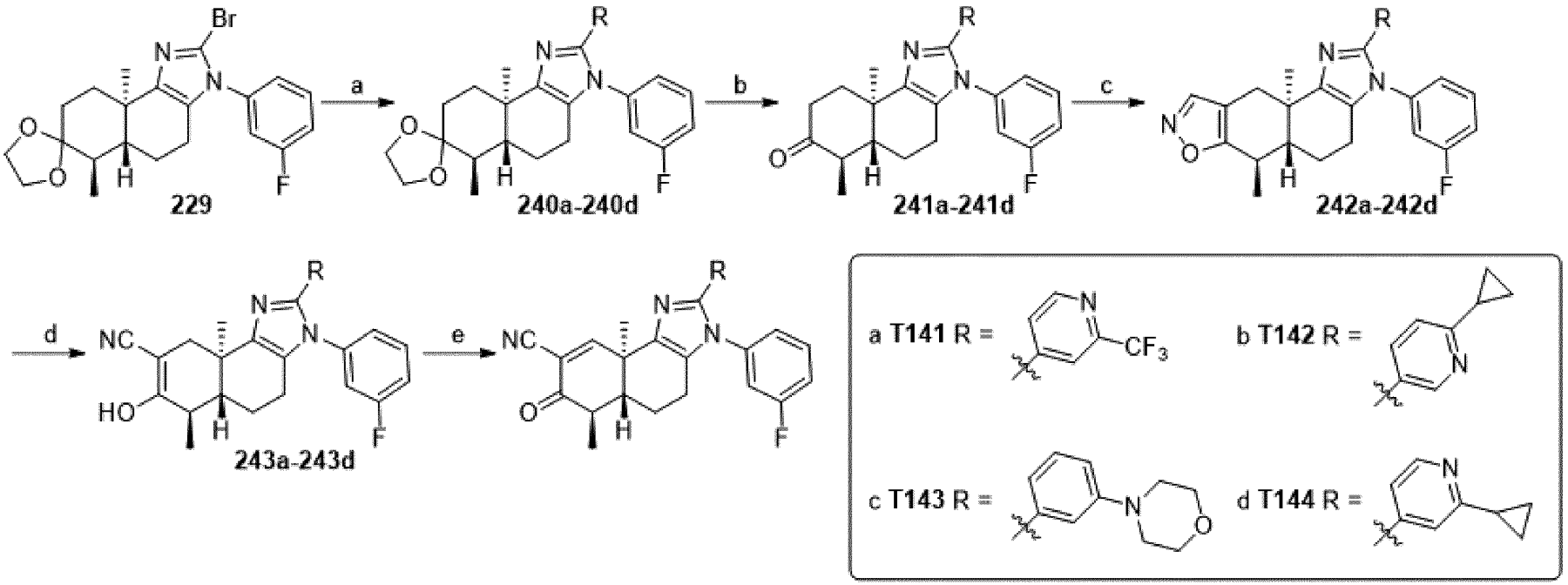
Реагенты и условия: a) 37% водн. формальдегид, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) NBS, CH_3CN, от 0°C до кт; c) арилбороновая кислота, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, ДМЭ, H_2O, 90 °C; d) водн. HCl, ТГФ, кт; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 ºC; g) K_2CO_3, MeOH, кт; h) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, от 50 ºC до кт.

Схема 64



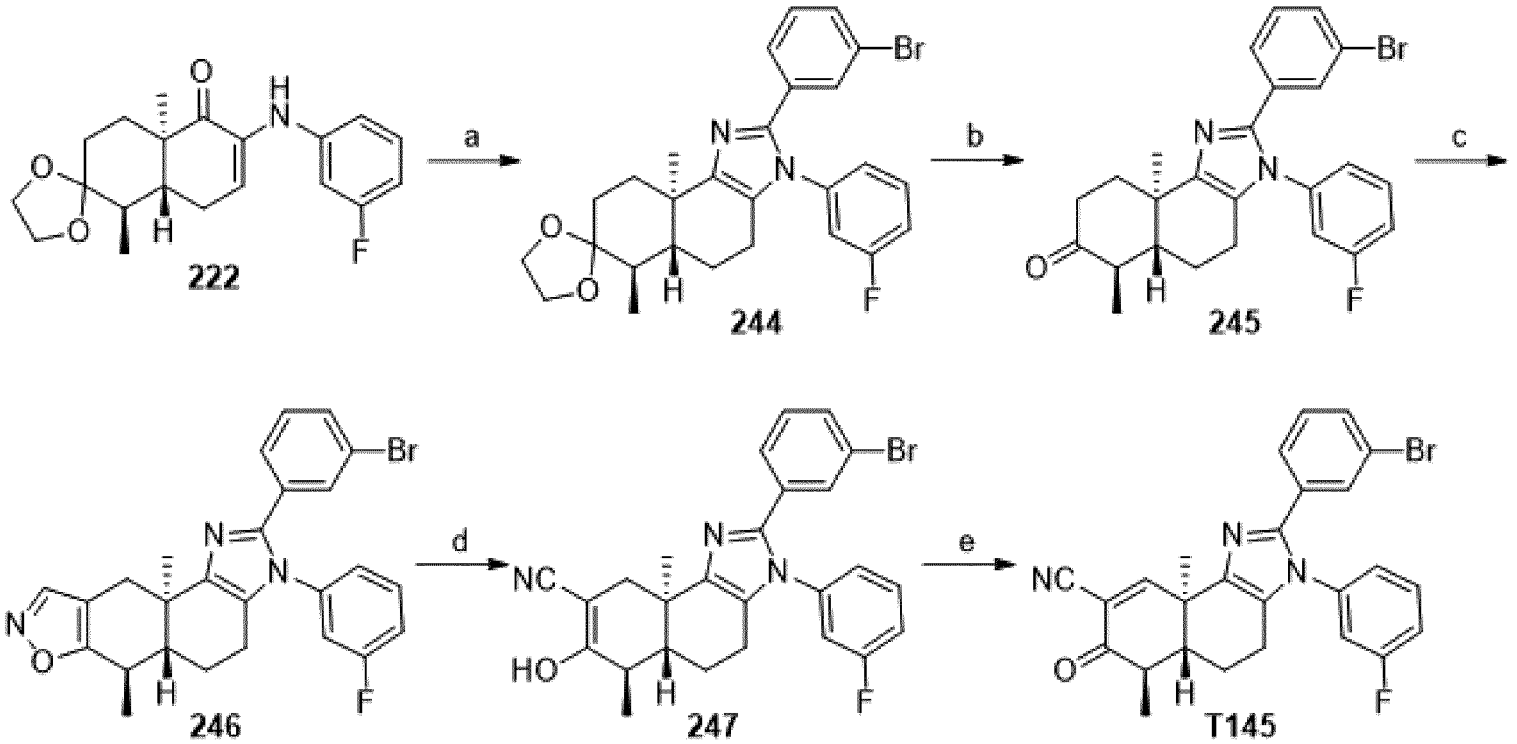
Реагенты и условия: a) бензилтрифторборат калия, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, ТГФ, H_2O, 80 °C; b) водн. HCl, MeOH, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, от 60 ºC до кт; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 65



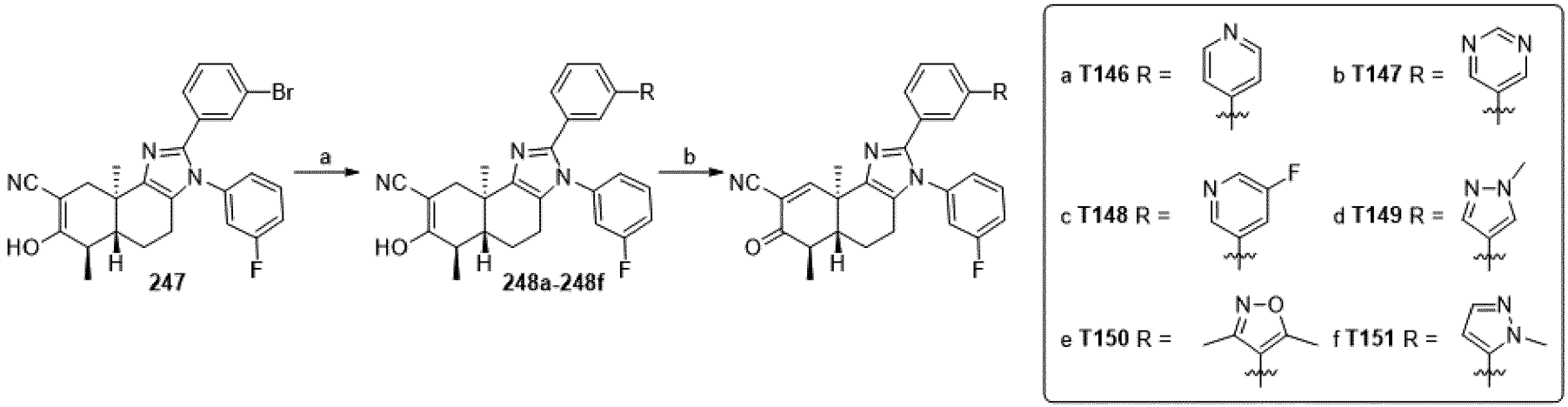
Реагенты и условия: a) арилбороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (для **240a**) или арилбороновая кислота (для **240b-240d**), K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, вода, 110 °C; b) водн. HCl, ТГФ, кт; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, 6 Н водн. HCl, EtOH; d) K_2CO_3, MeOH; e) метод A (для **T141, T142 и T144**): ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C; или метод B (для **T143**): ДДХ, толуол, кт.

Схема 66



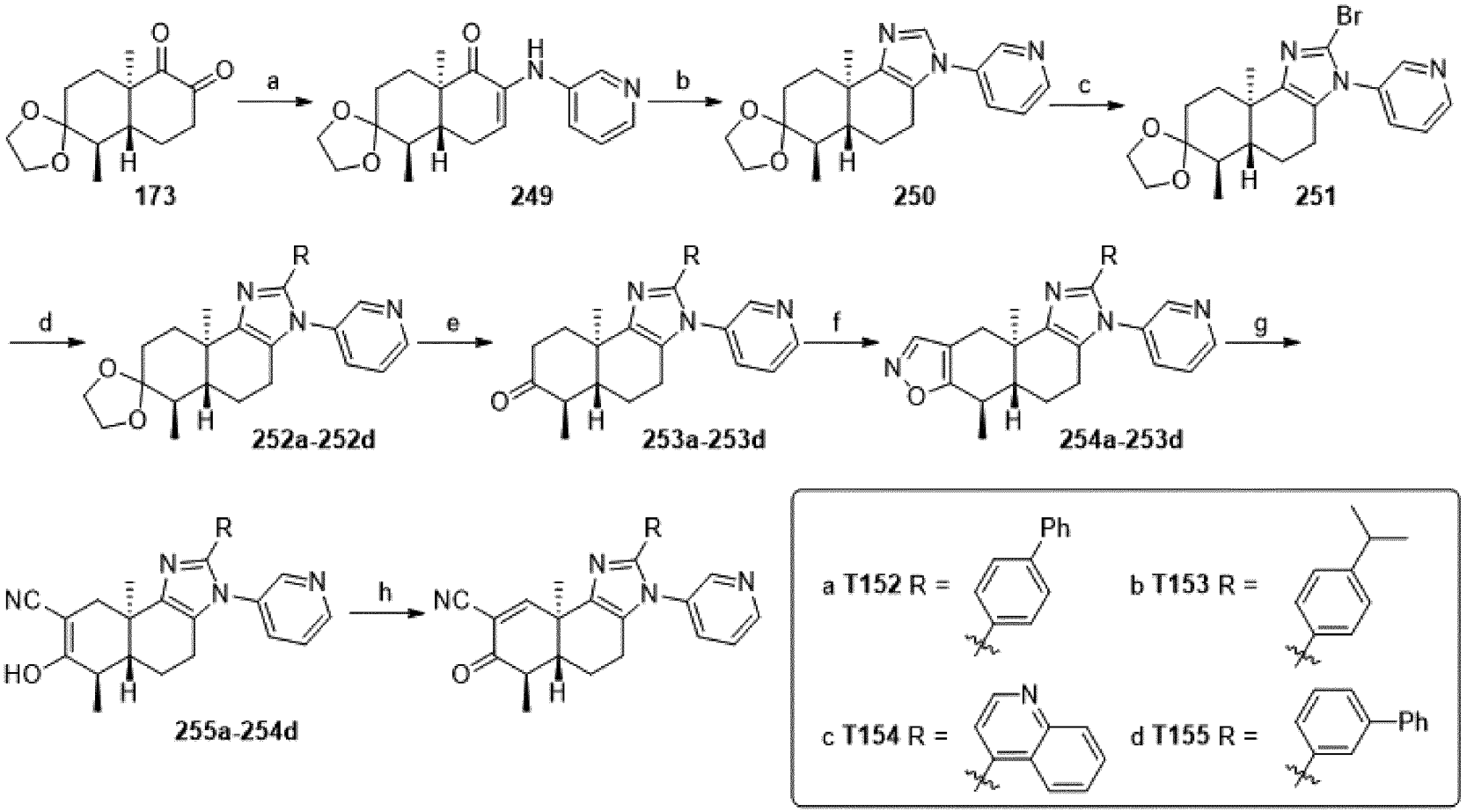
Реагенты и условия: a) 3-Br-PhCHO, NH_4OAc, EtOH, от кт до рефлюкса; b) 3 Н водн. HCl, ТГФ, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; 6 Н водн. HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 55 °C.

Схема 67



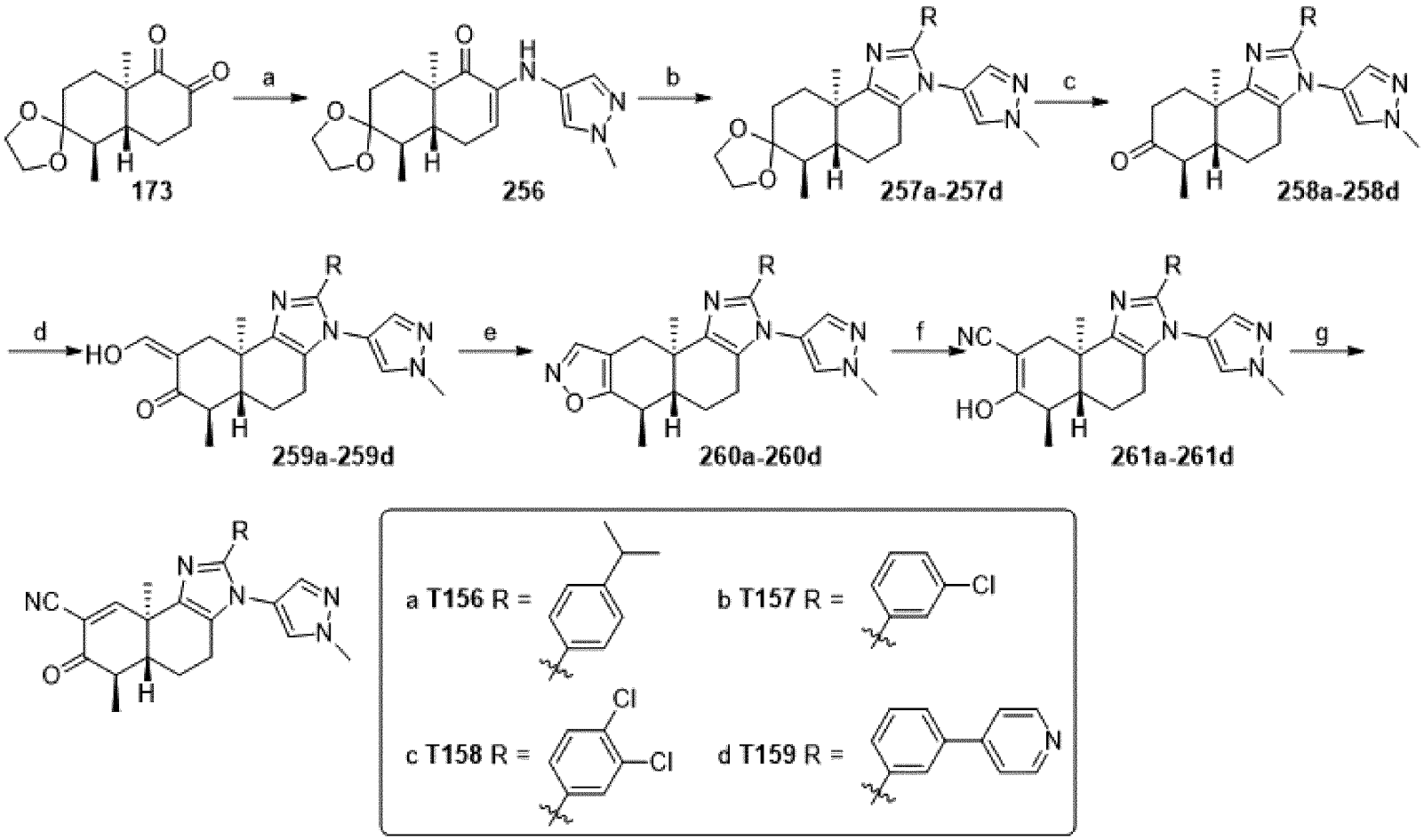
Реагенты и условия: a) арилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ, 90 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 55 ºC.

Схема 68



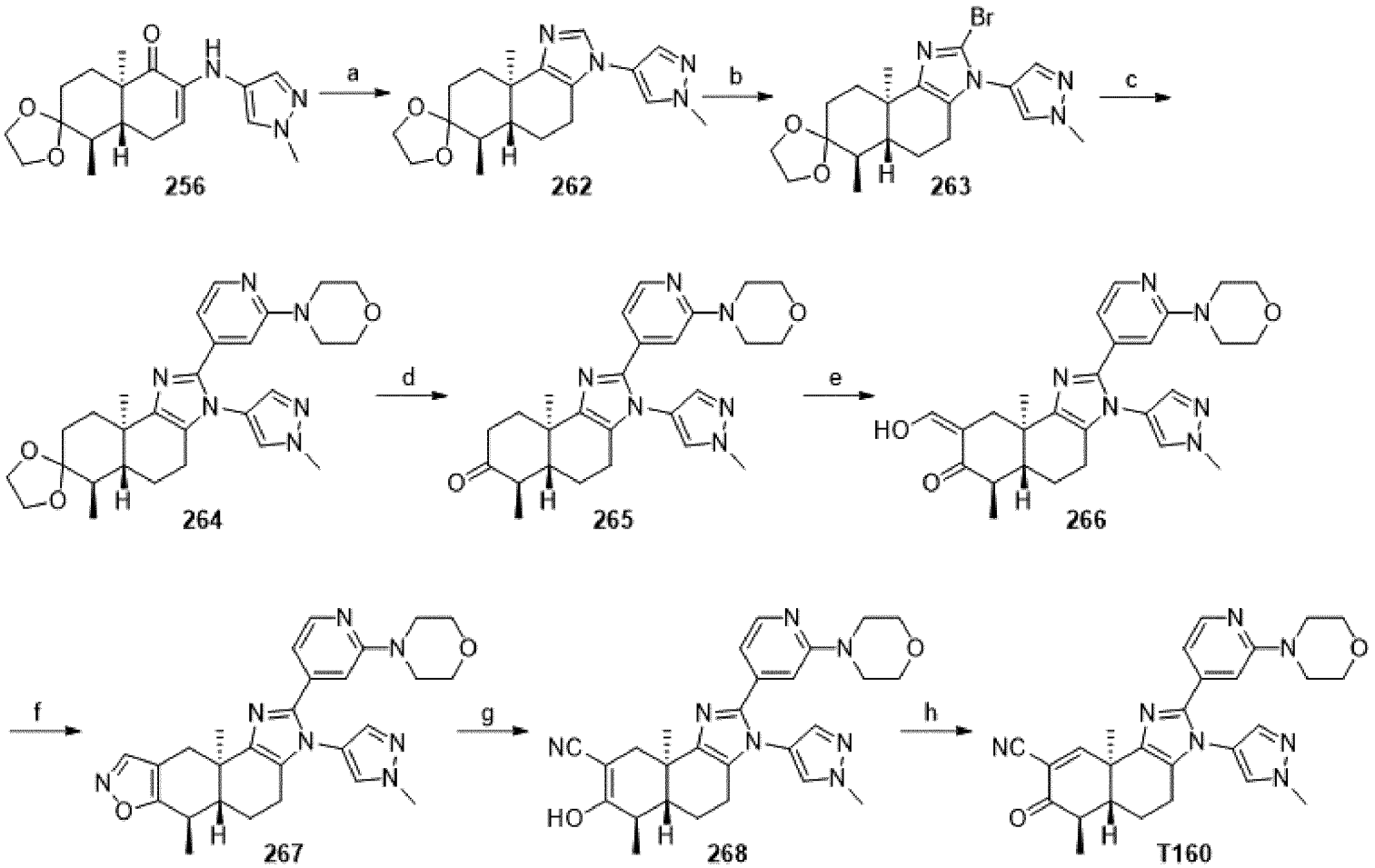
Реагенты и условия: a) 3-аминопиридин, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, рефлюкс; b) водн. формальдегид, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; c) NBS, MeCN, от 0 ℃ до кт; d) арилбороновая кислота, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, H_2O; e) 3 Н водн. HCl, ТГФ, кт; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃; g) K_2CO_3, MeOH, от кт до 55 °C; h) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 69



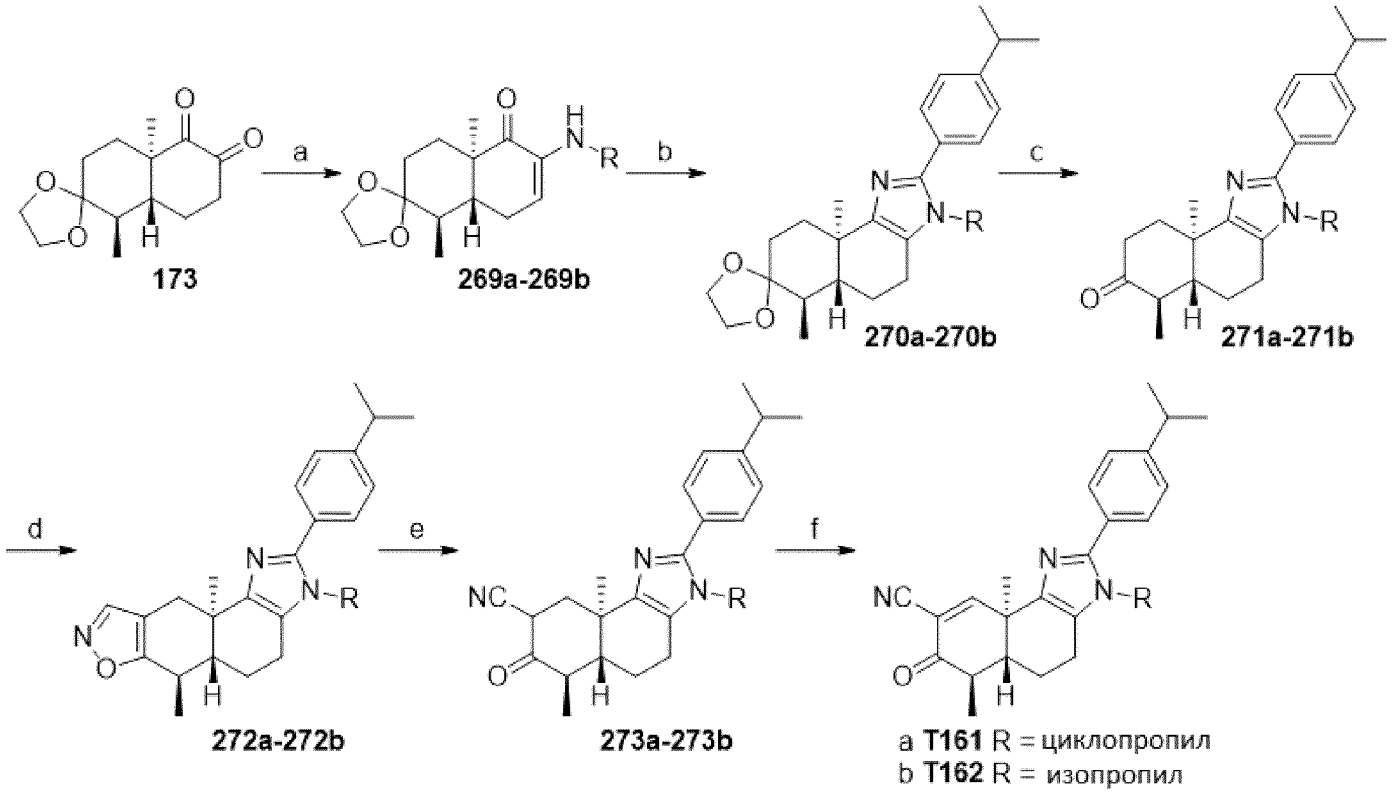
Реагенты и условия: a) 1-метил-1*H*-пиразол-4-амин, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, рефлюкс; b) RCHO, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; c) 3 H водн. HCl, ТГФ, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ºC; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, от 50 ºC до кт.

Схема 70



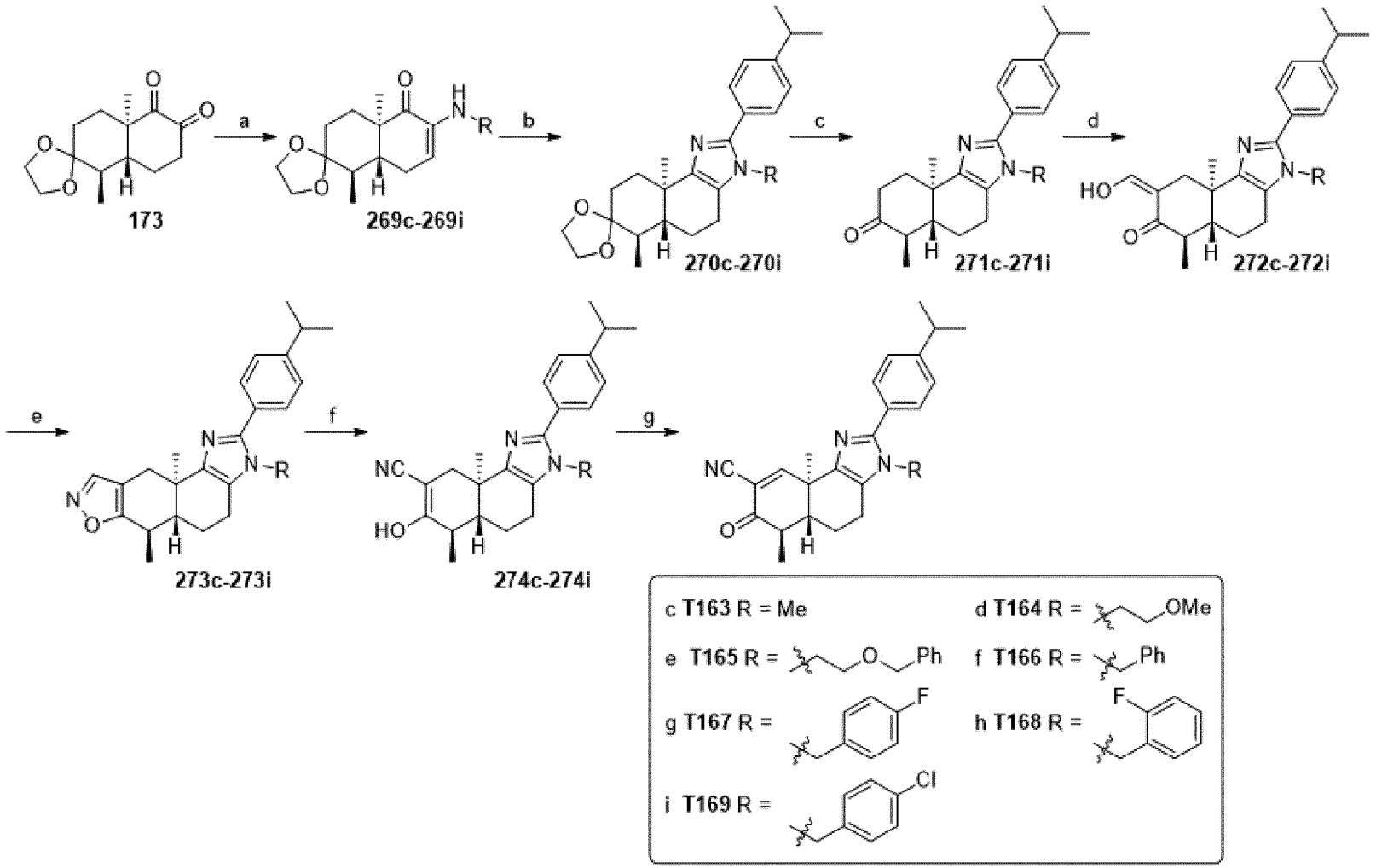
Реагенты и условия: a) водн. формальдегид, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) NBS, MeCN, от 0 ºC до кт; c) (2-морфолинопиридин-4-ил)бороновая кислота, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, ДМЭ, H_2O, 90 °C; d) 3 Н водн. HCl, ТГФ, кт; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 ºC; g) K_2CO_3, MeOH, кт; h) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, от 50 ºC до кт.

Схема 71



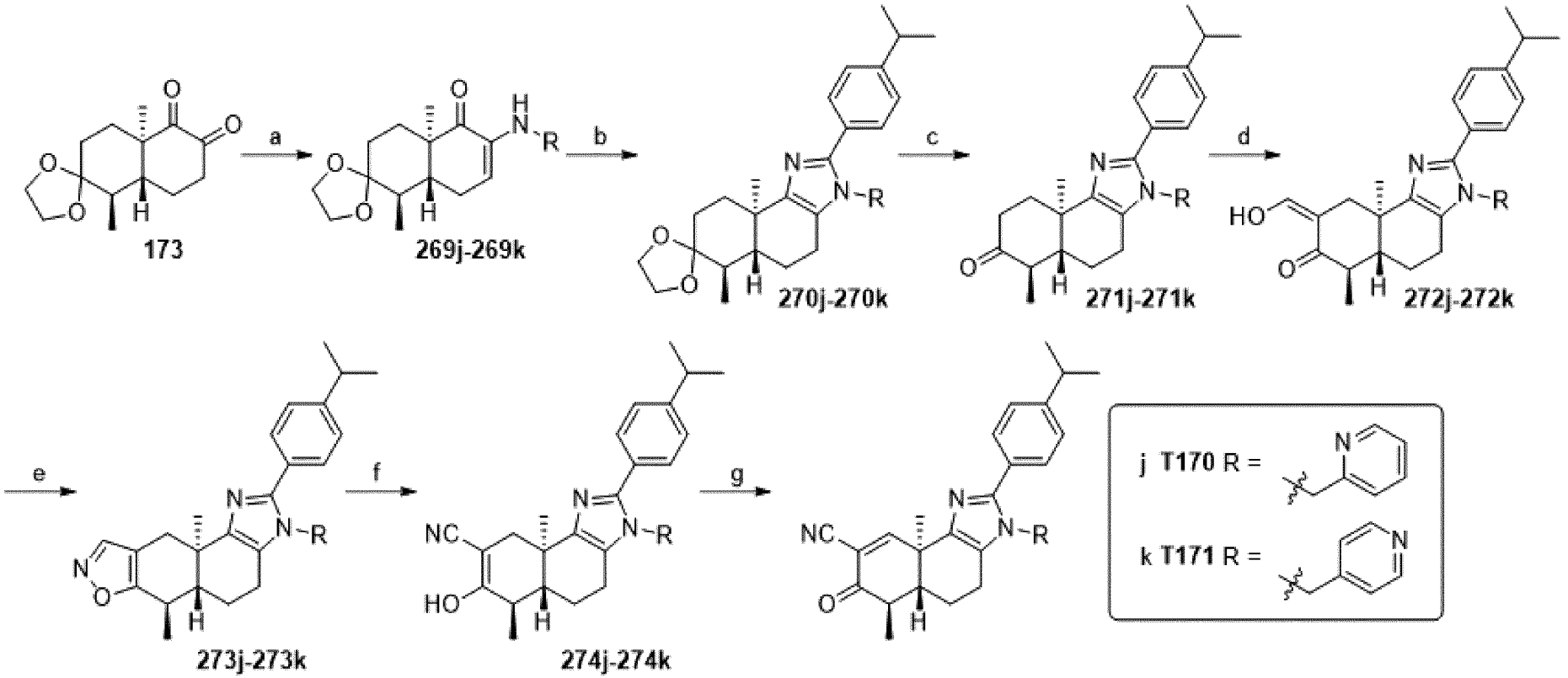
Реагенты и условия: a) циклопропиламин, толуол, 45 °C (для **269a**); изопропиламин, толуол, 100 °C (для **269b**); b) 4-изопропилбензальдегид, NH_4OAc, EtOH; c) 3 H водн. HCl, ТГФ, кт; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3, MeOH, от кт до 50 °C; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 72



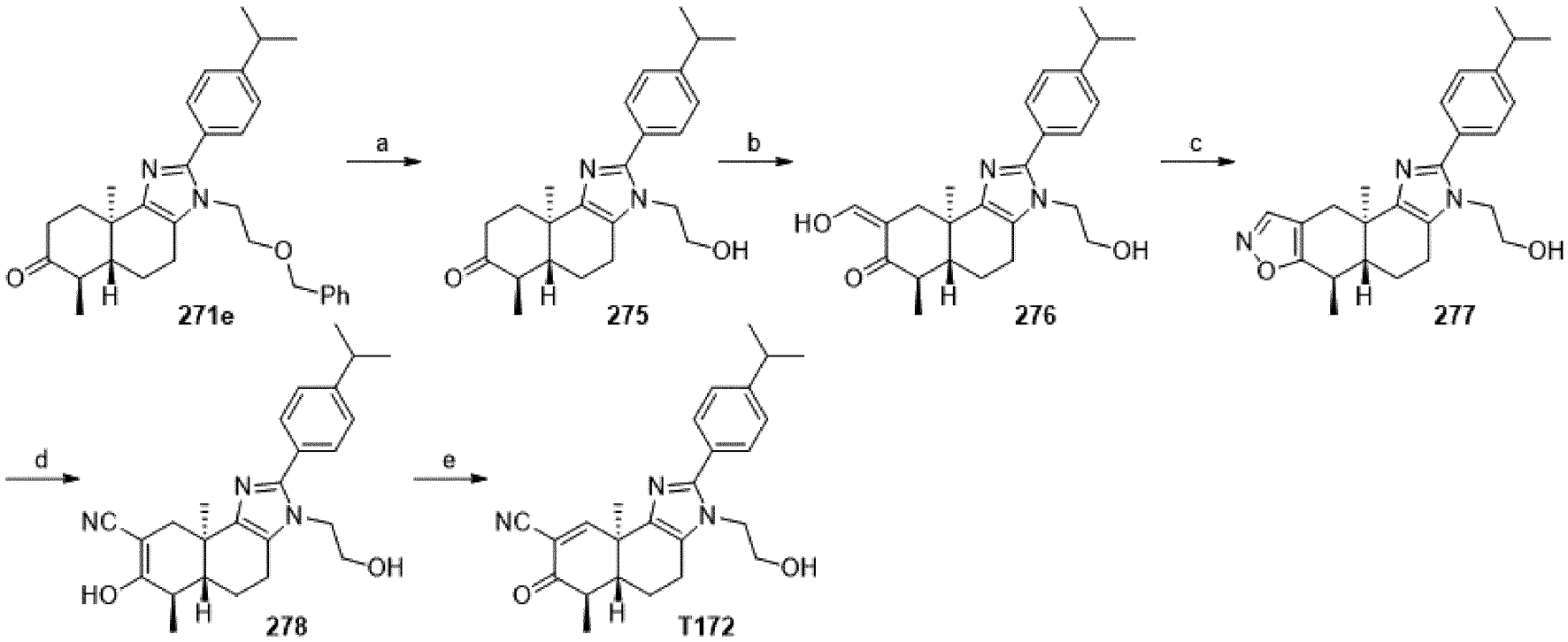
Реагенты и условия: a) RNH_2, бензол, 80 °C; b) 4-изопропилбензальдегид, NH_4OAc, EtOH; c) 3 H водн. HCl, MeOH, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, от 60 ºC до кт; f) K_2CO_3, MeOH, кт; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºC; пиридин, 60 ºC.

Схема 73



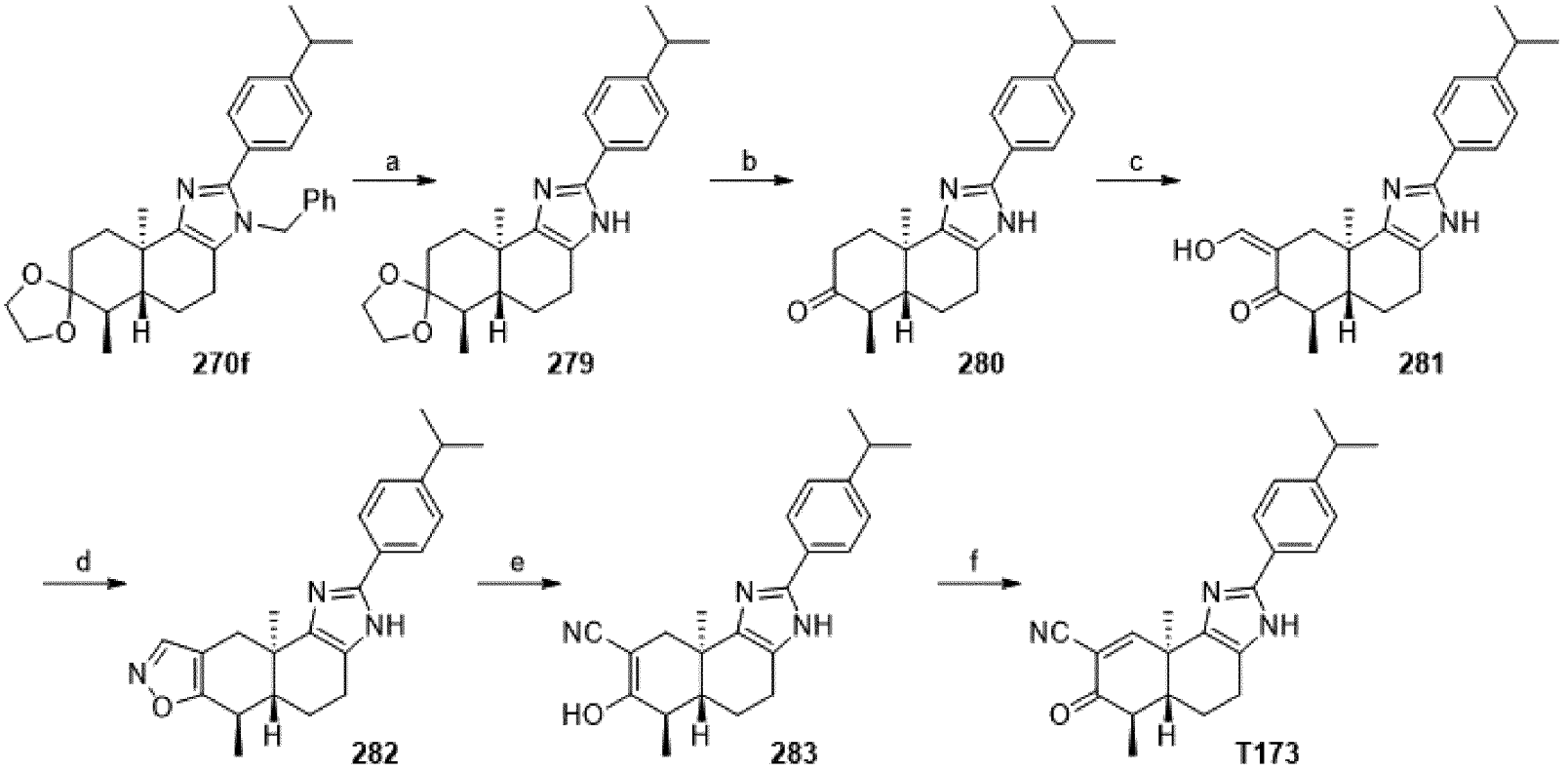
Реагенты и условия: a) RNH_2, *p*-TsOH·H_2O, толуол, микроволновое облучение, 150 °C; b) 4-изопропилбензальдегид, NH_4OAc, EtOH; c) 3 H водн. HCl, ТГФ, кт; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; e) NH_2OH·HCl, AcOH, EtOH, от 60 ℃ до кт; f) K_2CO_3, MeOH, от кт до 50 °C; g) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃.

Схема 74



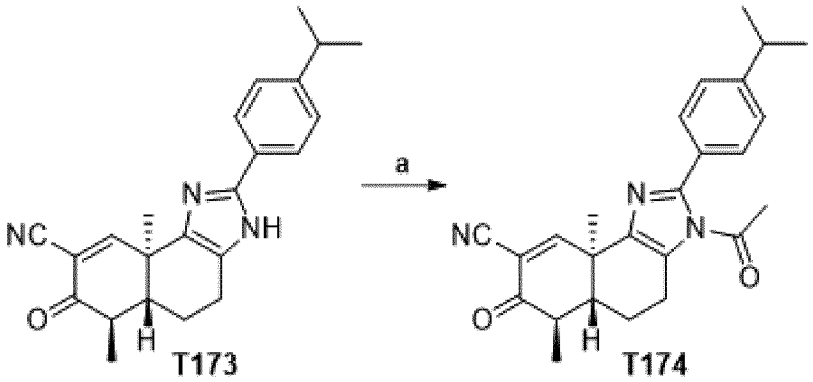
Реагенты и условия: a) H_2, 10% Pd/C, EtOH, кт; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; c) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, от 60 °C до кт; d) K_2CO_3, MeOH, кт; e) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 75



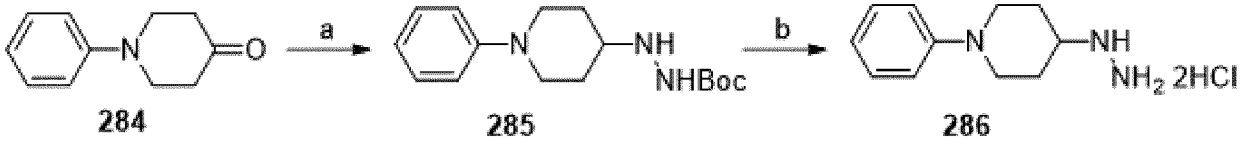
Реагенты и условия: a) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, кт; b) 3 Н водн. HCl, MeOH, кт; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, кт; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, от 60 ºС до кт; e) K_2CO_3, MeOH, кт; f) ДБДМГ, ДМФ, 0 ºС; пиридин, 60 ºС.

Схема 76



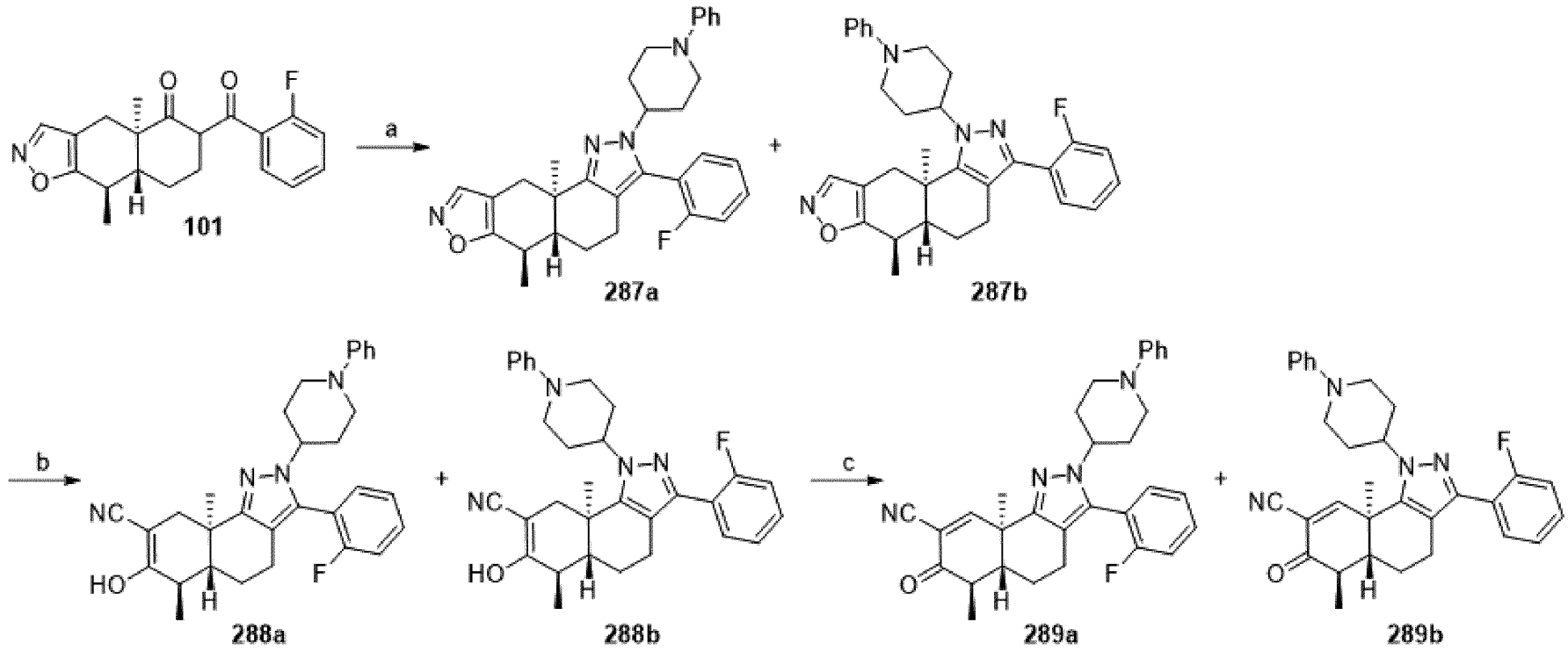
Реагенты и условия: a) NaOAc, Ac_2O, 100 °C.

Схема 77



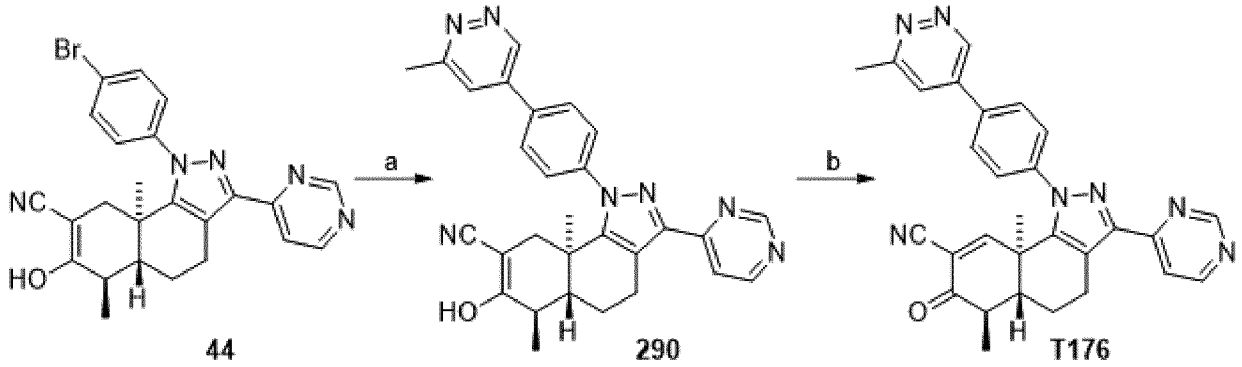
Реагенты и условия: a) Boc-гидразид, HOAc, MeOH, кт; $NaBH_3CN$, кт; b) HCl, *i*-PrOH, 45 °C.

Схема 78



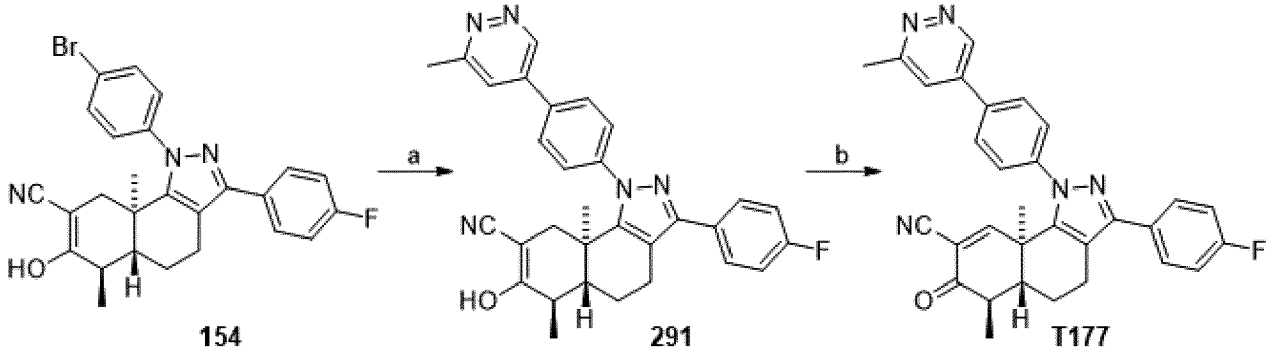
Реагенты и условия: a) **286**, *n*-BuOH, 110 °C; b) K_2CO_3, MeOH, от кт до 50 °C; c) ДДХ, толуол, кт.

Схема 79



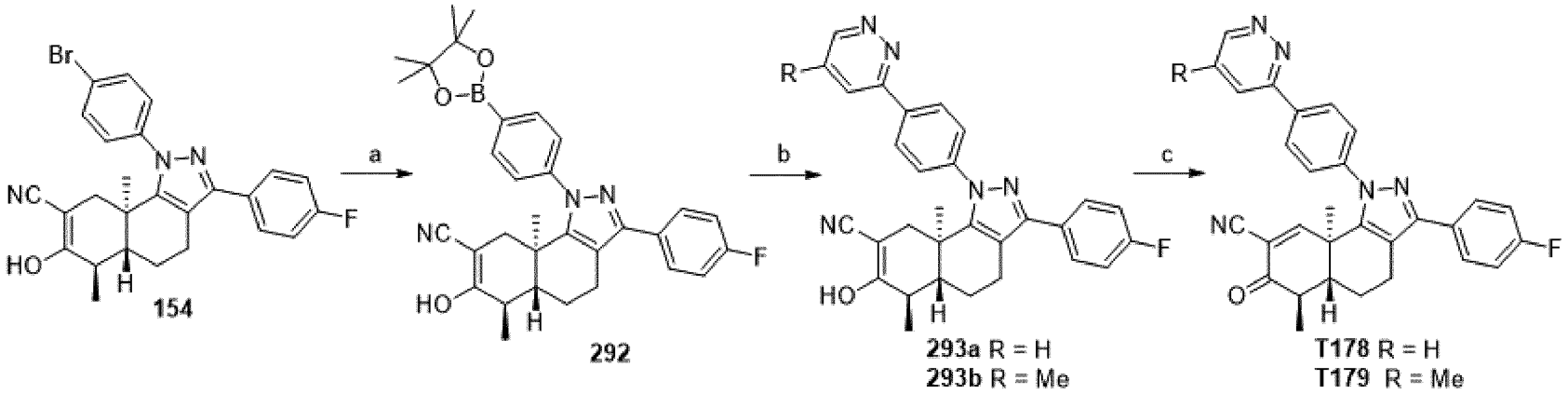
Реагенты и условия: a) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 80



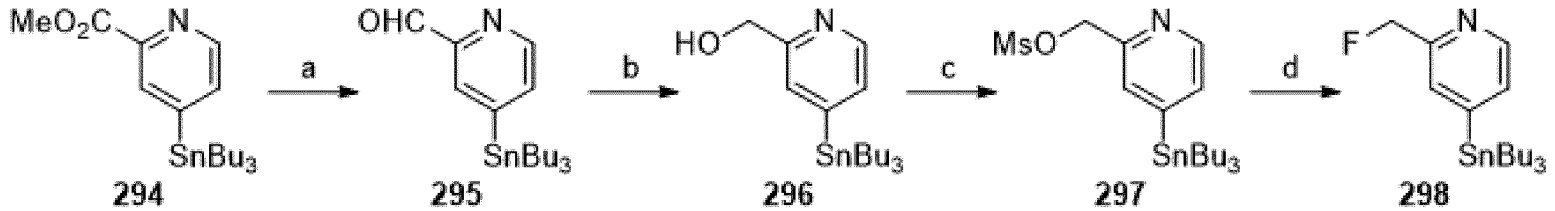
Реагенты и условия: a) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, ДМФ, 100 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 81



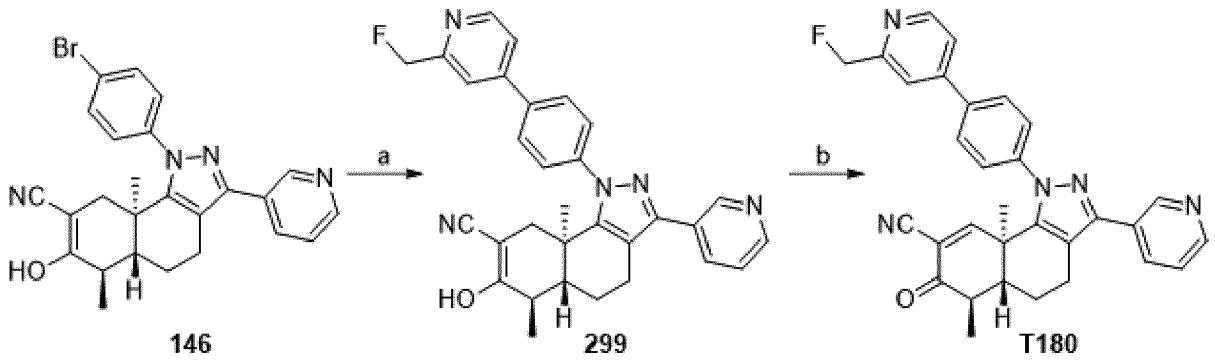
Реагенты и условия: a) бис(пинаколато)дибор, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-диоксан, 100 °C; b) арилгалид, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, ДМФ; c) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 82



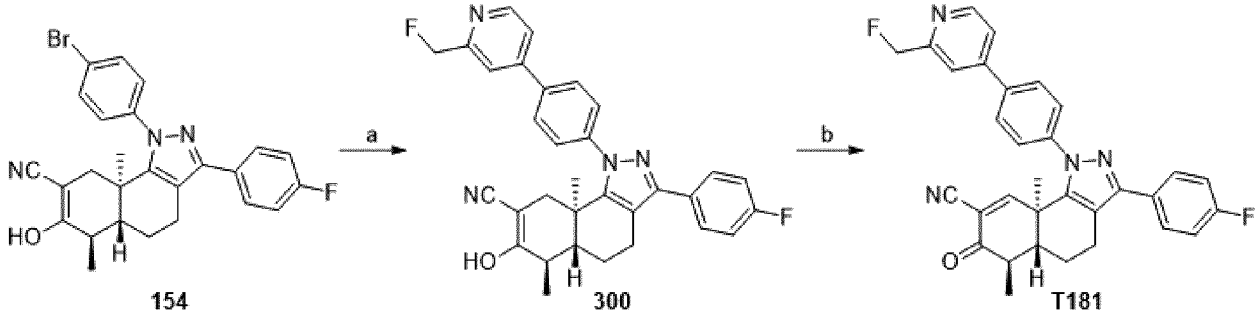
Реагенты и условия: a) DIBAL-H, толуол, CH_2Cl_2, -10 °C; b) $NaBH_4$, MeOH, от 0°C до кт; c) MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; d) Bu_4NF, ТГФ, CH_3CN, от кт до 60 °C.

Схема 83



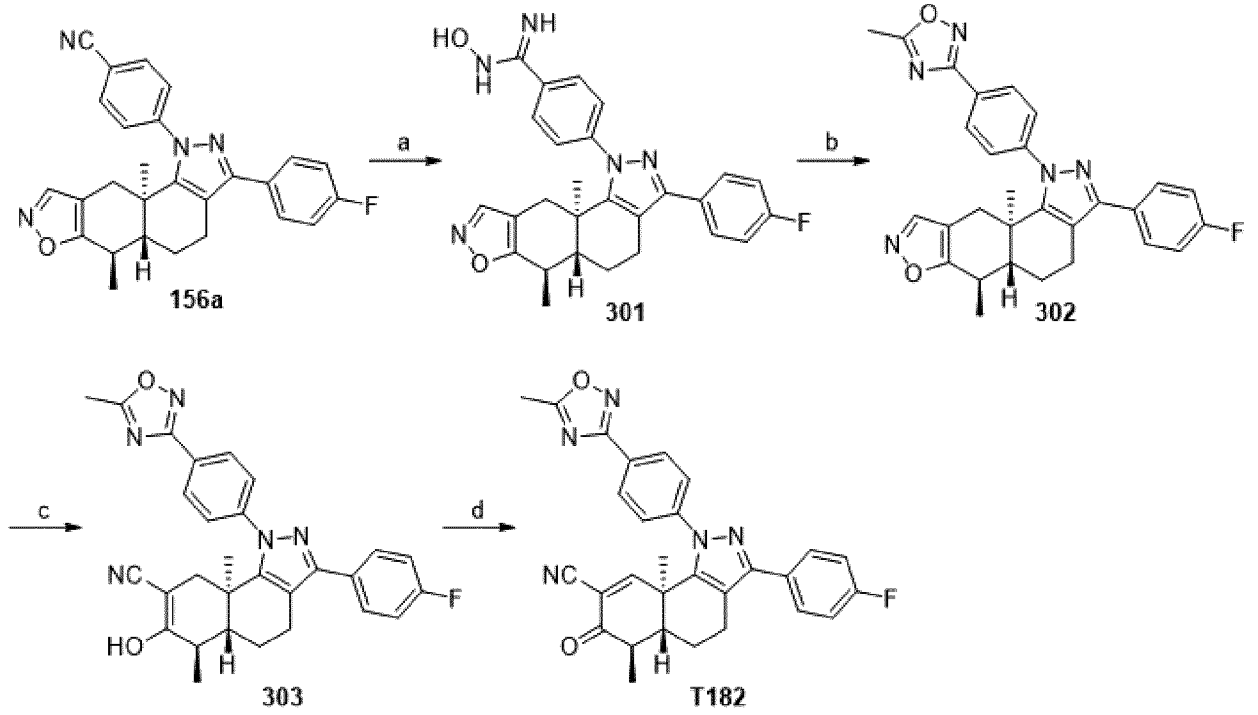
Реагенты и условия: a) **298**, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 120 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 84



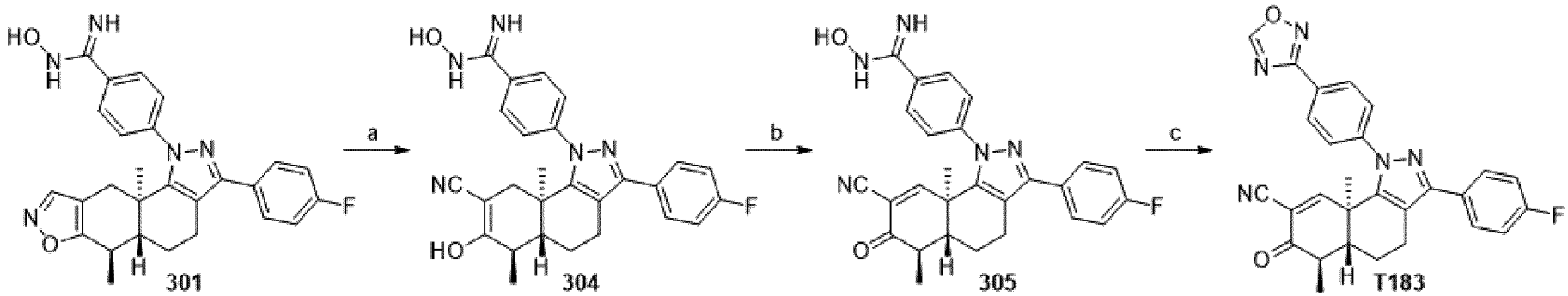
Реагенты и условия: a) **298**, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, 120 °C; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 85



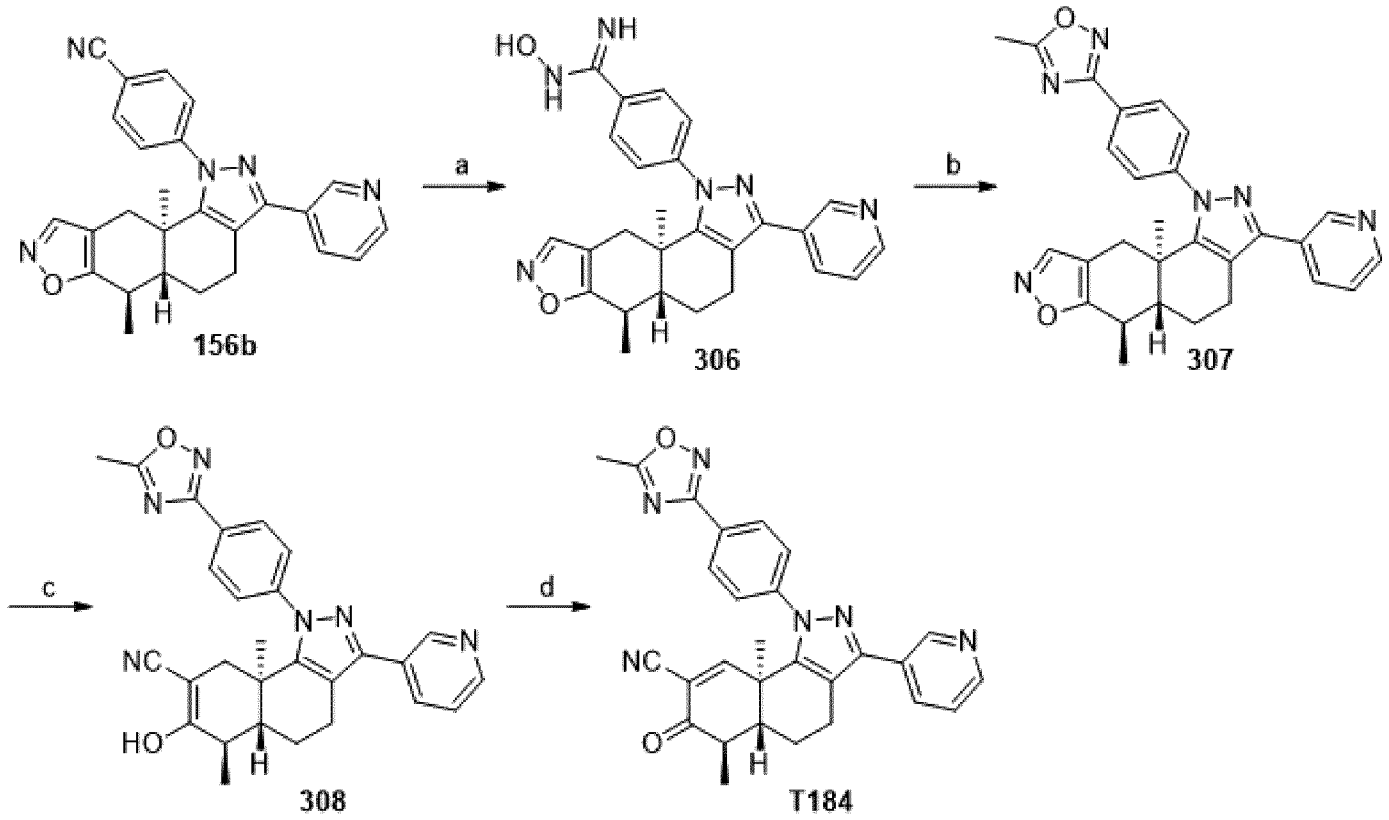
Реагенты и условия: a) водн. NH_2OH, EtOH, 80 °C; b) диметилацетамид диметилацеталь, 1,4-диоксан, 60 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Схема 86



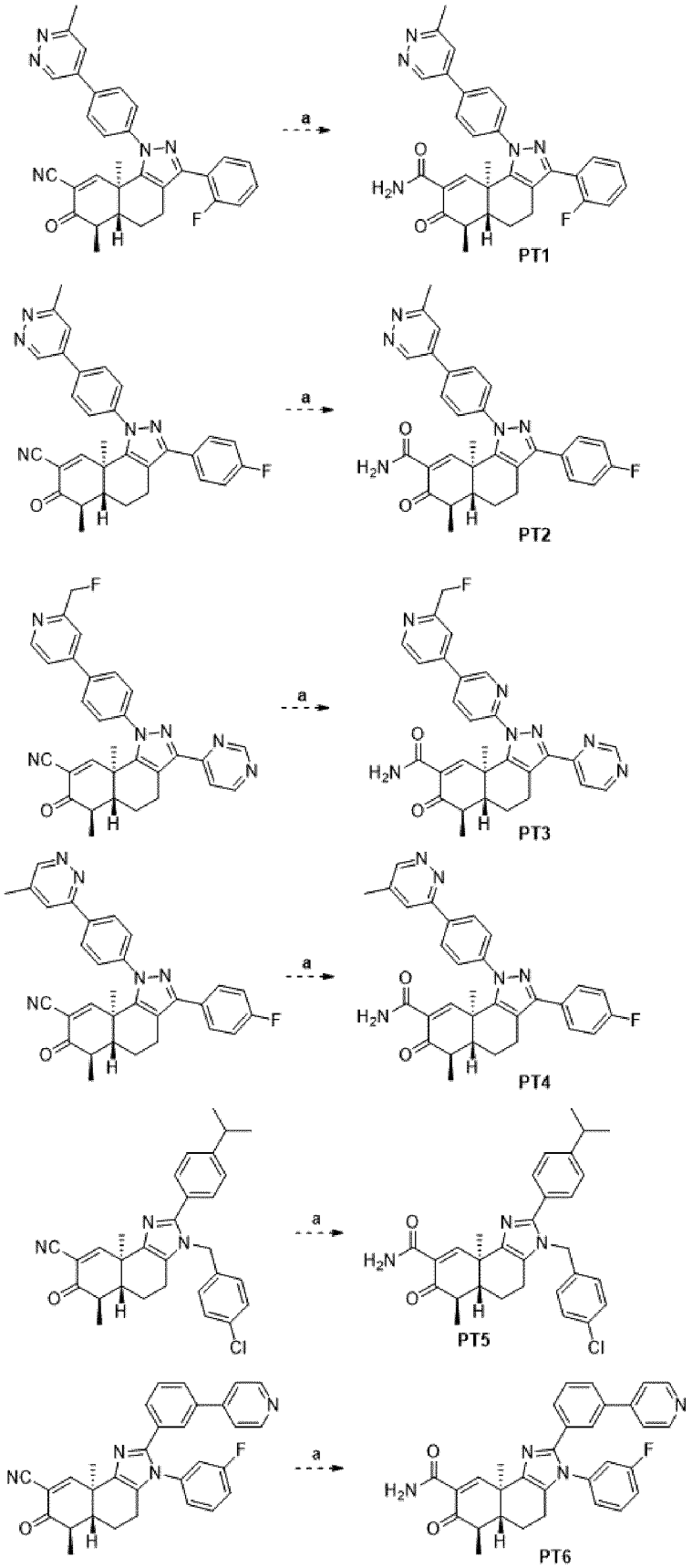
Реагенты и условия: a) K_2CO_3, MeOH, кт; b) ДБДМГ, ДМФ, 0 ℃; пиридин, 60 ℃; c) триметил ортоформиат, 60 °C.

Схема 87



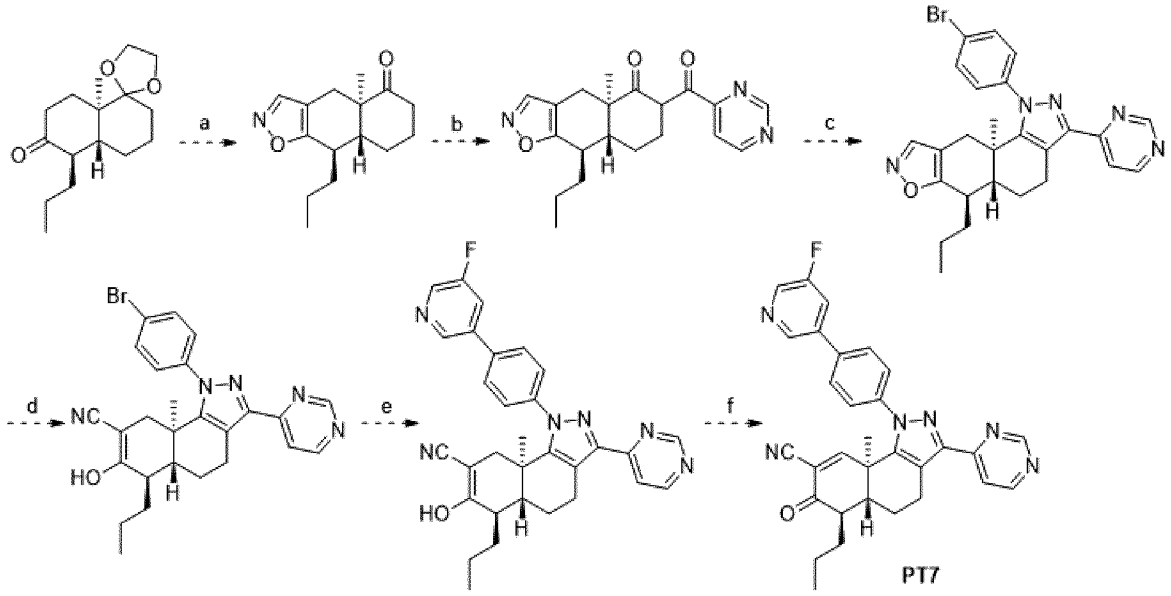
Реагенты и условия: a) водн. NH_2OH, EtOH, 50 °C; b) диметилацетамид диметилацеталь, 1,4-диоксан, 60 °C; c) K_2CO_3, MeOH, кт; d) ДБДМГ, ДМФ, 0 °C; пиридин, 60 °C.

Возможная схема 1



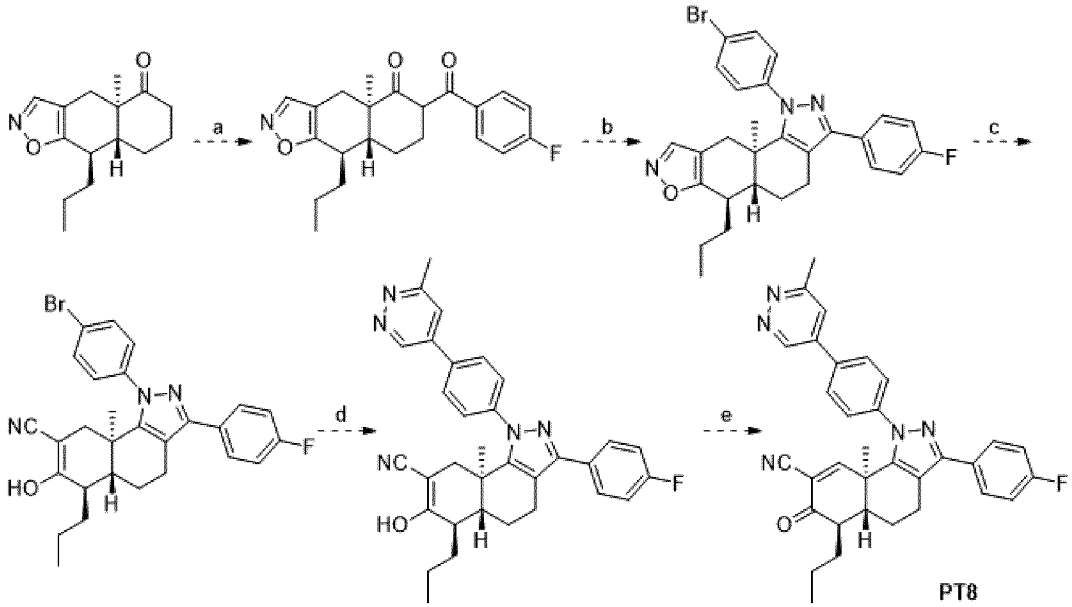
Реагенты и условия: a) гидридо(диметилфосфинистая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платина (II), H_2O.

Возможная схема 2



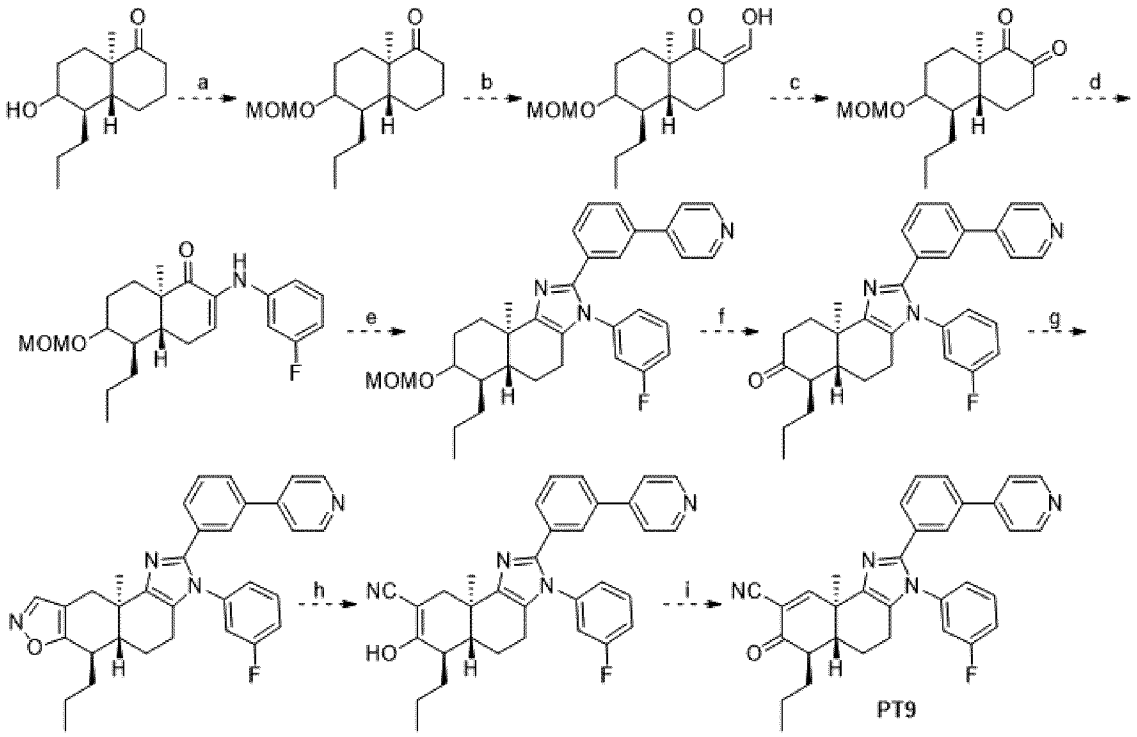
Реагенты и условия: a) i) HCO_2Et, NaOMe; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$; iii) водн. HCl; b) перфторфенил пиримидин-4-карбоксилат, $MgBr_2{\cdot}OEt_2$, ДИПЭА; c) (4-бромфенил)гидразин гидрохлорид; d) K_2CO_3; e) (5-фторпиридин-3-ил)бороновая кислота, реакция сочетания Сузуки; f) ДБДМГ; Ру.

Возможная схема 3



Реагенты и условия: a) перфторфенил 4-фторбензоат, $MgBr_2{\cdot}OEt_2$, ДИПЭА; b) (4-бромфенил)гидразин гидрохлорид; c) K_2CO_3; d) 6-метилпиридазин-4-илбороновой кислоты сложный пинаколовый эфир, реакция сочетания Сузуки; e) ДБДМГ; Ру.

Возможная схема 4



Реагенты и условия: a) MOMCl, ДИПЭА; b) HCO_2Et, NaOMe; c) озон; Me_2S; d) 3-фторанилин; e) 3-пиридин-4-ил-бензальдегид, NH_4OAc; f) i) водн. HCl; ii) окисление; g) i) HCO_2Et, NaOMe; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$; h) K_2CO_3; i) ДБДМГ; Py.

Процедуры синтеза и характеристики

Общая информация

Если не указано иное, коммерческие реагенты использовали в том виде, в котором они были получены, а все реакции проводили в атмосфере азота. Все растворители имели степень чистоты по стандарту ВЭЖХ или ACS. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на спектрометре *Varian Inova-* 400 при рабочих частотах 400 МГц (^{1}H ЯМР) или 100 МГц (^{13}C ЯМР). Химические сдвиги (δ) приведены в м. д. относительно остаточного растворителя (обычно хлороформа δ 7,26 м. д. для ^{1}H ЯМР) и констант связи *(J)* в Гц. Мультиплетность обозначена следующим образом: «с» для синглета, «д» для дублета, «т» для триплета, «к» для квадруплета и «м» для мультиплета. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters Micromass ZQ или Agilent 6120.

Соединение 2: В перемешиваемый раствор соединения **1** (5,0 г, 25,47 ммоль) в этилформиате (62 мл, 0,76 моль) добавляли метоксид натрия (25 масс. % раствор в MeOH, 43,7 мл, 190,97 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. HCl (6 Н, 31,84 мл, 191,04 ммоль) для доведения pH < 7. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, а затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (250 мл) и воде (25 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (2,6 г, 37,42 ммоль). Смесь нагревали до 55 °C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. После концентрации остаток экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **2** (4,0 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=222 (M+1).

Соединение 3: Раствор соединения **2** (4,0 г, 18,08 ммоль) в ацетоне (90 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали реагентом Джонса до сохранения оранжевого цвета. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли *i*-PrOH, пока реакционная смесь не становилась зеленой. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали смесь водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **3** (3,78 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=220 (M+1).

Соединение 4: Соединение **3** (246 мг, 1,12 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (12 мл). Последовательно добавляли этилэфират бромида магния (738 мг, 2,86 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,597 мл, 3,42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли бензоилхлорид (0,173 мл, 1,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли насыщ. водн. NaH_2PO_4 (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **4** (400 мг, количественный выход) в виде твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=324 (M+1).

Соединение 5 и соединение 6: Реакция A: Соединение **4** (100 мг, 0,31 ммоль) и циклогексилгидразина гидрохлорид (100 мг, 0,66 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 5 ч. Реакция B: Соединение **4** (16 мг, 0,049 ммоль) и циклогексилгидразина гидрохлорид (15 мг, 0,10 ммоль) в EtOH (0,5 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь из реакций A и B объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% EtOAc в гексанах) с получением соединения **5** (50 мг, выход 35%) и соединения **6** (15 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. Соединение **5**: *m/z*=402 (M+1); соединение **6**: *m/z*=402 (M+1).

Соединение 7: Соединение **5** (48 мг, 0,12 ммоль) растворяли в MeOH (1,2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 42 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc, после этого - 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% ацетоном в гексанах) с получением соединения **7** (38 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

T1: Соединение **7** (38 мг, 0,095 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл). Добавляли ДДХ

(24 мг, 0,11 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили CH_2Cl_2 и насыщ. водн. $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу отделяли, а водную фазу три раза экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T1** (15 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (с, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,27 (м, 2H), 3,98 (тт, *J*=3,9, 11,5 Гц, 1H), 2,55 (м, 3H), 2,13 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 1,84 (м, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,26 (м, 3H).

Соединение 8: Соединение **8** (белое твердое вещество, 10 мг, выход 67%) синтезировали из соединения **6** (15 мг, 0,037 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **7**. *m/z*=402 (M+1).

T2: Соединение **8** (10 мг, 0,025 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,25 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,6 мг, 0,013 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T2** (5 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 4,00 (тт, *J*=3,8, 11,4 Гц, 1H), 2,81 (ддд, *J*=2,0, 6,0, 16,0 Гц, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,65 (кд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,24 (м, 3H), 2,00 (м, 5H), 1,79 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,45 (м, 3H), 1,36 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 9: Смесь соединения **4** (100 мг, 0,25 ммоль), (2,2,2-трифторэтил)гидразина (70 масс. % в H_2O, 62 мкл, 0,49 ммоль) и 12 Н водн. HCl (40 мкл, 0,048 ммоль) в EtOH (2,5 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% ацетоном в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **9** (48 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 10: Соединение **10** (белое твердое вещество) синтезировали из соединения **9** (45 мг, 0,11 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения

7. *m/z*=402 (M+1).

T3: Соединение **T3** (светло-желтое твердое вещество, 6 мг, выход 13% из соединения **9**) синтезировали из соединения **10** (все с последнего этапа, ≤ 0,11 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T1**. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 4,84 (дк, *J*=2,2, 7,7 Гц, 2H), 2,84 (ддд, *J*=1,9, 6,0, 16,0 Гц, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,64 (тд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 11 и соединение 12: Реакция A: Соединение **4** (108 мг, 0,33 ммоль) и бензилгидразина дигидрохлорид (130 мг, 0,67 ммоль) в EtOH (2,7 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 4 ч. Реакция B: Соединение **4** (80 мг, 0,25 ммоль) и бензилгидразина дигидрохлорид (97 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь из реакций A и B объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **11** (68 мг, выход 29%) и соединения **12** (65 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. Соединение **11**: *m/z*=410 (M+1); соединение **12**: *m/z*=410 (M+1).

Соединение 13: Соединение **11** (68 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 57 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и 10% водн. NaH_2PO_4. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **13** (65 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1).

T4: Соединение **13** (68 мг, 0,17 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (24 мг, 0,084 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (60 мкл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и при 40 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T4** (35 мг, выход 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,27 (м, 3H), 7,21 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 5,27 (д, *J*=15,6 Гц, 1H), 5,22 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,60 (м, 3H), 2,17 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 14: Соединение **14** (65 мг, количественный выход) синтезировали из соединения **12** (65 мг, 0,16 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза

соединения **13**. *m/z*=410 (M+1).

T5: Соединение **T5** (31 мг, выход 48%) синтезировали из соединения **14** (65 мг, 0,16 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T4**. *m/z*=408 (M+1); 8,05 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,35 (м, 4H), 7,09 (м, 2H), 5,73 (д, *J*=16,8 Гц, 1H), 5,44 (д, *J*=16,8 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,57 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,25 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 15a: Смесь соединения **4** (43 мг, 0,13 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)гидразина (47 мг, 0,27 ммоль) и 12 Н водн. HCl (22 мкл, 0,26 ммоль) в EtOH (1,2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **15a** (37 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 16a: Соединение **15a** (35 мг, 0,076 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 26 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc, после этого - 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **16a** (26 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=464 (M+1).

T6: Соединение **16a** (26 мг, 0,056 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,36 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8 мг, 0,028 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T6** (12 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,88 (ддд, *J*=6,5, 11,4, 16,3 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,5, 13,8 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15b: Соединение **4** (82 мг, 0,25 ммоль) и 4-гидразинилпиридина гидрохлорид (74 мг, 0,51 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% ацетоном в гексанах) с получением соединения **15b** (51

мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=397 (M+1).

Соединение 16b: Соединение **15b** (48 мг, 0,12 ммоль) растворяли в MeOH (1,2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 42 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc, после этого - 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **16b** в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без очистки. *m/z*=397 (M+1).

T7: Соединение **T7** синтезировали из соединения **16b** (56 мг, 0,14 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза **T6**. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 60% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (C18, элюирование 10% - 80% ацетонитрилом в воде) с получением соединения **T7** (10 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=395 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 2,98 (ддд, *J*=1,5, 6,4, 16,4 Гц, 1H), 2,88 (ддд, *J*=6,7, 11,5, 16,3 Гц, 1H), 2,58 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Соединение 15c: Реакция A: Смесь соединения **4** (230 мг, 0,71 ммоль), 4-гидразинилхинолина (191 мг, 1,20 ммоль) и 12 Н водн. HCl (0,12 мкл, 0,26 ммоль) в EtOH (7 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакция B: Смесь соединения **4** (53 мг, 0,16 ммоль), 4-гидразинилхинолина (52 мг, 0,33 ммоль) и 12 Н водн. HCl (27 мкл, 0,32 ммоль) в EtOH (1,6 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 110°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Две реакционные смеси объединяли и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **15c** (38 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 16c: Соединение **16c** синтезировали из соединения **15c** (65 мг, 0,16 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **16b**. *m/z*=447 (M+1).

T8: Соединение **16c** (35 мг, 0.078 ммоль) растворяли в бензоле (0,8 мл). Добавляли ДДХ (21 мг, 0,093 ммоль). Смесь нагревали при рефлюксе в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили CH_2Cl_2 и насыщ. водн. $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу отделяли, а водную фазу три раза экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T8** (30 мг, выход 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (шир. с, 1H), 8,29 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,61 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,43 (м,

2H), 7,37 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 2,53 (тд, *J*=6,8, 13,1 Гц, 1H), 2,35 (дд, *J*=11,7, 13,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=6,1, 13,7 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15d: Соединение **4** (129 мг, 0,40 ммоль) и (2-фторфенил)гидразина гидрохлорид (130 мг, 0,80 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали, а остаток разводили CH_2Cl_2. Смесь промывали 1 Н водн. HCl. Органическую фазу отделяли. Водную фазу дважды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **15d** (155 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 16d: Смесь соединения **15d** (153 мг, 0,37 ммоль) и K_2CO_3 (153 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (3,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ при рефлюксе и охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали МТБЭ и сушили на воздухе с получением соединения **16d** (87 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

T9: Соединение **16d** (85 мг, 0,21 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1,42 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (29 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,58 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (50 мкл, 0,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T9** (59 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=412 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (м, 2H), 7,60 (м, 3H), 7,38 (м, 5H), 2,96 (ддд, *J*=1,7, 6,3, 16,1 Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (шир. т, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,1, 13,8 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Соединение 15e: Смесь соединения **4** (100 мг, 0,309 ммоль), фенилгидразина (61 мкл, 0,618 ммоль) и 10,1 Н водн. HCl (61 мкл, 0,618 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **15e** (130 мг, количественный выход) в виде стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=396 (M+1).

Соединение 16e: Смесь соединения **15e** (125 мг, 0,316 ммоль) и карбоната калия (87

мг, 0,632 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **16e** (69 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=396 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ

T11: Раствор соединения **16e** (63 мг, 0,159 ммоль) в безводном ДМФ (3,0 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (25 мг, 0,087 ммоль) в безводном ДМФ (1,0 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 1 ч добавляли безводный пиридин (0,128 мл, 1,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T11** (33 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=394 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (м, 2H), 7,59 (м, 3H), 7,51 (м, 3H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 2,98 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,2 Гц, 1H), 2,88 (ддд, *J*=6,5, 11,4, 16,1 Гц, 1H), 2,54 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15f: Соединение **15f** (оранжевое стекло, 133 мг, количественный выход) синтезировали из соединения **4** (100 мг, 0,309 ммоль) и 4-хлорфенилгидразина гидрохлорида (111 мг, 0,618 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **15d**. Реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 100 °C в течение 3 ч. Соединение **15f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах). *m/z*=430 и 432 (M+1).

Соединение 16f: Соединение **16f** (оранжевое стекло, 67 мг, выход 52%) синтезировали из соединения **15f** (130 мг, 0,302 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **16e**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 27 ч. Соединение **16f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=430 и 432 (M+1).

T13: Соединение **T13** (желтое твердое вещество, 44 мг, выход 68%) синтезировали из соединения **16f** (65 мг, 0,151 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T11**. **T13** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=428 & 430 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (м, 2H), 7,57 (м, 3H), 7,44 (м, 4H), 7,35 (м, 1H), 2,96 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,2 Гц, 1H), 2,87 (ддд, *J*=6,4, 11,4, 16,2 Гц, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15g: Соединение **15g** (стекло, 139 мг, выход 80%) синтезировали из

соединения **4** (121 мг, 0,374 ммоль) и 3,4-дихлорфенилгидразина гидрохлорида (159 мг, 0,748 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **15d**. Реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 100 °С в течение 3 ч. Соединение **15g** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах). *m/z*=464 и 466 (M+1).

Соединение 16g: Соединение **16g**(стекло, 105 мг, выход 76%) синтезировали из соединения **15g** (138 мг, 0,297 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **16e**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Соединение **16g** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=464 и 466 (M+1).

T10: Соединение **T10** синтезировали из соединения **16g** (104 мг, 0,223 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T11**. Неочищенный продукт очищали путем растирания с MeOH. Полученное твердое вещество растирали при рефлюксе с 50% водн. MeOH. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **T10** (37 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=462 и 464 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (м, 3H), 7,66 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (м, 4H), 2,96 (ддд, *J*=1,5, 6,3, 16,1 Гц, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15h: Соединение **15h** (стекло, 120 мг, выход 95%) синтезировали из соединения **4** (100 мг, 0,309 ммоль) и 4-метилфенилгидразина гидрохлорида (98 мг, 0,618 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **15d**. Реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 100 °С в течение 3 ч. Соединение **15h** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах). *m/z*=410 (M+1).

Соединение 16h: Соединение **16h** (стекло, 94 мг, выход 79%) синтезировали из соединения **15h** (119 мг, 0,290 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **16e**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Соединение **16h** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=410 (M+1).

T12: Соединение **T12** (желтое твердое вещество, 24 мг, выход 26%) синтезировали из соединения **16h** (94 мг, 0,229 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T11**. **T12** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=408 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (м, 7H), 2,96 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,54 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (тд, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,14 (дд, *J*=6,3, 13,8 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 15i: Смесь соединения **4** (100 мг, 0,309 ммоль) м 4-метоксифенилгидразина гидрохлорида (108 мг, 0,618 ммоль) в EtOH (2,0 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе при 100 °С в течение 3 ч, а после этого - при 130 °С в течение

дополнительного 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры остаток разделяли между EtOAc и 1,0 Н водн. HCl. Органическую фазу сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **15i** (40 мг, 30%) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 16i: Соединение **16i** (желтое стекло, 60 мг, выход 61%) синтезировали из соединения **15i** (98 мг, 0,230 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **16e**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Соединение **16i** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=426 (M+1).

T14: Соединение **T14** синтезировали из соединения **16i** (59 мг, 0,138 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T11**. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах), с последующим растиранием с MeOH с получением соединения **T14** (14 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=424 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,33 (м, 1H), 7,06 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,96 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,54 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,14 (дд, *J*=6,4, 13,9 Гц, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 19: В перемешиваемый раствор соединения **17** (Coltart and Danishefsky, 2003, 2,19 г, 9,77 ммоль) в этилформиате (23 мл, 285,95 ммоль) добавляли метоксид натрия (25 масс. % раствор в MeOH, 35 мл, 152,95 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и охлаждали до 0 °C. Добавляли водн. HCl (6 Н, 20 мл, 120 ммоль) для доведения pH < 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали с гидроксиламина гидрохлоридом (910 мг, 13,10 ммоль), EtOH (80 мл) и водой (8 мл). Смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. После концентрации остаток экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах) с получением соединения **18** (453 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=250 (M+1). Из колонки соединение **19** (736 мг, выход 37%) получали в виде бесцветного масла. *m/z*=206 (M+1).

Соединение 20: Соединение **19** (520 мг, 2,53 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл). Последовательно добавляли этилэфират бромида магния (1,60 г, 6,20 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (1,32 мл, 7,56 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли бензоилхлорид (0,382 мл, 3,29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, дефлегмировали в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **20** (560 мг, выход 71%) в виде оранжевого масла. *m/z*=310 (M+1).

Соединение 21a: Смесь соединения **20** (200 мг, 0,65 ммоль), (4-цианофенил)гидразина гидрохлорида (219 мг, 1,29 ммоль) и 12 Н HCl (60 мкл, 0,72 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали, а остаток разводили EtOAc и промывали смесь водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **21a** (110 мг, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=407 (M+1).

Соединение 22a: Соединение **21a** (110 мг, 0,27 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 93 мкл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 65% EtOAc в гексанах) с получением соединения **22a** (55 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=407 (M+1).

T15: Раствор соединения **22a** (55 мг, 0,14 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 ºC в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (19,3 мг, 0,067 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 ºC в течение 1 ч добавляли безводный пиридин (60 мкл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 ºC в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T15** (21 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=405 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (м, 2H), 7,69 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (м, 3H), 2,92 (м, 2H), 2,65 (м, 3H), 1,89 (м, 2H), 1,59 (с, 3H).

Соединение 21b: Смесь соединения **20** (117 мг, 0,38 ммоль), (4-фторфенил)гидразина гидрохлорида (123 мг, 0,76 ммоль) и 12 Н HCl (40 мкл, 0,48 ммоль) в EtOH (2,5 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали, а остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование

0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **21b** (35 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=400 (M+1).

Соединение 22b: Соединение **21b** (35 мг, 0,088 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 30 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc, после этого - 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **22b** (12 мг, выход 34%). *m/z*=400 (M+1).

T16: Раствор соединения **22b** (12 мг, 0,030 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (4,4 мг, 0,015 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). После перемешивания смеси при 0 °C в течение 1 ч добавляли безводный пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T16** (содержит 11% 1,2-эпоксида, 4,9 мг, выход 41%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=398 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (м, 5H), 2,91 (м, 2H), 2,64 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,53 (с, 3H).

Соединения 23a и 24a: Соединение **4** (180 мг, 0,56 ммоль) и *o*-толилгидразина гидрохлорид (180 мг, 1,13 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили МТБЭ. Смесь промывали 1 H водн. HCl, 1 H водн. NaOH и водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **23a** (199 мг, выход 87%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1). Из колонки также получают соединение **24a** (13 мг, выход 6%). *m/z*=410 (M+1).

Соединение 25a: Смесь соединения **23a** (111 мг, 0,27 ммоль) и K_2CO_3 (112 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (2,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ при рефлюксе, охлаждали до комнатной температуры и держали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили на воздухе с получением соединения **25a** (80 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1).

T17: Соединение **25a** (77 мг, 0,19 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (27 мг, 0,094 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

Добавляли пиридин (45 мкл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T17** (48 мг, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ~3/1 смесь атропизомеров. Основной изомер: 7,73 (м, 2H), 7,31-7,51 (м, 7H), 7,22 (с, 1H), 2,86-3,01 (м, 2H), 2,51 (кд, 1H, *J*=6,4, 13,2 Гц), 2,30 (дт, 1H, *J*=1,6, 12,8 Гц), 2,15 (дд, 1H, *J*=6,4, 14,0 Гц), 2,03 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,32 (д, 3H, *J*=6,8 Гц).

Соединение 26a: Соединение **24a** (28 мг, 0,068 ммоль) растворяли в MeOH (0,7 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 31 мкл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл) для доведения pH < 7. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах) с получением соединения **26a** (24 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=410 (M+1).

T18: Соединение **26a** (24 мг, 0,059 ммоль) растворяли в толуоле (0,6 мл). Добавляли ДДХ (15 мг, 0,066 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 2,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили CH_2Cl_2 (10 мл) и насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу отделяли, а водную фазу три раза экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T18** (10,8 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1H), 7,23 (м, 7H), 7,08 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,10 (дд, *J*=6,3, 13,2 Гц, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,81 (кд, *J*=6,6, 12,6 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,34 (дд, *J*=1,2, 6,8 Гц, 3H).

Соединения 23b и 24b: Соединения **23b** и **24b** (131 мг, выход 67%) синтезировали из соединения **4** (129 мг, 0,40 ммоль) и 4-(трифторметокси)фенилгидразина гидрохлорида (100 мг, 0,44 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединений **23a** и **24a**. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением смеси соединений **23b** и **24b**. *m/z*=480 (M+1).

Соединения 25b и 26b: Смесь соединений **23b** и **24b** (129 мг, 0,27 ммоль) и K_2CO_3 (111 мг, 0,80 ммоль) в MeOH (2,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах) с получением соединений **25b** (100 мг, выход 78%) и **26b** (14 мг, выход 11%).

Соединение **25b**: белое твердое вещество; *m/z*=480 (M+1); Соединение **26b**: белое твердое вещество; *m/z*=480 (M+1).

T19: Соединение **T19** синтезировали из соединения **25b** (98 мг, 0,20 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T17**. Неочищенный продукт дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T19** (78 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (м, 4H), 7,36 (м, 1H), 2,97 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,1 Гц, 1H), 2,88 (ддд, *J*=6,4, 11,4, 16,2 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,80 (тдд, *J*=6,3, 12,1, 18,9 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

T20: Соединение **26b** (14 мг, 0,029 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (4,2 мг, 0,015 ммоль) в ДМФ (0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 H водн. HCl (10 мл) и водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T20** (10,1 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,16 (м, 4H), 2,77 (м, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,18 (дт, *J*=2,3, 12,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединения 23c и 24c: Соединения **23c** и **24c** синтезировали из соединения **4** (129 мг, 0,40 ммоль) и бифенил-4-ил-гидразина гидрохлорида (176 мг, 0,80 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединений **23a** и **24a**. Реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе при 100 °C в течение 2 ч, а после этого - при 120°C в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением ~9/1 смеси соединений **23c** и **24c** (97 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. Соединение **23c:** *m/z*=472 (M+1); Соединение **24c:** *m/z*=472 (M+1).

Соединения 25c и 26c: Смесь соединений **23c** и **24c** (95 мг, 0,20 ммоль) и K_2CO_3 (84 мг, 0,61 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах) с получением соединения **25c** (56 мг, выход 59%) и соединения **26c** (10 мг, выход 11%). Соединение **25c**: белое твердое вещество; *m/z*=472 (M+1); Соединение **26c**: белое твердое вещество; *m/z*=472 (M+1).

T21: Соединение **25c** (54 мг, 0,11 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,57 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (16 мг, 0,056 ммоль) в ДМФ (0,57 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

Добавляли пиридин (28 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах). Полученный продукт перекристаллизовывали из EtOAc и гексанов с получением соединения **T21** (34 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (м, 3H), 7,35 (м, 1H), 2,99 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,4 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,9 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

T22: Соединение **26c** (10 мг, 0,021 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,0 мг, 0,010 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 18% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T22** (8,4 мг, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 7,56 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (м, 6H), 7,21 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,20 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,09 (дд, *J*=7,1, 13,7 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединения 23d и 24d: Соединение **4** (200 мг, 0,62 ммоль) и 1-нафтилгидразина гидрохлорид (240 мг, 1,23 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 H водн. HCl (10 мл) и водой (2 × 10 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением смеси соединений **23d** и **24d** (270 мг, выход 98%) в виде розового твердого вещества. Соединения **23d** и **24d**: *m/z*=446 (M+1).

Соединения 25d и 26d: Смесь соединений **23d** и **24d** (270 мг, 0,61 ммоль) и K_2CO_3 (418 мг, 3,02 ммоль) в MeOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **25d** (110 мг, выход 41%) в виде розового твердого вещества. Смешанные фракции объединяли и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **26d** (15 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. Соединение **25d**: *m/z*=446 (M+1); соединение **26d**: *m/z*=446 (M+1).

T23: T23 (белое твердое вещество, 80 мг, выход 73%) синтезировали из соединения

25d (109 мг, 0,25 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T21**. Соединение **T23** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах). *m/z*=444 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, 2:1 смесь атропизомеров) δ [8,28 (д, *J*=8,4 Гц), 8,27 (д, *J*=8,4 Гц); 2:1; 1H], [8,17 (д, *J*=8,4 Гц), 8,14 (д, *J*=8,4 Гц); 2:1; 1H], [8,02 (д, *J*=7,2 Гц), 7,92 (д, *J*=7,3 Гц); 1:2; 1H], 5,70 (м, 5H), 7,44 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), [7,02 (д, *J*=8,5 Гц), 6,99 (д, *J*=8,4 Гц); 1:2; 1H], 6,66 (с, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,67 (тт, *J*=6,8, 13,9 Гц, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), [1,56 (с), 1,10 (с); 2:1; 3H], [1,18 (д, *J*=7,2 Гц), 1,16 (д, *J*=6,8 Гц); 1:2; 3H].

T24: T24 (белое твердое вещество, 9 мг, выход 65%) синтезировали из соединения **26d** (14 мг, 0,31 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T21**. Соединение **T24** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах). *m/z*=444 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,04 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,64 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,2, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,0, 13,7 Гц, 1H), 1,87 (дк, *J*=6,9, 12,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,36 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединения 23e и 24e: Соединения **23e** и **24e** (~6/1 смесь, коричневое твердое вещество, 256 мг, выход 95%) синтезировали из соединения **4** (200 мг, 0,62 ммоль) и 4-изопропилфенилгидразина гидрохлорида (230 мг, 1,18 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединений **23d** и **24d**. Соединения **23e** и **24e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах). Соединение **23e** *m/z*=438 (M+1); соединение **24e**: *m/z*=438 (M+1).

Соединения 25e и 26e: Соединения **23e** и **24e** (256 мг, 0,59 ммоль) растворяли в MeOH (2,9 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 267 мкл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 для доведения pH < 7. Смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% ацетоном в гексанах) с получением соединения **25e** (176 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. Смешанные фракции объединяли и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% ацетоном в гексанах) с получением соединения **26e** (31 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. Соединение **25e**: *m/z*=438 (M+1); соединение **26e**: *m/z*=438 (M+1).

T25: Соединение **25e** (176 мг, 0,40 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (57 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (162 мкл, 2,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл). Добавляли EtOAc (3 мл). Смесь нагревали до рефлюкса, чтобы дать растворителю испариться. Когда объем уменьшался до

~ 1 мл, смесь охлаждали до комнатной температуры и держали в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением соединения **T25** (110 мг, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (м, 6H), 7,34 (м, 1H), 3,05 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,97 (ддд, *J*=1,6, 6,4, 16,1 Гц, 1H), 2,88 (ддд, *J*=6,4, 11,4, 16,1 Гц, 1H), 2,53 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,13 (ддд, *J*=3,3, 5,3, 10,3 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,57 (м, 3H), 1,32 (д, *J*=7,1 Гц, 6H), 1,31 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).

T26: Соединение **26e** (31 мг, 0,071 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (29 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T26** (25 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,17 (м, 6H), 2,89 (гепт, *J*=6,9, 1H), 2,78 (ддд, *J*=1,4, 6,6, 16,4 Гц, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,19 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,22 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединения 23f и 24f: Реакция A: Соединение **4** (100 мг, 0,31 ммоль) и оксан-4-илгидразина дигидрохлорид (117 мг, 0,63 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 2,5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакция B: Соединение **4** (100 мг, 0,31 ммоль) и оксан-4-илгидразина дигидрохлорид (117 мг, 1,13 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Две реакционные смеси объединяли и разделяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **23f** (78 мг, выход 31%) и соединения **24f** (81 мг, выход 32%). Соединение **23f**: белое твердое вещество; *m/z*=404 (M+1); Соединение **24f**: белое твердое вещество; *m/z*=404 (M+1).

Соединение 25f: Соединение **23f** (76 мг, 0,19 ммоль) и K_2CO_3 (78 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc (1 мл) при рефлюксе, после чего охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением соединения **25f** (52 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=404 (M+1).

T27: Соединение **25f** (51 мг, 0,13 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и охлаждали раствор до 0 °С. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль) в ДМФ (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (51 мкл, 0,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°С в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T27** (46 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 4,23 (м, 3H), 3,63 (дт, *J*=2,2, 12,2 Гц, 1H), 3,56 (дт, *J*=2,2, 12,2 Гц, 1H), 2,73 (м, 5H), 2,26 (дт, *J*=1,9, 12,6 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,83 (ддд, *J*=2,2, 4,3, 13,3 Гц, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 26f: Соединение **26f** (белое твердое вещество, 72 мг, выход 91%) синтезировали из соединения **24f** (79 мг, 0,20 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **25f**. Соединение **26f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах). *m/z*=404 (M+1).

T28: Соединение **T28** (белое твердое вещество, 42 мг, выход 53%) синтезировали из соединения **26f** (79 мг, 0,20 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T27**. Соединение **T28** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах). *m/z*=402 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (с, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,27 (м, 2H), 4,21 (тт, *J*=4,2, 11,4 Гц, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,37 (дтд, *J*=2,2, 12,0, 14,1 Гц, 2H), 2,53 (м, 3H), 2,36 (пд, *J*=4,7, 12,0 Гц, 2H), 2,12 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 1,99 (дд, *J*=6,5, 13,6 Гц, 1H), 1,75 (м, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Соединения 27 и 28: Реакция А: Соединение **4** (100 мг, 0,31 ммоль) и 3-гидразинилтетрагидротиофен 1,1-диоксид дигидрохлорид (115 мг, 1,62 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°С в течение 3 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакция В: Соединение **4** (100 мг, 0,31 ммоль) и 3-гидразинилтетрагидротиофен 1,1-диоксид дигидрохлорид (115 мг, 1,62 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°С в течение 5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Две реакционные смеси объединяли и разделяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **27** (94 мг, выход 35%) и соединения **28** (89 мг, выход 33%). Соединение **27**: белое твердое вещество; *m/z*=438 (M+1); Соединение **28**: белое твердое вещество; *m/z*=438 (M+1).

Соединение 29: Смесь соединения **27** (92 мг, 0,21 ммоль) и K_2CO_3 (78 мг, 0,63 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл).

Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **29** (69 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=438 (M+1).

T29: Соединение **29** (69 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,4 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (64 мкл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T29** (34 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCN) δ 8,33 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 5,38 (кд, *J*=6,6, 8,9 Гц, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,19 (дддд, *J*=0,9, 7,0, 7,9, 13,0 Гц, 1H), 2,75 (м, 3H), 2,60 (м, 2H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 30: Смесь соединения **28** (80 мг, 0,18 ммоль) и K_2CO_3 (80 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **30** (65 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=438 (M+1).

T30: Соединение **30** (65 мг, 0,15 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,75 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,077 ммоль) в ДМФ (0,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (60 мкл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T30** (31 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=436 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 5,15 (пент, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,79 (дт, *J*=7,8, 14,0 Гц, 2H), 3,50 (дд, *J*=7,7, 13,5 Гц, 1H), 3,34 (м, 1H), 2,83 (м, 5H), 2,27 (дт, *J*=1,9, 12,6 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 31a: Соединение **4** (200 мг, 0,62 ммоль) и 2-гидразино-5-метилпиридина гидрохлорид (198 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **31a** (215 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=411 (M+1).

Соединение 32a: Соединение **31a** (215 мг, 0,52 ммоль) растворяли в MeOH (2,6 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 239 мкл, 1,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **32a** (187 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=411 (M+1).

T31: Соединение **32a** (187 мг, 0,46 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (65 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (183 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток разводили толуолом и концентрировали для удаления остаточного пиридина. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T31** (145 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=409 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 8,27 (тд, *J*=0,8, 2,5, 1H), 7,94 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,70 (ддд, *J*=0,7, 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 2,93 (ддд, *J*=1,7, 6,0, 16,1 Гц, 1H), 2,83 (ддд, *J*=6,2, 11,5, 16,2, 1H), 2,65 (тд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,21 (дт, *J*=2,1, 12,6 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,35 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 31b: Соединение **4** (200 мг, 0,62 ммоль) и 5-гидразинил-2-метилпиридина гидрохлорид (198 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (20 мл) и промывали водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **31b** (205 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=411 (M+1).

Соединение 32b: Смесь соединения **31b** (205 мг, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (345 мг, 2,50 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **32b** (185 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=411 (M+1).

T32: Соединение **T32** (грязно-белое твердое вещество, 150 мг, выход 82%) синтезировали из соединения **32b** (184 мг, 0,45 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T31**. Соединение **T32** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах). *m/z*=409 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 1:1 смесь атропизомеров) δ [8,69 (с), 8,69 (с); 1:1; 1H], 7,74 (дд, *J*=2,6, 8,2 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 2,96 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,2 Гц, 1H), 2,87 (ддд, *J*=6,4, 11,4, 16,1 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,0, 14,4 Гц, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 33: Соединение **4** (200 мг, 0,62 ммоль) и (3-бромфенил)гидразина гидрохлорид (276 мг, 1,23 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **33** (250 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474 и 476 (M+1).

Соединение 34: Соединение **33** (247 мг, 0,52 ммоль) растворяли в MeOH (2,6 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 240 мкл, 1,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл) для доведения pH < 7 и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **34** (257 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474 и 476 (M+1).

T33: Соединение **34** (157 мг, 0,33 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,8 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (47 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (134 мкл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 H водн. HCl (10 мл) и водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T33** (123 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=472 & 474 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (м, 4H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 2,96 (ддд, *J*=1,5, 6,3, 16,2 Гц, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,5, 13,8 Гц, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

T34: Смесь соединения **T33** (73 мг, 0,15 ммоль), 3-пиридинилбороновой кислоты (29 мг, 0,24 ммоль) и K_3PO_4 (99 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (0,72 мл) и ДМФ (0,36 мл) в колбе продували N_2 в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (9

мг, 0,008 ммоль). Колбу герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (4 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T34** (22 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (дд, *J*=0,8, 2,5 Гц, 1H), 8,66 (дд, *J*=1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,93 (ддд, *J*=1,6, 2,4, 7,9 Гц, 1H), 7,81 (ддд, *J*=1,1, 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,73 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (ддд, *J*=1,1, 2,1, 7,8 Гц, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (ддд, *J*=6,5, 11,4, 16,2 Гц, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,82 (тдд, *J*=6,2, 12,2, 18,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 35: Смесь соединения **34** (50 мг, 0,11 ммоль), фенилбороновой кислоты (19 мг, 0,16 ммоль) и K_3PO_4 (67 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и ДМФ (0,25 мл) в колбе продували N_2 в течение 3 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (6 мг, 0,005 ммоль). Колбу герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение 4,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и 10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл). Органический экстракт отделяли и промывали водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **35** (39 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

T35: Соединение **35** (39 мг, 0,083 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,4 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (12 мг, 0,041 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 H водн. HCl (10 мл) и водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T35** (28 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 1H), 7,73 (м, 3H), 7,64 (м, 4H), 7,45 (м, 7H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,4, 13,7 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 36: Соединение **4** (1,00 г, 3,09 ммоль) и (4-бромфенил)гидразина гидрохлорид (1,38 г, 6,17 ммоль) в EtOH (17 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (80 мл) и промывали 1 H водн. HCl (2 × 30 мл) и водой (30 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **36** (1,367 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. Соединение **36** содержит 11% региоизомера пиразола по данным ВЭЖХ. *m/z*=474/476 (M+1).

Соединение 37: Соединение **36** (1,365 г, 2,88 ммоль) растворяли в MeOH (14 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 1,32 мл, 5,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали 10% водн. NaH_2PO_4 (50 мл) для доведения pH < 7 и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **37** (1,120 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474/476 (M+1).

Соединение 38a: Смесь соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (40 мг, 0,29 ммоль), K_3PO_4 (121 мг, 0,57 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (11 мг, 0,010 ммоль) в колбе продували N_2. 1,4-диоксан (1 мл) и ДМФ (0,5 мл) дегазировали N_2 и добавляли в колбу. Колбу наполняли N_2 и герметично закрывали. Смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (10 мл) и 10% водн. NaH_2PO_4 (6 мл). Смесь фильтровали через подушку из целита® и элюировали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **38a** (78 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T36: Соединение **38a** (78 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (64 мкл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 H водн. HCl (10 мл) и водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T36** (57 мг, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,68 (дд, *J*=1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,97 (тд, *J*=2,1, 8,0 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,43 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,0, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,2, 14,0 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38b: Соединение **38b** (белое твердое вещество, 66 мг, выход 74%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 3-пиридинилбороновой кислоты (35 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Соединение **38b** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40%

ацетоном в гексанах). *m/z*=473 (M+1).

T37: Соединение **38b** (66 мг, 0,14 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли пиридин (56 мкл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (4 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T37** (52 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,93 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,68 (дд, *J*=1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,97 (тд, *J*=2,1, 8,0 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,43 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,0, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,2, 14,0 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38c: Соединение **38c** (белое твердое вещество, 58 мг, выход 62%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (40 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Соединение **38c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 25% EtOAc в CH_2Cl_2). *m/z*=491 (M+1).

T38: Соединение **T38** (белое твердое вещество, 49 мг, выход 85%) синтезировали из соединения **38c** (58 мг, 0,12 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T38** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах). *m/z*=489 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,61 s, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38d: Соединение **38d** (светло-желтое твердое вещество, 65 мг, выход 72%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 4-пиридинилбороновой кислоты (35 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. Соединение **38d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах). *m/z*=473 (M+1).

T39: Соединение **38d** (65 мг, 0,14 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (55 мкл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (4 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 55% ацетоном в гексанах) с получением частично очищенного продукта.

Продукт растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и EtOAc (2 мл). Смесь нагревали до рефлюкса, чтобы дать растворителю испариться. Когда объем уменьшался до ~ 0,5 мл, смесь охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOAc, и сушили в вакууме с получением соединения **T39** (40 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (м, 2H), 7,86 (м, 2H), 7,73 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 2,99 (ддд, *J*=1,6, 6,3, 16,2 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,8, 13,3 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38e: Соединение **38e** (белое твердое вещество, 73 мг, выход 79%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и (3-фторфенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,29 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3,5 ч. Соединение **38e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах). *m/z*=490 (M+1).

Соединение T40: Соединение **T40** (белое твердое вещество, 57 мг, выход 79%) синтезировали из соединения **38e** (72 мг, 0,15 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T40** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,41 (м, 6H), 7,12 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38f: Соединение **38f** (белое твердое вещество, 79 мг, выход 86%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и *n*-толилбороновой кислоты (39 мг, 0,29 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Реакционную смесь нагревали при 90 °C в течение 3,5 ч. Соединение **38f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=486 (M+1).

Соединение T41: Соединение **T41** (белое твердое вещество, 59 мг, выход 76%) синтезировали из соединения **38f** (78 мг, 0,16 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T41** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах), *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,56 (м, 4H), 7,42 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38g: Соединение **38g** (белое твердое вещество, 78 мг, выход 82%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 4-гидроксиметилфенилбороновой кислоты (43 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3,5 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **38g**. Продукт растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и EtOAc (2 мл). Смесь нагревали до рефлюкса, чтобы дать растворителю

испариться. Когда объем уменьшался до ~ 0,5 мл, смесь охлаждали до комнатной температуры и держали в течение 2 ч. Осажденное вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением соединения **38g**. *m/z*=502 (M+1).

Соединение T42: Соединение **T42** (белое твердое вещество, 24 мг, выход 31%) синтезировали из соединения **38g** (78 мг, 0,16 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T42** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в CH_2Cl_2). *m/z*=500 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 4,79 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,99 (ддд, *J*=1,6, 6,5, 16,6 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,82 (тт, *J*=6,3, 12,6 Гц, 1H), 1,74 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38h: Соединение **38h** (белое твердое вещество, 67 мг, выход 70%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 2-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (43 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Соединение **38h** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 90% EtOAc в гексанах). *m/z*=502 (M+1).

Соединение T43: Соединение **T43** (грязно-белое твердое вещество, 56 мг, выход 84%) синтезировали из соединения **38h** (67 мг, 0,13 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T43** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах). *m/z*=500 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (м, 2H), 7,62 (м, 3H), 7,57 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (м, 4H), 7,36 (м, 2H), 4,65 (д, *J*=4,6 Гц, 2H), 3,01 (ддд, *J*=1,5, 6,7, 16,5 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,91 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38i: Соединение **38i** (белое твердое вещество, 82 мг, выход 89%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и *o*-толилбороновой кислоты (39 мг, 0,29 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Соединение **38i** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 25% ацетоном в гексанах). *m/z*=486 (M+1).

Соединение T44: Соединение **T44** (грязно-белое твердое вещество, 48 мг, выход 59%) синтезировали из соединения **38i** (82 мг, 0,17 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T36**. Соединение **T44** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 7,32 (м, 5H), 3,00 (ддд, *J*=1,3, 6,2, 16,1 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,30 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,5, 13,9 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38j: Соединение **38j** (белое твердое вещество, 62 мг, выход 65%) синтезировали из соединения **37** (90 мг, 0,19 ммоль) и 3-гидроксиметилфенилбороновой кислоты (43 мг, 0,28 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**.

Соединение **38j** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах). *m/z*=502 (M+1).

T45: Соединение **38j** (62 мг, 0,12 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль) в ДМФ (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (50 мкл, 0,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 Н водн. HCl и водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T45** (52 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=500 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,58 (м, 3H), 7,50 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,35 (м, 1H), 4,81 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,99 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,79 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38k: Соединение **38k** (белое полутвердое вещество, 51 мг, выход 75%) синтезировали из соединения **37** (64 мг, 0,13 ммоль) и (4-метоксифенил)бороновой кислоты (31 мг, 0,20 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Соединение **38k** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=502 (M+1).

T46: Соединение **T46** (грязно-белое твердое вещество, 39 мг, выход 76%) синтезировали из соединения **38k** (51 мг, 0,10 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T45**. Соединение **T46** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах). *m/z*=500 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,5, 13,9 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 38l: Соединение **38l** (белое твердое вещество, 27 мг, выход 78%) синтезировали из соединения **37** (32 мг, 0,067 ммоль) и (4-(диметиламино)фенил)бороновой кислоты (17 мг, 0,10 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **38a**. Соединение **38l** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% ацетоном в гексанах). *m/z*=515 (M+1).

T47: Соединение **38l** (26 мг, 0,051 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,25 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (7,2 мг, 0,025 ммоль) в ДМФ (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (20 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали 1 Н водн. NaOH (10 мл), водой (3 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T47** (6 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=513 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (м, 5H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,83 (м, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,98 (дд, *J*=5,6, 16,0 Гц, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 39: Перемешиваемый раствор пиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 4,02 ммоль) и пентафторфенола (815 мг, 4,43 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере N_2 обрабатывали *N, N'*-дициклогексилкарбодиимидом (914 мг, 4,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Осажденную мочевину удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **39** (880 мг, выход 69%) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось после отстаивания. *m/z*=291 (M+1).

Соединение 40: В перемешиваемую суспензию соединения **3** (200 мг, 0,912 ммоль) и эфирата бромида магния (588 мг, 2,28 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) по каплям добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,45 мл, 2,58 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин и по каплям добавляли раствор **39** (396 мг, 1,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщ. водн. KH_2PO_4 (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **40** (145 мг, выход 49%) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=326 (M+1).

Соединение 41: Смесь соединения **40** (145 мг, 0,445 ммоль), бифенил-4-ил гидразина гидрохлорида (196 мг, 0,897 ммоль) и EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc. Смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **41** (142 мг, выход 67%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 42: Раствор **41** (138 мг, 0,291 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (80 мг, 0,582 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **42** (113 мг, выход 82%) в виде желтого стекла. *m/z*=474 (M+1).

T48: Раствор **42** (112 мг, 0,236 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (37 мг, 0,129 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,19 мл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 3% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в CH_2Cl_2), и после этого снова очищали, используя третий этап колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах), с получением соединения **T48** (74 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,71 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J*=1,4, 5,4 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,3, 18,0 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 17,3 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,8, 14,0 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 43: Смесь **40** (200 мг, 0,614 ммоль), (4-бромфенил)гидразина гидрохлорида (274 мг, 1,23 ммоль) и EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100 °C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc. Смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **43** (261 мг, выход 89%) в виде желтого стекла. *m/z*=476 и 478 (M+1).

Соединение 44: Раствор **43** (257 мг, 0,539 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали карбонатом калия (149 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **44** (205 мг, выход 80%) в виде белого стекла. *m/z*=476 и 478 (M+1).

Соединение 45a (T185): Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли **44** (204 мг, 0,428 ммоль), трехосновным фосфатом калия (272 мг, 1,28 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (25 мг, 0,021 ммоль), 5-фторпиридин-3-бороновой кислотой (91 мг, 0,642 ммоль), безводным 1,4-диоксаном (2 мл) и безводным ДМФ (1 мл). Смесь продували N_2. Сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 90°C

в течение 21 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **45a** (149 мг, выход 71%). К соединению **45a** примешивали трифенилфосфиноксид и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (м, 1H), 8,75 (шир. с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 7,92 (дд, *J*=1,4, 5,4 Гц, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 3,54 (дд, *J*=5,7, 13,5 Гц, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,93 (ддд, *J*=6,7, 12,0, 17,7 Гц, 1H), 2,53 (кд, *J*=6,4, 12,8 Гц, 1H), 1,98 (м, 5H), 1,59 (с, 3H), 1,26 (м, 3H).

T49: Раствор **45a** (148 мг, 0,300 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (47 мг, 0,165 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,24 мл, 2,97 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который растворяли в минимальном количестве 1,4-диоксана и держали при 5°C в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **T49** (38 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,77 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,71 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, *J*=1,5, 5,4 Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 18,1 Гц, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,2, 12,6, 18,7 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 45b: Соединение **44** (200 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (270 мг, 1,27 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (25 мг, 0,021 ммоль) и пиримидин-5-илбороновую кислоту (80 мг, 0,65 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **45b** (150 мг, выход 75%) в виде твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

T50: Раствор соединения **45b** (150 мг, 0,32 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (47 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водой и солевым раствором.

Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением **T50** (90 мг, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,31 (д, *J*=0,7 Гц, 1H), 9,23 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 9,07 (м, 2H), 8,71 (дд, *J*=0,7, 5,3 Гц, 1H), 7,93 (тд, *J*=1,1, 5,4 Гц, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 18,0 Гц, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 45c: Соединение **45c** (твердое вещество, 110 мг, выход 55%) синтезировали из соединения **44** (200 мг, 0,42 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (80 мг, 0,65 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **45b**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. Соединение **45c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах). *m/z*=475 (M+1).

T51: Раствор соединения **45c** (110 мг, 0,23 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением **T51** (75 мг, выход 68%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,94 (дд, *J*=0,8, 2,5 Гц, 1H), 8,71 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,69 (м, 1H), 7,98 (ддд, *J*=1,7, 2,4, 7,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=1,5, 5,4 Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (ддд, *J*=0,8, 4,8, 7,9 Гц, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,9, 17,6 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 18,0 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,9, 14,0 Гц, 1H), 1,83 (тт, *J*=6,4, 12,7 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 46: Соединение **4** (82 мг, 0,62 ммоль) и 4-гидразинилбензойной кислоты гидрохлорид (232 мг, 1,23 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (20 мл) и промывали водой (2 × 15 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0% - 100% ацетона в гексанах) с получением соединения **46** (82 мг, выход 30%) и соединения **47** (192 мг, выход 66%). Соединение **46**: светло-желтое твердое вещество; *m/z*=440 (M+1); Соединение **47**: светло-желтое твердое вещество; *m/z*=468 (M+1).

Соединение 48: Соединение **47** (80 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeOH (1,8 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 104 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли

10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0% - 100% ацетона в гексанах) с получением соединения **48** (49 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=440 (M+1).

T52: Соединение **T52** (коричневое твердое вещество, 41 мг, выход 85%) синтезировали из соединения **48** (48 мг, 0,11 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T45**. Соединение **T52** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в гексанах). *m/z*=438 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 2,99 (дд, *J*=5,6, 16,6 Гц, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,6, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 49: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **40** (100 мг, 0,307 ммоль), 4-бром-2-фторфенилгидразина гидрохлоридом (148 мг, 0,614 ммоль) и EtOH (3 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 21 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **49** (161 мг, количественный выход) в виде желтого стекла. *m/z*=494/496 (M+1).

Соединение 50: Смесь **49** (155 мг, 0,313 ммоль) и карбоната калия (87 мг, 0,626 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **50** (103 мг, выход 66%) в виде белого стекла. *m/z*=494/496 (M+1).

Соединение 51: Смесь соединения **50** (102 мг, 0,206 ммоль), трехосновного фосфата калия (131 мг, 0,618 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (12 мг, 0,0103 ммоль) и пиридин-3-бороновой кислоты (38 мг, 0,309 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) и безводном ДМФ (1 мл) продували N_2. Реакционный сосуд герметично закрывали и облучали смесь в микроволновом устройстве Biotage при 90°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 60% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **51** (69,5 мг, выход 68%) в виде белого стекла. *m/z*=493 (M+1).

T53: Раствор **51** (69 мг, 0,140 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,077 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли

безводный пиридин (0,11 мл, 1,36 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T53** (52 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,94 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,72 (м, 2H), 7,97 (тд, *J*=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J*=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,47 (дд, *J*=4,8, 7,9 Гц, 1H), 3,43 (дд, *J*=5,8, 17,5 Гц, 1H), 2,98 (ддд, *J*=6,8, 11,8, 18,0 Гц, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (т, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,8, 13,8 Гц, 1H), 1,81 (кд, *J*=6,0, 12,5 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 52: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **44** (0,51 г, 1,07 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,41 г, 1,61 ммоль) и ацетата калия (0,32 г, 3,26 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) дегазировали и обрабатывали [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладием (II) (78 мг, 0,11 ммоль). Смесь дегазировали, герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **52** (0,41 г, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=524 (M+1).

Соединение 53a: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **52** (0,30 г, 0,57 ммоль), 4-бром-2-(фторметил)пиридина (0,11 г, 0,58 ммоль) и K_3PO_4 (0,36 г, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и ДМФ (1,2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (66 мг, 0,057 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **53a** (0,17 г, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=507 (M+1).

T54: В перемешиваемый раствор соединения **53a** (0,17 г, 0,34 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (47 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,27 мл, 3,34 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T54** (90 мг, выход 53%) в виде светло-желтого

твердого вещества. *m/z*=505 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,71 (м, 2H), 7,93 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,55 (дд, *J*=1,8, 5,1 Гц, 1H), 5,60 (д, *J*=46,8 Гц, 2H), 3,42 (дд, *J*=5,9, 17,6 Гц, 1H), 3,00 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 18,1 Гц, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=7,2, 14,2 Гц, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,4, 13,2, 19,3 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 53b: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **52** (0,22 г, 0,42 ммоль), (4-бромпиридин-2-ил)метанола (59 мг, 0,31 ммоль) и K_3PO_4 (0,20 г, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (36 мг, 0,031 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили 10% MeOH в $CHCl_3$ (25 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **53b** (0,10 г, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

T55: В перемешиваемый раствор соединения **53b** (0,10 г, 0,20 ммоль) в дегазированном ДМФ (3 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (31 мг, 0,11 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,16 мл, 1,98 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и 10% MeOH в $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T55** (26 мг, выход 26%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,71 (м, 2H), 7,93 (дд, *J*=1,5, 5,3 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,51 (дд, *J*=1,7, 5,2 Гц, 1H), 4,89 (шир. с, 2H), 3,64 (шир. с, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,7, 17,7 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 18,1 Гц, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,9, 13,8 Гц, 1H), 1,84 (ддд, *J*=6,4, 12,6, 19,8 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 54: Соединение **40** (1,31 г, 4,05 ммоль) и 5-бром-2-гидразинилпиридина гидрохлорид (1,52 г, 6,77 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 100 °C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **54** (1,4 г, выход 73%) в виде твердого вещества. *m/z*=477/479 (M+1).

Соединение 55: Соединение **54** (1,4 г, 2,93 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли K_2CO_3 (2,05 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **55** (1,29 г, выход 92%) в виде твердого вещества. *m/z*=477/479 (M+1).

Соединение 56a: Соединение **55** (260 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и 4-фторфенилбороновую кислоту (115 мг, 0,82 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 ºC в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **56a** (265 мг, выход 98%) в виде твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

T56: Соединение **56a** (265 мг, 0,54 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (95 мг, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T56** (30 мг, выход 11%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,77 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,67 (дд, *J*=0,8, 2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,15 (дд, *J*=0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J*=2,4, 8,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 3,41 (дд, *J*=5,6, 17,6 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=6,6, 11,9, 17,9 Гц, 1H), 2,68 (тд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,84 (м, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 56b: Соединение **55** (250 мг, 0,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (115 мг, 0,94 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин и перемешивали при 90 ºC в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **56b** (170 мг, выход 68%) в виде твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

T57: Соединение **56b** (170 мг, 0,36 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (60 мг, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили

водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T57** (60 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,94 (дд, *J*=0,8, 2,5 Гц, 1H), 8,78 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,72 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,23 (дд, *J*=0,8, 8,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, *J*=2,4, 8,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, *J*=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,99 (ддд, *J*=1,6, 2,4, 7,9 Гц, 1H), 7,48 (ддд, *J*=0,9, 4,8, 7,8 Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,97 (ддд, *J*=6,6, 11,9, 17,3 Гц, 1H), 2,70 (кд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,22 (дт, *J*=2,1, 12,6 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,6, 13,7 Гц, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,85 (кт, *J*=5,8, 12,7 Гц, 1H), 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 56c: Соединение **55** (250 мг, 0,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и 3-фторфенилбороновую кислоту (115 мг, 0,82 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 ºC в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **56c** (126 мг, выход 49%) в виде твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

T58: Соединение **56c** (125 мг, 0,25 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (41 мг, 0,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T58** (80 мг, выход 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,78 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,71 (дд, *J*=0,8, 2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,18 (дд, *J*=0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,12 (дд, *J*=2,4, 8,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,5, 5,3 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,37 (тд, *J*=2,1, 9,6 Гц, 1H), 7,16 (ддт, *J*=1,1, 2,6, 8,2 Гц, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,5, 17,6 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=6,6, 11,9, 17,9 Гц, 1H), 2,68 (тд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,22 (тд, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,84 (кд, *J*=5,9, 13,0 Гц, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 56d: Соединение **55** (260 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и фенилбороновую кислоту (100 мг, 0,82 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 ºC в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением

соединения **56d** (250 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. *m/z*=475 (M+1).

T59: Соединение **56d** (250 мг, 0,53 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (90 мг, 0,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T59** (27 мг, выход 11%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,77 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,72 (т, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,15 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 8,07 (дд, *J*=1,5, 5,3 Гц, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,5, 17,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=6,6, 12,0, 18,0 Гц, 1H), 2,69 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 56e: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **55** (0,20 г, 0,42 ммоль), 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (0,13 г, 0,86 ммоль) и K_3PO_4 (0,27 г, 1,27 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (48 мг, 0,042 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали до 90 °C в течение 6 ч, после чего - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **56e** (0,14 г, выход 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

T60: В перемешиваемый раствор соединения **56e** (0,14 г, 0,28 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,23 мл, 2,84 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и 5% MeOH в $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$). Полученный продукт растирали с Et_2O. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **T60** (34 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,93 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,87 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,45 (дд, *J*=2,5, 8,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (тд, *J*=1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,51 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,31 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,62 (т, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,29 (м, 1H), 2,04 (дд, *J*=6,5, 13,3 Гц, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,80 (дк, *J*=5,7, 12,7 Гц, 1H), 1,23 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

T61: В перемешиваемый раствор соединения **T60** (30 мг, 0,059 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при −78 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор диэтиламиносеры трифторида (14 мг, 0,087 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч холодный раствор вливали в холодный насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T61** (12 мг, выход 40%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,78 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,73 (дд, *J*=1,3, 2,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 8,07 (дд, *J*=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,57 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J*=1,6, 7,7 Гц, 1H), 5,50 (д, *J*=47,6 Гц, 2H), 3,42 (дд, *J*=5,5, 17,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=6,6, 11,9, 18,0 Гц, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,22 (дт, *J*=2,1, 12,6 Гц, 1H), 2,14 (дд, *J*=6,5, 13,6 Гц, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,84 (м, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 57: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **55** (0,25 г, 0,52 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (0,23 г, 1,55 ммоль), K_3PO_4 (0,33 г, 1,55 ммоль) и RuPhos (24 мг, 0,051 ммоль) в толуоле (3,2 мл) и воде (0,8 мл). Добавляли ацетат палладия (II) (6 мг, 0,027 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 95 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 5% MeOH в $CHCl_3$ (25 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **57** (82 мг, выход 36%) в виде светло-синего твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

T62: В перемешиваемый раствор соединения **57** (82 мг, 0,19 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (30 мг, 0,10 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,15 мл, 1,85 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T62** (52 мг, выход 63%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=437 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,74 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, *J*=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J*=2,5, 8,5 Гц, 1H), 3,39 (дд, *J*=5,8, 17,6 Гц, 1H), 2,94 (ддд, *J*=6,6, 12,0, 18,0 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,84 (м, 1H), 1,35 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,14 (м, 2H), 0,83 (м, 2H).

Соединение 58: Соединение **40** (0,25 г, 0,77 ммоль) и 2-гидразинил-5-

(трифторметил)пиридин (275 мг, 1,55 ммоль) и 4 Н HCl в 1,4-диоксане (0,4 мл) в EtOH (2 мл) нагревали при 100 °С в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **58** (350 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

Соединение 59: Соединение **58** (0,34 г, 0,73 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (0,5 г, 3,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **59** (175 мг, выход 51%) в виде твердого вещества. *m/z*=467 (M+1).

T63: Соединение **59** (175 мг, 0,37 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (58 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Смесь перемешивали при 60°С в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T63** (150 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,80 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, *J*=2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=1,5, 5,3 Гц, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,95 (ддд, *J*=6,6, 12,0, 18,1 Гц, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,21 (дт, *J*=2,1, 12,5 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 61: Смесь соединения **40** (55 мг, 0,169 ммоль) и 5-гидразино-2-фенилпиридина гидрохлорида (75 мг, 0,338 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 100°С в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **61** (64 мг, выход 80%) в виде желтого стекла. *m/z*=475 (M+1).

Соединение 62: Смесь **61** (63 мг, 0,132 ммоль) и карбоната калия (36 мг, 0,265 ммоль) в MeOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с MeOH с получением соединения **62**

(35 мг, выход 56%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=475 (M+1).

T64: Раствор **62**(35 мг, 0,074 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (11,5 мг, 0,040 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли безводный пиридин (0,06 мл, 0,742 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с MeOH с получением соединения **T64** (21 мг, выход 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,24 (с, 1H), 8,86 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,73 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,11 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,54 (м, 4H), 3,42 (дд, *J*=5,9, 17,6 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=6,8, 11,6, 17,9 Гц, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,27 (т, *J*=12,8 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,8, 14,1 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 64: Раствор соединения **63** (4,31 г, 18,08 ммоль) в этилформиате (50 мл, 0,61 моль) и бензоле (50 мл) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % MeOH, 17 мл, 91 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (100 мл) и Et_2O (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **64** (4,69 г, выход 97%) в виде светло-розового твердого вещества. *m/z*=267 (M+1, 100%).

Соединения 65 и 66: Раствор соединения **64** (0,66 г, 2,48 ммоль) и уксусной кислоты (1,4 мл, 24,4 ммоль) в EtOH (25 мл) дегазировали и охлаждали до 0 °C. Добавляли бифенил-4-илгидразин (0,55 г, 2,99 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **65** (0,49 г, выход 47%) и соединения **66** (0,46 г, выход 45%). Соединение **65**: оранжево-желтое твердое вещество; *m/z*=415 (M+1). Соединение **66**: желтое твердое вещество; *m/z*=415 (M+1).

Соединение 67: В перемешиваемую суспензию соединения **66** (1,31 г, 3,16 ммоль) и карбоната натрия (1,67g, 15,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) по каплям добавляли раствор брома (1,5 г, 9,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при −10 °C в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 4 ч холодную реакционную смесь гасили, по каплям добавляя насыщ. водн. тиосульфат натрия (50 мл). Ледяную баню убирали. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего концентрировали. Остаток экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **67** (1,32 г, выход 85%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. *m/z*=493 и 495 (M+1).

Соединение 68a: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **67** (0,25 г, 0,51 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,14 г, 1,00 ммоль) и фосфата калия (0,32 г, 1,51 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл) дегазировали и обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (58 мг, 0,050 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали смесь при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/5/5 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **68a** (0,22 г, выход 85%) в виде желтого масла. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 69a: Раствор соединения **68a** (0,22 г, 0,43 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69a** (0,22 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 70a: Раствор соединения **69a** (0,22 г, ≤ 0,43 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,40 мл, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70a** (0,17 г, выход 80%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 71a: Раствор соединения **70a** (0,17 г, 0,34 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,50 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (35 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71a** (0,17 г, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 72a: Смесь соединения **71a** (0,17 г, ≤ 0,34 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,74 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **72a** (0,10 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=490

(M+1).

T65: В перемешиваемый раствор соединения **72a** (93 мг, 0,19 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (30 мг, 0,10 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,15 мл, 1,86 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T65** (48 мг, выход 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,66 (м, 3H), 7,57 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,3, 13,9 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68b: Соединение **68b** (желтое клейкое твердое вещество, 0,20 г, выход 78%) синтезировали из соединения **67** (0,25 г, 0,51 ммоль) и 2-фторфенилбороновой кислоты (0,14 г, 1,00 ммоль), используя ту же процедуру, что и для соединения **68a**. Соединение **68b** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах). *m/z*=509 (M+1).

Соединение 69b: Раствор соединения **69b** (0,20 г, 0,39 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69b** (0,17 г, выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 70b: Раствор соединения **69b** (0,17 г, 0,37 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,34 мл, 1,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70b** (0,17 г, выход 94%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 71b: Раствор соединения **70b** (0,17 г, 0,34 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,50 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (35 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71b** (0,16 г, выход 94%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 72b: Смесь соединения **71b** (0,16 г, 0,33 ммоль) и карбоната калия (0,23 г, 1,66 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72b** (0,15 г, выход 94%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T66: В перемешиваемый раствор соединения **72b** (0,15 г, 0,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,25 мл, 3,10 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T66** (87 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,59 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68c: Соединение **68c** (желтое твердое вещество, 0,18 г, выход 72%) синтезировали из соединения **67** (0,25 г, 0,51 ммоль) и пиридин-4-бороновой кислоты (0,12 г, 0,98 ммоль), используя ту же процедуру, что и для соединения **68a**. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение **68c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 100% EtOAc в гексанах). *m/z*=492 (M+1).

Соединение 69c: Раствор соединения **68c** (0,18 г, 0,37 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,3 мл, 3,9 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69c** (0,19 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 70c: Раствор соединения **69c** (0,19 г, ≤ 0,37 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,35 мл, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70c** (0,16 г, выход 91%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 71c: Раствор соединения **70c** (0,16 г, 0,34 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,50 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (35 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (10 мл)

перемешивали при 60 °С в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **71c** (90 мг, выход 56%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 72c: Смесь соединения **71c** (90 мг, 0,19 ммоль) и карбоната калия (0,13 г, 0,94 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72c** (70 мг, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

T67: В перемешиваемый раствор соединения **72c** (70 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,12 мл, 1,48 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T67** (40 мг, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (шир. с, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,67 (м, 5H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=6,5, 13,7 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68d: Соединение **68d** (светло-желтое твердое вещество, 0,19 г, выход 76%) синтезировали из соединения **67** (0,25 г, 0,51 ммоль) и пиридин-3-бороновой кислоты (0,13 г, 1,06 ммоль), используя ту же процедуру, что и для соединения **68a**. Реакционную смесь нагревали при 110°С в течение 16 ч. Соединение **68d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах). *m/z*=492 (M+1).

Соединение 69d: Раствор соединения **68d** (0,19 г, 0,39 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,3 мл, 3,9 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69d** (0,23 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 70d: Раствор соединения **69d** (0,23 г, ≤ 0,39 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,37 мл, 1,97 ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70d** (0,17 г, выход 92%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 71d: Раствор соединения **70d** (0,17 г, 0,36 ммоль), уксусной кислоты (0,21 мл, 3,67 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (38 мг, 0,55 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71d** (0,15 г, выход 88%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 72d: Смесь соединения **71d** (0,15 г, 0,32 ммоль) и карбоната калия (0,22 г, 1,59 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **72d** (99 мг, выход 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

T68: В перемешиваемый раствор соединения **72d** (99 мг, 0,21 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (33 мг, 0,12 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,17 мл, 2,11 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T68** (57 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,08 (тд, *J*=1,9, 8,0 Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,35 (дд, *J*=4,5, 7,8 Гц, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,19 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68e: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **67** (0,21 г, 0,42 ммоль), 4-метилфенилбороновой кислоты (0,11 г, 0,81 ммоль) и фосфата калия (0,27 г, 1,27 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) и ДМФ (1,3 мл) дегазировали и обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (59 мг, 0,051 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали смесь при 100 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили

$MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **68e** (0,13 г, выход 61%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 69e: Раствор соединения **68e** (0,13 г, 0,26 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69e** (0,11 г, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 70e: Раствор соединения **69e** (0,11 г, 0,24 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,22 мл, 1,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70e** (0,15 г, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 71e: Раствор соединения **70e** (0,15 г, ≤ 0,24 ммоль), уксусной кислоты (0,14 мл, 2,44 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (25 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71e** (0,12 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 72e: Смесь соединения **71e** (0,12 г, ≤ 0,24 ммоль) и карбоната калия (0,17 г, 1,23 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72e** (0,11 г, выход 94%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

T69: В перемешиваемый раствор соединения **72e** (0,11 г, 0,23 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (32 мг, 0,11 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,19 мл, 2,35 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T69** (40 мг, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (м, 4H),

7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,23 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68f: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **67** (0,30 г, 0,61 ммоль), пиримидин-5-бороновой кислоты (0,15 г, 1,21 ммоль) и фосфата калия (0,39 г, 1,84 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (2 мл) дегазировали и обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (70 мг, 0,060 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали смесь при 100 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **68f** (0,11 г, выход 37%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 69f: Раствор соединения **68f** (0,11 г, 0,22 ммоль) и 3 H водн. HCl (0,75 мл, 2,25 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69f** (94 мг, выход 94%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=449 (M+1).

Соединение 70f: Раствор соединения **69f** (94 мг, 0,21 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,20 мл, 1,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70f** (96 мг, выход 96%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 71f: Раствор соединения **70f** (96 мг, 0,20 ммоль), уксусной кислоты (0,15 мл, 2,62 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (21 мг, 0,30 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71f** (86 мг, выход 90%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 72f: Смесь соединения **71f** (86 мг, 0,18 ммоль) и карбоната калия (0,13 г, 0,94 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72f** (77 мг, выход 90%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

T70: В перемешиваемый раствор соединения **72f** (77 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T70** (35 мг, выход 46%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,19 (с, 1H), 9,12 (с, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,21 (дд, *J*=6,3, 14,0 Гц, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68g: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **67** (0,25 г, 0,51 ммоль), 3-изопропилфенилбороновой кислоты (0,17 г, 1,04 ммоль) и фосфата калия (0,32 г, 1,51 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (2 мл) дегазировали и обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (59 мг, 0,051 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали смесь при 100 °С в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 Н водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **68g** (0,10 г, выход 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=533 (M+1).

Соединение 69g: Раствор соединения **68g** (0,10 г, 0,19 ммоль) и 3 Н водн. HCl (0,60 мл, 1,80 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 48 ч. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69g** (90 мг, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 70g: Раствор соединения **69g** (90 мг, 0,18 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,17 мл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70g** (90 мг, выход 95%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=517 (M+1).

Соединение 71g: Раствор соединения **70g** (90 мг, 0,17 ммоль), уксусной кислоты

(0,10 мл, 1,75 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (18 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71g** (89 мг, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 72g: Смесь соединения **71g** (89 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (0,12 г, 0,87 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили MgSO4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72g** (91 мг, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

T71: В перемешиваемый раствор соединения **72g** (91 мг, ≤ 0,17 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (24 мг, 0,084 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,14 мл, 1,73 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T71** (54 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=512 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,60 (м, 3H), 7,51 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,35 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,95 (м, 3H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,2, 13,8 Гц, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц 6H).

Соединение 68h: Соединение **68h** (светло-желтое твердое вещество, 0,15 г, выход 67%) синтезировали из соединения **67** (0,22 г, 0,44 ммоль), 2-метилфенилбороновой кислоты (0,12 г, 0,88 ммоль), используя ту же процедуру, что и для соединения **68g**. Соединение **68h** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны). *m/z*=505 (M+1).

Соединение 69h: Раствор соединения **68h** (0,15 г, 0,30 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69h** (0,15 г, количественный выход) в виде темно-желтого масла. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 70h: Раствор соединения **69h** (0,15 г, ≤ 0,30 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,28 мл, 1,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после

чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70h** (0,15 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 71h: Раствор соединения **70h** (0,15 г, ≤ 0,30 ммоль), уксусной кислоты (0,17 мл, 2,97 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (31 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили MgSO4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71h** (0,15 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. m/z=486 (M+1).

Соединение 72h: Смесь соединения **11h** (0,15 г, ≤ 0,30 ммоль) и карбоната калия (0,21 г, 1,52 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72h** (0,14 г, выход 96%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

T72: В перемешиваемый раствор соединения **72h** (0,14 г, 0,29 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (43 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T72** (91 мг, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 2,59 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 68i: Соединение **68i** (светло-желтое твердое вещество, 0,28 г, выход 78%) синтезировали из соединения **67** (0,34 г, 0,69 ммоль), 4-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (0,21 г, 1,38 ммоль), используя ту же процедуру, что и для соединения **68g**. Соединение **68i** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах). *m/z*=521 (M+1).

Соединение 69i: Раствор соединения **68i** (0,28 г, 0,54 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,8 мл, 5,4 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **69i** (0,27 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 70i: Раствор соединения **69i** (0,27 г, ≤ 0,54 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,53 мл, 2,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **70i** (0,28 г, количественный выход) в виде рыже-оранжевого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 71i: Раствор соединения **70i** (0,28 г, ≤ 0,54 ммоль), уксусной кислоты (0,33 мл, 5,76 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0,10 г, 1,44 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **71i** (0,29 г, количественный выход) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=502 (M+1).

Соединение 72i: Смесь соединения **71i** (70 мг, 0,14 ммоль) и карбоната калия (0,10 г, 0,72 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **72i** (59 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=502 (M+1).

T73: В перемешиваемый раствор соединения **72i** (59 мг, 0,12 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (21 мг, 0,073 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T73** (25 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=500 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,75 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,58 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,50 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,43 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 2,98 (дд, *J*=5,9, 16,4 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,1, 13,7 Гц, 1H), 1,83 (тт, *J*=6,2, 12,6 Гц, 1H), 1,69 (шир. с, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 73: В перемешиваемый раствор соединения **71i** (0,28 г, 0,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор диэтиламиносеры трифторида (0,11 г, 0,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Через 30 мин холодную реакционную смесь

вливали в насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **73** (0,13 г, выход 46%) в виде светлого желто-белого твердого вещества. *m/z*=504 (M+1, 100%).

Соединение 74: Смесь соединения **73** (0,16 г, 0,32 ммоль) и карбоната калия (0,22 г, 1,59 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **74** (82 мг, выход 51%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=504 (M+1).

T74: В перемешиваемый раствор соединения **74** (79 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (25 мг, 0,087 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T74** (37 мг, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=502 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (м, 4H), 7,67 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,44 (м, 3H), 5,41 (д, J_{F-H}=47,8 Гц, 2H), 2,94 (м, 2H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,3, 13,8 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 75: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **67** (0,50 г, 1,01 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (0,45 г, 3,04 ммоль), фосфата калия (0,64 г, 3,01 ммоль) и RuPhos (47 мг, 0,10 ммоль) в смеси толуол:вода (10:1, 10 мл). Добавляли ацетат палладия (II) (11 мг, 0,049 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 125 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **75** (0,16 г, выход 35%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 76: Раствор соединения **75** (0,14 г, 0,31 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. раствором NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **76** (0,16 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=411 (M+1).

Соединение 77: Раствор соединения **76** (0,16 г, ≤ 0,31 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,30 мл, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **77** (0,14 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 78: Раствор соединения **78** (0,14 г, ≤ 0,31 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,50 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (43 мг, 0,62 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **78** (0,13 г, выход 96%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=436 (M+1).

Соединение 79: Смесь соединения **78** (0,13 г, 0,30 ммоль) и карбоната калия (0,22 г, 1,59 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **79** (0,13 г, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=436 (M+1).

T75: В перемешиваемый раствор соединения **79** (0,13 г, 0,30 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T75** (57 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=434 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (м, 4H), 7,41 (м, 1H), 2,80 (ддд, *J*=1,3, 6,3, 16,1 Гц, 1H), 2,62 (ддд, *J*=6,7, 11,7, 16,1 Гц, 1H), 2,52 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,18 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,10 (дд, *J*=6,8, 13,8 Гц, 1H), 1,76 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,90 (м, 4H).

Соединение 80: В герметично закрываемой колбе смесь соединения **67** (0,46 г, 0,93 ммоль), 1-циклогексен-1-ил-бороновой кислоты сложного пинаколового эфира (0,39 г, 1,87 ммоль) и фосфата калия (0,59 г, 2,78 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) дегазировали и обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (0,11 г, 0,095 ммоль). Смесь снова

дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали смесь при 100 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах) с получением соединения **80** (0,16 г, выход 35%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 81: Раствор соединения **80** (0,16 г, 0,32 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,1 мл, 3,3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. раствором NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **81** (0,14 г, выход 96%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=451 (M+1).

Соединение 82: Смесь соединения **81** (0,14 г, 0,31 ммоль) и 10% палладия на углероде (50 мг) в EtOAc (20 мл) гидрогенизировали (баллонное давление) при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали с получением соединения **82** (0,16 г, количественный выход) в виде светло-желтого масла. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 83: Раствор соединения **82** (0,16 г, ≤ 0,31 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,29 мл, 1,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **83** (0,15 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 84: Раствор соединения **83** (0,15 г, ≤ 0,31 ммоль), уксусной кислоты (0,18 мл, 3,14 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (33 мг, 0,47 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **84** (0,13 г, выход 88%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 85: Смесь соединения **84** (0,13 г, 0,27 ммоль) и карбоната калия (0,19 г, 1,37 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **85** (0,12 г, выход 92%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

T76: В перемешиваемый раствор соединения **85** (0,12 г, 0,25 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-

дибром-5,5-диметилгидантоина (36 мг, 0,13 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,20 мл, 2,47 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T76** (73 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,49 (м, 4H), 7,41 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,58 (м, 2H), 2,19 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J*=6,5, 13,7 Гц, 1H), 1,65 (м, 10H), 1,57 (с, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,30 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 86: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **67** (130 мг, 0,263 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (20,8 мг, 0,0263 ммоль), XPhos (25 мг, 0,052 ммоль), морфолином (0,034 мл, 0,390 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (75,8 мг, 0,789 ммоль) и 1,4-диоксаном (3 мл). Сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 120°C с перемешиванием в течение 22 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита®, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **86** (75 мг, выход 57%) в виде грязно-белого аморфного твердого вещества. *m/z*=500 (M+1).

Соединение 87: Раствор соединения **86** (147 мг, 0,294 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,98 мл, 2,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Добавляли дополнительное количество 3,0 Н водн. HCl (0,49 мл, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **87** (147 мг, количественный выход) в виде стекла. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 88: Смесь соединения **87** (134 мг, 0,294 ммоль) в этилформиате (10 мл, 0,12 моль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,54 мл, 2,92 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0 °C. Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,55 мл, 3,30 ммоль) для доведения pH до ~ 2. Добавляли EtOH (25 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (30,6 мг, 0,441 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **88** (42 мг, выход 30%) в виде желтого стекла. *m/z*=481 (M+1).

Соединение 89: Смесь **88** (42 мг, 0,0873 ммоль) и карбоната калия (24 мг, 0,174 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч.

Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **89** (15 мг, выход 36%) в виде белого стекла. *m/z*=481 (M+1).

T77: Раствор соединения **89** (14 мг, 0,029 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (4,5 мг, 0,016 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,024 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T77** (6 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=479 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,48 (м, 4H), 7,41 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,23 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,72 (дд, *J*=4,8, 12,6 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,20 (т, *J*=10,1 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J*=5,3, 11,0 Гц, 1H), 1,76 (кд, *J*=5,0, 10,0 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Соединение 90a: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **67** (200 мг, 0,405 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 мг, 0,040 ммоль), XPhos (38 мг, 0,080 ммоль), циклобутиламином (0,052 мл, 0,609 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (116 мг, 1,21 ммоль) и 1,4-диоксаном (3 мл). Сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 120°C с перемешиванием в течение 23 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита®, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **90a** (207 мг, количественный выход) в виде оранжевого стекла. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 91a: Раствор **90a** (207 мг, ≤ 0,427 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,43 мл, 4,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **91a** (151 мг, выход 80%) в виде стекла. *m/z*=440 (M+1).

Соединение 92a: Смесь соединения **91a** (150 мг, 0,341 ммоль) в этилформиате (15 мл, 0,18 моль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,32 мл, 1,73 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **92a** (113 мг, выход 67%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 93a: Раствор **92a** (112 мг, 0,226 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали 6,0 H водн. HCl (0,38 мл, 2,28 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (23 мг, 0,331 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **93a** (83 мг, выход 79%) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 94a: Смесь соединения **93a** (82 мг, 0,176 ммоль) и карбоната калия (49 мг, 0,355 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **94a** (61 мг, выход 75%) в виде стекла. *m/z*=465 (M+1).

T78: Раствор соединения **94a** (60 мг, 0,129 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,070 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,104 мл, 1,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 80% МТБЭ в гексанах) с получением соединения **T78** (28 мг, выход 47%) в виде желтого стекла. *m/z*=463 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (м, 2H), 7,63 (м, 3H), 7,48 (м, 4H), 7,40 (м, 1H), 4,18 (пент, *J*=7,8 Гц, 1H), 2,47 (м, 4H), 2,12 (м, 2H), 1,69 (м, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 90b: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **67** (200 мг, 0,405 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 мг, 0,040 ммоль), XPhos (38 мг, 0,080 ммоль), метиламина гидрохлоридом (41 мг, 0,608 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (183 мг, 1,90 ммоль) и 1,4-диоксаном (3 мл). Сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 120°C с перемешиванием в течение 21 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита®, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **90b** (119 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=444 (M+1).

Соединение 91b: Раствор соединения **90b** (140 мг, 0,315 ммоль) в ТГФ (10 мл)

обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,05 мл, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **91b** (126 мг, количественный выход) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=400 (M+1).

Соединение 92b: Смесь соединения **91b** (125 мг, 0,312 ммоль) в этилформиате (15 мл, 0,18 моль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,29 мл, 1,56 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **92b** (126 мг, выход 86%) в виде желтого стекла. *m/z*=456 (M+1).

Соединение 93b: Раствор соединения **92b** (125 мг, 0,274 ммоль) в EtOH (6 мл) обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (0,45 мл, 2,70 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (28 мг, 0,403 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 17 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **93b** (109 мг, выход 94%) в виде желтого стекла. *m/z*=425 (M+1).

Соединение 94b: Смесь **93b** (108 мг, 0,254 ммоль) и карбоната калия (70 мг, 0,508 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% - 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **94b** (74 мг, выход 69%) в виде белого стекла. *m/z*=425 (M+1).

T79: Раствор соединения **94b** (73 мг, 0,172 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (27 мг, 0,098 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,139 мл, 1,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование МТБЭ) с получением соединения **T79** (41 мг, выход 56%) в виде желтого стекла. *m/z*=423 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (м, 2H), 7,63 (м, 3H), 7,49 (м, 4H), 7,40 (м, 1H), 3,33 (шир. с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,47 (м, 3H), 2,16 (дт, *J*=2,1, 12,6 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 95: Раствор соединения **93a** (77 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали 37% водн. Раствором формалина (0,067 мл, 0,90 ммоль) и муравьиной кислоты (88%, 0,021 мл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **95** (31 мг, выход 39%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=479 (M+1).

Соединение 96: Смесь **95** (30 мг, 0,063 ммоль) и карбоната калия (17 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **96** (18 мг, выход 60%) в виде стекла. *m/z*=479 (M+1).

T80: Раствор **96** (18 мг, 0,038 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (5,9 мг, 0,021 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,030 мл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование МТБЭ) с получением соединения **T80** (11 мг, выход 61%) в виде желтого стекла. *m/z*=477 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 7,48 (м, 4H), 7,41 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,51 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,13 (м, 5H), 1,68 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,28 (м, 2H).

Соединение 97: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **67** (500 мг, 1,01 ммоль), 2-три-*n*-бутилстаннилпиридином (559 мг, 1,52 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (80 мг, 0,10 ммоль), XPhos (96 мг, 0,20 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (291 мг, 3,02 ммоль) и 1,4-диоксаном (10 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 23 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **97** (184 мг, выход 37%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=492 (M+1).

Соединение 98: Раствор соединения **97** (199 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток

разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали с небольшим количеством EtOAc. Нерастворимое твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали с получением частично очищенного соединения **98** (64 мг, выход 35%) и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 99: Смесь соединения **98** (63 мг, 0,14 ммоль) в этилформиате (5 мл, 61 ммоль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,26 мл, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0 °C. Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,26 мл, 1,56 ммоль) для доведения pH до ~ 2. Добавляли EtOH (15 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (15 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2,5 ч и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **99** (67 мг, количественный выход), которое использовали без дополнительной очистки. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 100: Смесь **99** (67 мг, ≤ 0,14 ммоль) и карбоната калия (39 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **100** (17 мг, выход 25%) в виде белого стекла. *m/z*=473 (M+1).

T81: Раствор соединения **100** (16 мг, 0,034 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (5,3 мг, 0,019 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,027 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T81** (11 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (тд, *J*=1,4, 4,9 Гц, 1H), 7,96 (тд, *J*=1,1, 8,0 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,68 (м, 4H), 7,59 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,21 (ддд, *J*=1,2, 4,9, 7,5 Гц 1H), 3,36 (дд, *J*=5,9, 17,2 Гц, 1H), 2,97 (ддд, *J*=6,8, 11,8, 17,8 Гц, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 101: В раствор соединения **3** (1 г, 4,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл)

последовательно добавляли этилэфират бромида магния (2,96 г, 11,46 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (1,8 г, 13,93 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и обрабатывали 2-фторбензоилхлоридом (0,9 г, 5,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **101** (675 мг, выход 43%) в виде твердого вещества. *m/z*=342 (M+1).

Соединение 102: Соединение **101** (0,78 г, 2,28 ммоль) и HCl-соли 4-бром-фенилгидразина (1,2 г, 5,37 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 120 °C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **102** (845 мг, выход 75%) в виде твердого вещества. *m/z*=492/494 (M+1).

Соединение 103: Соединение **102** (0,25 г, 0,51 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (0,35 г, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **103** (225 мг, выход 90%) в виде твердого вещества. *m/z*=492/494 (M+1).

Соединение 104a: Соединение **103** (240 мг, 0,49 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (320 мг, 1,51 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и пиридин-5-илбороновую кислоту (95 мг, 0,77 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 ºC в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **104a** (110 мг, выход 46%) в виде твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

T82: Соединение **104a** (110 мг, 0,22 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (37 мг, 0,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T82** (30 мг, выход 27%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 7,82 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (дт, *J*=1,9, 7,5 Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,58 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 104b (T186): Соединение **103** (200 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_2CO_3 (170 мг, 1,23 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 0,041 ммоль) и 6-метилпиридазин-4-илбороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (125 мг, 0,57 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **104b** (150 мг, выход 73%) в виде твердого вещества. *m/z*=506 (M+1).

T83: Соединение **104b** (150 мг, 0,30 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (47 мг, 0,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T83** (68 мг, выход 46%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=504 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,37 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,74 (м, 2H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 104c: Соединение **103** (250 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_2CO_3 (205 мг, 1,49 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 мг, 0,068 ммоль) и пиридин-4-илбороновую кислоту (95 мг, 0,77 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **104c** (105 мг, выход 42%) в виде твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

T84: Соединение **104c** (105 мг, 0,21 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (35 мг, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T84** (44 мг, выход 42%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (м, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,66 (м, 3H), 7,58 (м, 3H), 7,37 (дддд, *J*=1,9, 5,2, 7,2, 8,2 Гц, 1H), 7,20 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,15 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 105: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **103** (225 мг, 0,456 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (36 мг, 0,045 ммоль), XPhos (43 мг, 0,090 ммоль), морфолином (0,059 мл, 0,67 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (131 мг, 1,36 ммоль) и 1,4-диоксаном (4 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 120°C с перемешиванием в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **105** (139 мг, выход 61%) в виде белого стекла. *m/z*=499 (M+1).

T85: Раствор **105** (138 мг, 0,277 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) в атмосфере азота обрабатывали ДДХ (81 мг, 0,358 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Растворитель удаляли *в вакууме*, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T85** (30 мг, выход 22%) в виде коричнево-белого твердого вещества. *m/z*=497 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (с, 1H), 7,59 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,37 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 3,90 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 2,70 (м, 2H), 2,54 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 107a: Смесь соединения **101** (150 мг, 0,44 ммоль), соединения **106a** (166 мг, 0,88 ммоль) и 12 Н водн. HCl (73 мкл, 0,88 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **107a** (64 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

Соединение 108a: Смесь соединения **107a** (60 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,2 мл) обрабатывали карбонатом калия (25 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разводили EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **108a** (59 мг, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=495 (M+1).

T86: Раствор соединения **108a** (59 мг, 0,12 ммоль) в безводном ДМФ (0,8 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (17 мг,

0,059 ммоль) в безводном ДМФ (0,4 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли безводный пиридин (29 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T86** (40 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (с, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,57 (м, 4H), 7,44 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,2 Гц, 1H), 7,25 (дт, *J*=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,20 (ддд, *J*=1,1, 8,3, 10,5 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,68 (м, 3H), 2,30 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,81 (м, 1H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 107b: Соединение **107a** (оранжевое твердое вещество, 65 мг, выход 30%) синтезировали из соединения **101** (150 мг, 0,44 ммоль) и соединения **106b** (168 мг, 0,88 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **107a**. Соединение **107b** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% EtOAc в гексанах). *m/z*=497 (M+1).

Соединение 108b: Соединение **108b** (оранжевое твердое вещество, 59 мг, выход 98%) синтезировали из соединения **107b** (60 мг, 0,12 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **108a**. После обработки неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=497 (M+1).

T87: Соединение **T87** (белое твердое вещество, 25 мг, 42%) синтезировали из соединения **108b** (59 мг, 0,12 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (17 мг, 0,059 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T86**. Соединение **T87** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=495 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,54 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,64 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,37 (м, 6H), 7,19 (м, 1H), 2,67 (м, 3H), 2,34 (дт, *J*=2,0, 12,5 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,71 (дк, *J*=5,4, 12,6 Гц, 1H), 1,39 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 107c: Смесь соединения **101** (150 мг, 0,44 ммоль), соединения **106c** (154 мг, 0,66 ммоль) и 12 H водн. HCl (73 мкл, 0,88 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **107c** (94 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=539 (M+1).

Соединение 108c: Соединение **108c** (бледно-желтое твердое вещество, 85 мг, выход 94%) синтезировали из соединения **107c** (90 мг, 0,17 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **108a**. После обработки неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=539 (M+1).

T88: Соединение **T88** (бледно-желтое твердое вещество, 60 мг, 71%) синтезировали

из соединения **108c** (85 мг, 0,16 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **T86**. Соединение **T88** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=537 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,94 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,47 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,29 (дт, *J*=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, *J*=1,1, 8,3, 10,5 Гц, 1H), 2,68 (м, 3H), 2,30 (дт, *J*=1,9, 12,6 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,72 (дк, *J*=5,3, 12,2 Гц, 1H), 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 107d: Смесь соединения **101** (55 мг, 0,16 ммоль), соединения **106d** (48 мг, 0,24 ммоль) и 12 Н водн. HCl (20 мкл, 0,24 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением соединения **107d** (40 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 108d: Смесь соединения **107d** (40 мг, 0,079 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали карбонатом калия (16 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разводили EtOAc. Смесь промывали 1 Н водн. HCl. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **108d** (31 мг, выход 78%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

T89: Раствор соединения **108d** (30 мг, 0,059 ммоль) в безводном ДМФ (0,6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8,5 мг, 0,030 ммоль) в безводном ДМФ (0,4 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли безводный пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T89** (17 мг, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *m/z*=503 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,63 (дт, *J*=1,7, 7,4 Гц, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 2,67 (м, 3H), 2,30 (дт, *J*=1,9, 12,6 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,70 (дк, *J*=5,5, 12,5 Гц, 1H), 1,38 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 107e: Смесь соединения **101** (100 мг, 0,29 ммоль), соединения **106e** (71 мг, 0,44 ммоль) и 12 Н водн. HCl (50 мкл, 0,60 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **107e** (45 мг, выход 33%) в виде грязно-

белого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 108e: Смесь соединения **107e** (40 мг, 0,096 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали карбонатом калия (20 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разводили EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **108e** (42 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

T90: Раствор соединения **108e** (42 мг, 0,090 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (12,8 мг, 0,045 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли безводный пиридин (22 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T90** (10 мг, выход 24%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,57 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,21 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (м, 2H), 2,63 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,79 (м, 1H), 1,34 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 107f: Соединение **107f** (белое твердое вещество, 100 мг, выход 75%) синтезировали из соединения **101** (100 мг, 0,29 ммоль) и соединения **106f** (65 мг, 0,44 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **107e**. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Соединение **107f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах). *m/z*=454 (M+1).

Соединение 108f: Смесь соединения **107f** (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2,2 мл) обрабатывали карбонатом калия (45 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разводили EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **108f** (100 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=454 (M+1).

T91: Раствор соединения **108f** (100 мг, 0,22 ммоль) в безводном ДМФ (1,2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31 мг, 0,11 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли безводный пиридин (54 мкл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с

получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T91** (30 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,96 (шир. с, 1H), 9,64 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,61 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,21 (ддд, *J*=1,1, 8,3, 10,5 Гц, 1H), 2,69 (м, 3H), 2,30 (дт, *J*=1,9, 12,6 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J*=5,6, 13,5 Гц, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,73 (дк, *J*=5,7, 12,4 Гц, 1H), 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 107g: Соединение **107g** (желтое твердое вещество, 93 мг, выход 67%) синтезировали из соединения **101** (100 мг, 0,29 ммоль) и соединения **106g** (72 мг, 0,44 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **107e**. Соединение **107g** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 15% EtOAc в гексанах). *m/z*=471 (M+1).

Соединение 108g: Смесь соединения **107g** (60 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали карбонатом калия (35 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разводили EtOAc. Смесь промывали 1 H водн. HCl. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **108g** (55 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1).

T92: Раствор соединения **108g** (55 мг, 0,12 ммоль) в безводном ДМФ (0,6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (17 мг, 0,059 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч, после чего добавляли безводный пиридин (28 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 1 H водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T92** (30 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=469 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,41 (с, 1H), 7,90 (ддд, *J*=0,6, 1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,84 (ддд, *J*=0,6, 1,3, 7,9 Гц, 1H), 7,65 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,29 (дд, *J*=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J*=1,0, 8,3, 10,5 Гц, 1H), 2,68 (м, 3H), 2,32 (дт, *J*=1,9, 12,5 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,89 (с, 3H), 1,71 (дк, *J*=5,5, 12,4 Гц, 1H), 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 109: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **103** (0,52 г, 1,06 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,40 г, 1,58 ммоль) и ацетата калия (0,32 г, 3,26 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл). Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) хлорид (78 мг, 0,11 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и насыщ. водн. NaCl (50 мл).

Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **109** (0,29 г, выход 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=540 (M+1).

Соединение 110: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **109** (0,29 г, 0,54 ммоль), 4-хлорпиримидина (77 мг, 0,67 ммоль) и фосфата калия (0,34 г, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и ДМФ (1,2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (62 мг, 0,054 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **110** (0,16 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

T93: В перемешиваемый раствор соединения **110** (0,16 г, 0,33 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (46 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,26 мл, 3,22 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$). Полученный примесный продукт растирали с EtOAc. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением **T93** (29 мг, выход 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,87 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,35 (м, 2H), 7,83 (дд, *J*=1,5, 5,4 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,38 (дддд, *J*=1,9, 5,2, 7,1, 8,3 Гц, 1H), 7,18 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 111: Соединение **101** (0,18 г, 0,53 ммоль) и 4-цианофенилгидразина гидрохлорид (220 мг, 1,30 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали при 120 °C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **111** (180 мг, выход 78%) в виде твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 112: Соединение **111** (172 мг, 0,39 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли гидроксиламин (50% в воде, 85 мг, 1,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, после чего концентрировали с получением

соединения **112** (180 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 113: Соединение **112** (0,18 г, 0,38 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли диметилацетамида диметилацеталь (0,2 г, 1,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **113** (120 мг, выход 63%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 114: Соединение **113** (0,12 г, 0,24 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли K_2CO_3 (0,17 г, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **114** (85 мг, выход 71%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

T94: Соединение **114** (85 мг, 0,17 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (30 мг, 0,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T94** (50 мг, выход 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 115: Соединение **111** (0,56 г, 1,28 ммоль) смешивали в 50% водн. H_2SO_4 (10 мл) и нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °C, разводили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ (твердое вещество) до pH 5. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **115** (0,57 г, выход 98%). *m/z*=458 (M+1).

Соединение 116: Соединение **115** (0,56 г, 1,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли оксалилхлорид (0,8 г, 6,30 ммоль) и 1 каплю ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали с получением кислого хлорида. Кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор добавляли в раствор *N*-гидроксиацетамидина (145 мг, 1,96 ммоль) и Et_3N (1 г, 9,90 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в

гексанах) с получением соединения **116** (0,4 г, выход 64%) в виде твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 117: Соединение **116** (0,4 г, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (50 масс. % в EtOAc, 1,5 г, 2,36 ммоль). Смесь нагревали при 90 ºС в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **117** (0,26 г, выход 67%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 118: Соединение **117** (0,26 г, 0,53 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (365 мг, 2,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **118** (0,25 г, выход 96%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

T95: Соединение **118** (0,25 г, 0,50 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (3 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли бром (81 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T95** (0,17 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,57 (дт, *J*=1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (дддд, *J*=1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,15 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 119: Смесь соединения **63** (0,8 г, 3,36 ммоль), диэтилоксалата (5 г, 34,21 ммоль) и гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,55 г, 13,75 ммоль) в ТГФ (25 мл) нагревали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **119** (0,78 г, выход 69%) в виде масла. *m/z* 339 (M+1).

Соединение 120: Соединение **119** (365 мг, 1,08 ммоль) и бифенил-4-илгидразина гидрохлорид (0,3 г, 1,36 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 120 °C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 75 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт

концентрировали. Остаток смешивали с ТГФ (5 мл) и 3 Н водн. HCl (3 мл, 9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **120** (0,32 г, выход 67%) в виде масла. *m/z*=443 (M+1).

Соединение 121: Соединение **120** (0,31 г, 0,70 ммоль) растворяли в этилформиате (10 мл, 0,12 моль). Добавляли метоксид натрия (30 масс. % в MeOH, 1,27 г, 7,05 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь нейтрализовали водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (70 мг, 1,01 ммоль) и 12 Н водн. HCl (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **121** (125 мг, выход 38%) в виде твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 122: Смесь соединения **121** (125 мг, 0,27 ммоль) и 50% водн. H_2SO_4 (3 мл) нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °C, разводили водой (10 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ (твердое вещество) до pH 5. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **122** (0,12 г, количественный выход). *m/z*=440 (M+1).

Соединение 123: Соединение **122** (0,12 г, 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли оксалилхлорид (175 мг, 1,38 ммоль) и 1 каплю ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали с получением кислого хлорида. Кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор добавляли в раствор *N*-гидроксиацетамидина (30 мг, 0,40 ммоль) и Et_3N (250 мг, 2,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **123** (75 мг, выход 55%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 124: Соединение **123** (72 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (50 масс. % в EtOAc, 0,25 г, 0,39 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **124** (40

мг, выход 56%) в виде твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 125: Соединение **124** (80 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (115 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **125** (80 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. *m/z*=478 (M+1).

T96: Раствор соединения **125** (80 мг, 0,17 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (26 мг, 0,091 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением **T96** (45 мг, выход 56%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 3,24 (дд, *J*=6,0, 18,0 Гц, 1H), 2,90 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 17,9 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=7,0, 14,1 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 126: Смесь соединения **4** (200 мг, 0,62 ммоль), 5-бром-2-гидразинилпиридина (232 мг, 1,23 ммоль) и 6 Н водн. HCl (0,21 мл, 1,26 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 120°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (20 мл) и промывали водой (2 × 15 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **126** (264 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 127: Соединение **126** (164 мг, 0,35 ммоль) растворяли в MeOH (3,4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 масс. % в метаноле, 0,15 мл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали 10% водн. NaH_2PO_4 (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **127** (159 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 128: Смесь соединения **127** (47 мг, 0,099 ммоль), фенилбороновой кислоты (18 мг, 0,15 ммоль), K_3PO_4 (63 мг, 0,30 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (6 мг, 0,0052 ммоль) в колбе продували N_2. 1,4-

диоксан (0,5 мл) и ДМФ (0,25 мл) дегазировали N_2 и добавляли в колбу. Колбу наполняли N_2 и герметично закрывали. Смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **128** (34 мг, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

T97: Соединение **128** (33 мг, 0,070 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,6 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (28 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (3 × 10 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Добавляли толуол (10 мл) и концентрировали смесь для удаления остаточного пиридина. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T97** (20 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,10 (дд, *J*=2,5, 8,6 Гц, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,47 (м, 6H), 2,94 (дд, *J*=5,8, 16,0 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,69 (кд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,25 (дт, *J*=2,0, 12,5 Гц, 1H), 2,12 (дд, *J*=6,1, 13,7 Гц, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,82 (тдд, *J*=6,0, 12,6, 18,7 Гц, 1H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 130: Смесь соединения **40** (120 мг, 0,37 ммоль), соединения **129** (91 мг, 0,55 ммоль) и 12 Н водн. HCl (0,05 мл, 0,60 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **130** (70 мг, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 131: Соединение **130** (70 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали K_2CO_3 (43 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **131** (63 мг, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=455 (M+1).

T98: Соединение **131** (63 мг, 0,14 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (20 мг, 0,069 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и

промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T98** (26 мг, выход 41%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=453 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,30 (с, 1H), 9,27 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,83 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J*=1,5, 5,3 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,52 (ддд, *J*=1,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,44 (дт, *J*=1,2, 7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,2, 17,6 Гц, 1H), 2,92 (ддд, *J*=6,3, 12,0, 17,9 Гц, 1H), 2,72 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=1,7, 12,5 Гц, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,1, 13,9 Гц, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,77 (дк, *J*=5,6, 12,8 Гц, 1H), 1,40 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 133: В перемешиваемую суспензию соединения **3** (2,45 г, 11,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли эфират бромида магния (7,21 г, 27,92 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (8,12 мл, 46,42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, частями добавляли никотиноилхлорид гидрохлорид **132** (2,58 г, 14,52 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре, после чего промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **133** (2,10 г, выход 58%). *m/z*=325 (M+1).

Соединение 134: Смесь соединения **133** (100 мг, 0,31 ммоль), соединения **129** (76 мг, 0,46 ммоль) и 12 Н водн. HCl (0,051 мл, 0,62 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **134** (90 мг, выход 64%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=454 (M+1).

Соединение 135: Соединение **134** (90 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали K_2CO_3 (55 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **135** (57 мг, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=454 (M+1).

T99: Соединение **135** (57 мг, 0,13 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали 1 Н водн. HCl и водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T99** (19 мг, выход

33%) в виде бледно-розового твердого вещества. *m/z*=452 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,37 (с, 1H), 9,02 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,67 (дд, *J*=1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,13 (тд, *J*=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,51 (ддд, *J*=1,3, 7,3, 8,2 Гц, 1H), 7,43 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,72 (тд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, *J*=1,7, 12,4 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,78 (тдд, *J*=6,4, 13,2, 19,5 Гц, 1H), 1,40 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 136: Раствор соединения **67** (847 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (50 мл) обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (2,86 мл, 17,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **136** (862 мг, количественный выход) в виде вязкого масла и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=449/451 (M+1).

Соединение 137: Раствор соединения **136** (862 мг, ≤ 1,72 ммоль) в этилформиате (120 мл, 1,49 моль) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 3,53 мл, 19,06 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **137** (753 мг, выход 92%) в виде стекла. *m/z*=477/479 (M+1).

Соединение 138: Раствор соединения **137** (753 мг, 1,58 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (2,61 мл, 15,66 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (164 мг, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере азота в течение 22 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **138** (706 мг, выход 94%) в виде светло-коричневого вязкого масла, которое постепенно затвердевало после отстаивания. Соединение **138** использовали без дополнительной очистки. *m/z*=474/476 (M+1).

Соединение 139: Раствор соединения **138** (706 мг, 1,49 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (411 мг, 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **139** (380 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474/476 (M+1).

Соединение 140: Раствор соединения **139** (150 мг, 0,316 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (49,6 мг, 0,173 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1

ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,25 мл, 3,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **140** (133 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=472/474 (M+1).

T100: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **140** (133 мг, 0,281 ммоль), анилином (0,038 мл, 0,421 ммоль), *t*-BuXPhosPd-G3 (22,3 мг, 0,028 ммоль), XPhos (26,7 мг, 0,056 ммоль), *трет*-бутоксидом натрия (81 мг, 0,843 ммоль) и 1,4-диоксаном (4 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 120°C с перемешиванием в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T100** в виде оранжевого стекла (33 мг, выход 24%). *m/z*=485 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (м, 2H), 7,66 (м, 3H), 7,55 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,25 (д, *J*=0,7 Гц, 2H), 7,24 (с, 2H), 6,87 (м, 1H), 5,66 (шир. с, 1H), 2,54 (м, 3H), 2,22 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (дд, *J*=6,5, 13,9 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 141: В раствор соединения **3** (600 мг, 2,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) последовательно добавляли эфират бромида магния (1,77 г, 6,85 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (1,99 г, 11,42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 мин и частями добавляли изоникотиноилхлорид гидрохлорид (633 мг, 3,56 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 22 ч реакционную смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4, водой и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **141** (428 мг, выход 48%). *m/z*=325 (M+1).

Соединение 142: Смесь соединения **141** (428 мг, 1,32 ммоль), (4-бромфенил)гидразина гидрохлорида (590 мг, 2,64 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **142** (465 мг, выход 74%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 143: Раствор соединения **142** (459 мг, 0,965 ммоль) в MeOH (15 мл)

обрабатывали карбонатом калия (267 мг, 1,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Нерастворимое твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили с получением соединения **143** (290 мг, выход 63%) в виде оранжевого твердого вещества. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в EtOAc) с получением второго сбора соединения **143** (56 мг, выход 12%) в виде оранжевого стекла. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 144: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **143** (345 мг, 0,725 ммоль), 5-фторпиридин-3-бороновой кислотой (153 мг, 1,09 ммоль), трехосновным фосфатом калия (462 мг, 2,17 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (42 мг, 0,036 ммоль), 1,4-диоксаном (4 мл) и ДМФ (2 мл). Сосуд продували N_2 и герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 22 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **144** (175 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

T101: Раствор соединения **144** (137 мг, 0,278 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (44 мг, 0,153 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,22 мл, 2,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T101** (115 мг, выход 84%) в виде желтого стекла. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,66 (шир. д, *J*=5,2 Гц, 2H), 8,56 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,70 (ддд, *J*=1,9, 2,7, 9,2 Гц, 1H), 7,65 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,57 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, *J*=2,1, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (дд, *J*=6,5, 13,9 Гц, 1H), 1,85 (тдд, *J*=6,4, 12,8, 19,1 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 145: Смесь соединения **133** (284 мг, 0,875 ммоль), (4-бромфенил)гидразина гидрохлорида (391 мг, 1,75 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **145** (349 мг, выход 84%) в виде

оранжевого стекла. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 146: Раствор **145** (448 мг, 0,942 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали карбонатом калия (260 мг, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). Полученный продукт растирали с гексанами. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **146** (350 мг, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=475/477 (M+1).

Соединение 147a: Сосуд для микроволновой обработки наполняли соединением **146** (150 мг, 0,315 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазином (104 мг, 0,473 ммоль), трехосновным фосфатом калия (200 мг, 0,945 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (18 мг, 0,016 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл) и водой (1 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **147a** (34 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

T102: Раствор соединения **147a** (34 мг, 0,070 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (10,9 мг, 0,038 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,056 мл, 0,695 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T102** (29 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=487 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,60 (дд, *J*=1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,06 (ддд, *J*=1,7, 2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (ддд, *J*=0,9, 4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,00 (ддд, *J*=1,3, 6,3, 15,9 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,58 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,85 (тдд, *J*=6,3, 12,6 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 147b: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **146** (150 мг, 0,315 ммоль), 5-фторпиридин-3-бороновой кислотой (67 мг, 0,48 ммоль), трехосновным фосфатом калия (200 мг, 0,945 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (18 мг, 0,0157 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл) и

ДМФ (1 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 22 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 3% MeOH в EtOAc) с получением соединения **147b** (86 мг, выход 56%) в виде стекла. *m/z*=492 (M+1).

T103: Раствор соединения **147b** (86 мг, 0,174 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (27,3 мг, 0,095 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,14 мл, 1,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T103** (82 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,60 (дд, *J*=1,7, 4,8 Гц, 1H), 8,56 (дд, *J*=0,4, 2,7 Гц, 1H), 8,07 (ддд, *J*=1,7, 2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,36 (ддд, *J*=0,9, 4,8, 7,9 Гц, 1H), 3,00 (ддд, *J*=1,3, 6,2, 16,0 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,30 (дт, *J*=2,1, 12,6 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=6,3, 13,8 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 148: В раствор соединения **3** (1,0 г, 4,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) последовательно добавляли эфират бромида магния (2,94 г, 11,39 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (2,34 г, 13,40 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего по каплям добавляли 3-фторбензоилхлорид (0,72 мл, 5,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч, после чего промывали насыщ. водн. KH_2PO_4, водой и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **148** (1,96 г, количественный выход) в виде темно-красного масла, которое использовали без дополнительной очистки. *m/z*=342 (M+1).

Соединение 149: Смесь **148** (716 мг, 2,11 ммоль), 4-гидразинохинолина гидрохлорида (871 мг, 4,47 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали в микроволновом устройстве Biotage при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **149** (540 мг, выход 55%) в виде желтого стекла. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 150: Раствор **145** (534 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали

карбонатом калия (318 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **150** (488 мг, выход 91%) в виде желтого стекла. *m/z*=465 (M+1).

T104: Раствор соединения **150** (487 мг, 1,04 ммоль) в безводном ДМФ (6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (164 мг, 0,572 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,84 мл, 10,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4, водой и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T104** (326 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=463 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (шир. с, 1H), 8,30 (тд, *J*=0,9, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (тд, *J*=1,3, 7,8 Гц, 1H), 7,46 (ддд, *J*=1,7, 2,7, 10,2 Гц, 1H), 7,39 (дт, *J*=5,9, 8,0 Гц, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,06 (ддт, *J*=1,0, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,93 (м, 1H), 2,99 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,34 (т, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,21 (дд, *J*=6,1, 14,1 Гц, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 152: В перемешиваемую смесь соединения **3** (500 мг, 2,28 ммоль) и эфирата бромида магния (1,47 г, 5,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,13 мл, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего по каплям добавляли раствор соединения **151** (1,05 г, 3,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 23 ч реакционную смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 18% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **152** (412 мг, выход 53%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=342 (M+1).
Соединение 153: В герметично закрываемой колбе для микроволновой обработки смесь соединения **152** (1,29 г, 3,78 ммоль) и (4-бромфенил)гидразина гидрохлорида (1,69 г, 7,56 ммоль) в EtOH (15 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 120 °C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **153** (0,62 г, выход 33%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=492 и 494 (M+1).

Соединение 154: Смесь соединения **153** (0,62 г, 1,26 ммоль) и K_2CO_3 (0,87 г, 6,29 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт растирали с Et_2O, фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения **154** (0,35 г, выход 56%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 и 494 (M+1).

Соединение 155: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **154** (200 мг, 0,406 ммоль), трехосновным фосфатом калия (258 мг, 1,21 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (23 мг, 0,020 ммоль), 5-фторпиридин-3-бороновой кислотой (85 мг, 0,60 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл) и ДМФ (1 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 23 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **155** (77 мг, выход 37%) в виде желтого стекла. *m/z*=509 (M+1).

T105: Раствор соединения **155** (77 мг, 0,15 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23,7 мг, 0,083 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,12 мл, 1,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T105** (39 мг, выход 51%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=507 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,55 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,67 (м, 6H), 7,11 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,3, 13,9 Гц, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,3, 12,7, 19,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 156a: В герметично закрываемой колбе для микроволновой обработки смесь соединения **152** (1,32 г, 3,87 ммоль) и (4-цианофенил)гидразина гидрохлорида (1,34 г, 7,90 ммоль) в EtOH (15 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали в

микроволновом синтезаторе Biotage при 120 °C в течение 10 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **156a** (0,98 г, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 157a: Соединение **156a** (0,58 г, 1,32 ммоль) смешивали в 50% водн. H_2SO_4 (10 мл) и нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °C, разводили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ (твердое вещество) до pH 5. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **157a** (0,59 г, выход 98%). *m/z*=458 (M+1).

Соединение 158a: Соединение **157a** (0,25 г, 0,55 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли оксалилхлорид (0,35 г, 2,76 ммоль) и 1 каплю ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали с получением кислого хлорида. Кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор добавляли в раствор *N*-гидроксиацетамидина (65 мг, 0,88 ммоль) и Et_3N (0,7 г, 6,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **158a** (0,19 г, выход 68%) в виде твердого вещества. *m/z*=514 (M+1).

Соединение 159a: Соединение **158a** (0,19 г, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (50 масс. % в EtOAc, 0,5 г, 0,78 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **159a** (0,17 г, выход 92%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 160a: Соединение **159a** (0,17 г, 0,34 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (240 мг, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **160a** (90 мг, выход 53%) в виде твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

T106: Соединение **160a** (90 мг, 0,18 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (30 мг, 0,10

ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T106** (28 мг, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (м, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,51 (с, 1H), 7,12 (м, 2H), 2,95 (дд, *J*=6,1, 16,3 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,26 (дт, *J*=2,0, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,6, 14,0 Гц, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,5, 12,8, 19,2 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 156b: В герметично закрываемой колбе для микроволновой обработки смесь соединения **133** (1,17 г, 3,61 ммоль) и (4-цианофенил)гидразина гидрохлорида (1,22 г, 7,19 ммоль) в EtOH (10 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 120 °C в течение 10 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **156b** (1,24 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=422 (M+1).

Соединение 157b: Соединение **156b** (0,56 г, 1,33 ммоль) смешивали в 50% водн. H_2SO_4 (10 мл) и нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °C, разводили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ (твердое вещество) до pH 5. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **157b** (0,57 г, выход 97%). *m/z*=441 (M+1).

Соединение 158b: Соединение **157a** (0,31 г, 0,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли оксалилхлорид (0,45 г, 3,54 ммоль) и 1 каплю ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали с получением кислого хлорида. Кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор добавляли в раствор *N*-гидроксиацетамидина (80 мг, 1,08 ммоль) и Et_3N (0,85 г, 8,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **158b** (0,2 г, выход 57%) в виде твердого вещества. *m/z*=497 (M+1).

Соединение 159b: Соединение **158b** (0,2 г, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (50 масс. % в EtOAc, 515 мг, 0,81 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **159b** (0,1 г, выход 52%) в виде твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

Соединение 160b: Соединение **159b** (0,1 г, 0,21 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (145 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **160b** (95 мг, выход 95%) в виде твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

T107: Соединение **160b** (95 мг, 0,20 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (35 мг, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T107** (68 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (м, 1H), 8,60 (дд, *J*=1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,38 (м, 2H), 8,06 (тд, *J*=2,0, 7,9 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,36 (ддд, *J*=0,9, 4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,00 (ддд, *J*=1,2, 6,2, 16,1 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,28 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,19 (дд, *J*=6,5, 13,9 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 161: Соединение **3** (1 г, 4,56 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (75 мл). Добавляли эфират бромида магния (3 г, 11,62 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (2,5 мл, 14,35 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли этил 2-хлор-2-оксоацетат (0,8 г, 5,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, после чего гасили насыщ. водн. KH_2PO_4 (75 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над Mg_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **161** (1,12 г, выход 77%) в виде масла. *m/z*=320 (M+1).

Соединение 162: Соединение **161** (1,12 г, 3,53 ммоль) и 4-бромфенилгидразина гидрохлорид (1,1 г, 4,96 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 120 °C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между водн. $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **162** (0,85 г, выход 52%) в виде масла. *m/z*=470 и 472 (M+1).

Соединение 163: Соединение **162** (1,2 г, 2,55 ммоль) смешивали в 50% водн. H_2SO_4 (10 мл) и нагревали при 130 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, разводили водой (10 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ (твердое вещество) до pH 5. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **163** (0,92 г, выход 82%). *m/z*=442 и 444 (M+1).

Соединение 164: Соединение **163** (0,92 г, 2,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли оксалилхлорид (1,3 г, 10,23 ммоль) и 3 капли ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали с получением кислого хлорида. Кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор добавляли в раствор *N*-гидроксиацетамидина (230 мг, 3,1 ммоль) и Et_3N (1,5 г, 14,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **164** (0,67 г, выход 64%) в виде твердого вещества. *m/z*=498/500 (M+1).

Соединение 165: Соединение **164** (0,67 г, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (50 масс. % в EtOAc, 1,8 г, 2,82 ммоль). Смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **165** (0,52 г, выход 80%) в виде твердого вещества. *m/z*=480/482 (M+1).

Соединение 166: Соединение **165** (0,52 г, 1,08 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали K_2CO_3 (0,75 г, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **166** (0,5 г, выход 96%) в виде твердого вещества. *m/z*=480/482 (M+1).

Соединение 167a: Соединение **166** (250 мг, 0,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин (175 мг, 0,79 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего нагревали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **167a** (40 мг, выход 16%) в виде твердого вещества. *m/z*=494 (M+1).

T108: Соединение **167a** (40 мг, 0,081 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (15 мг, 0,094 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T108** (18 мг, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,25 (дд, *J*=5,9, 17,4 Гц, 1H), 2,91 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 17,9 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 1,86 (тдд, *J*=6,3, 12,9, 18,9 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 167b: Соединение **166** (250 мг, 0,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,7 мл) и ДМФ (1,3 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг, 0,043 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (115 мг, 0,93 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего нагревали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **167b** (105 мг, выход 42%) в виде твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

T109: Соединение **167b** (105 мг, 0,22 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (38 мг, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T109** (35 мг, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (дд, *J*=0,9, 2,4 Гц, 1H), 8,69 (дд, *J*=1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, *J*=1,6, 2,4, 7,9 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (ддд, *J*=0,9, 4,8, 7,9 Гц, 1H), 3,24 (м, 1H), 2,91 (ддд, *J*=6,9, 11,8, 17,9 Гц, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=7,2, 13,9 Гц, 1H), 1,85 (тдд, *J*=6,2, 12,7, 18,8 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 168: Соединение **163** (0,46 г, 1,04 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли оксалилхлорид (0,66 г, 5,20 ммоль) и 3 капли ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали с получением неочищенного кислого хлорида. Неочищенный кислый хлорид растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и добавляли в раствор аммиака (30% в воде, 625 мг, 11,03 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали

EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **168** (0,46 г, количественный выход) в виде твердого вещества. *m/z*=441 и 443 (M+1).

Соединение 169: Соединение **168** (0,21 г, 0,48 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Добавляли Et_3N (250 мг, 2,48 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (350 мг, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **169** (0,1 г, выход 50%) в виде твердого вещества. *m/z*=423 и 425 (M+1).

Соединение 170: Соединение **169** (0,82 г, 1,94 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли гидроксиламин (50% в воде, 0,4 г, 6,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, после чего концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в 1,4-диоксане (25 мл). Добавляли диметилацетамида диметилацеталь (1,2 г, 9,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **170** (450 мг, выход 48%) в виде твердого вещества. *m/z*=480/482 (M+1).

Соединение 171: Соединение **170** (0,45 г, 0,93 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали K_2CO_3 (0,65 г, 4,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **171** (330 мг, выход 73%) в виде твердого вещества. *m/z*=480/482 (M+1).

Соединение 172: Соединение **171** (330 мг, 0,68 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,3 мл) и ДМФ (1,7 мл). Добавляли K_3PO_4 (350 мг, 1,65 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 мг, 0,068 ммоль) и 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин (230 мг, 1,04 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, после чего нагревали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **172** (135 мг, выход 40%) в виде пены. *m/z*=494 (M+1).

T110: Соединение **172** (135 мг, 0,27 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (45 мг, 0,28 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали

солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T110** (45 мг, выход 33%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=492 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,17 (дд, *J*=6,0, 17,3 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,2 Гц, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,19 (дд, *J*=6,9, 13,8 Гц, 1H), 1,86 (тдд, *J*=6,0, 12,8, 19,6 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 173: Соединение **64** (2,841 г, 10,67 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (140 мл) и охлаждали до -78 °C.Озон барботировали через реакционную смесь до полного расхода соединения **64**. Кислород барботировали через реакционную смесь в течение 10 мин, после чего добавляли диметилсульфид (3,92 мл, 53,33 ммоль). Холодную баню убирали и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 15 ч.Смесь концентрировали.Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **173** (2,32 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=253 (M+1).

Соединение 174: Раствор соединения **173** (1,52 г, 6,03 ммоль), 5-амино-2-метил-2H-тетразола (0,76 г, 7,67 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0,11 г, 0,58 ммоль) в бензоле (50 мл) дефлегмировали с помощью аппарата Дина - Старка в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$, насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **174** (1,15 г, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=334 (M+1).

Соединение 175: Соединение **174** (1,54 г, 4,62 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли ацетат аммония (2,7 г, 35,03 ммоль) и бензальдегид (0,70 мл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 ° C в атмосфере N_2 в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество бензальдегида (0,70 мл, 6,89 ммоль)d. Смесь нагревали при 80°C еще в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. раствором NH_4OH (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **175** (1,40 г, выход 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=421 (M+1).

Соединение 176: Раствор соединения **175** (1,40 г, 3,34 ммоль) и 3 H водн. HCl (12 мл, 36 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **176** (1,38 г, количественный выход) в виде

светло-желтого твердого вещества и использовали на следующем этапе без очистки. *m/z*=377 (M+1).

Соединение 177: В перемешиваемый раствор соединения **176** (1,38 г, ≤ 3,34 ммоль) и этилформиата (26 мл, 319 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли метоксид натрия (30 масс. % в MeOH, 3,1 мл, 16,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **177** (1,51 г, количественный выход) в виде желтого масла и использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=405 (M+1).

Соединение 178: Перемешиваемый раствор соединения **177** (1,51 г, ≤ 3,34 ммоль), уксусной кислоты (1,9 мл, 33,2 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0,35 г, 5,04 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 4 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **178** (1,46 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества и использовали в следующей реакции без очистки. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 179: В перемешиваемый раствор соединения **178** (1,46 г, ≤ 3,34 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли метоксид натрия (30 масс. % в MeOH, 3,1 мл, 16,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **179** (1,08 г, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

T111: В перемешиваемый раствор соединения **179** (1,08 г, 2,69 ммоль) в ДМФ (10 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,38 г, 1,33 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (2,2 мл, 27,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T111** (0,45 г, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 4,36 (с, 3H), 2,62 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 180: Смесь соединения **173** (2,4 г, 9,51 ммоль) растворяли в бензоле

(125 мл). Добавляли анилин (1,1 г, 11,81 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (300 мг, 1,58 ммоль). Реакционную смесь дефлегмировали в течение 2 суток, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **180** (2,35 г, выход 75%) в виде масла. *m/z*=328 (M+1).

Соединение 181: Соединение **180** (2,35 г, 7,18 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли формальдегид (37 масс. % в воде, 3 г, 36,99 ммоль) и ацетат аммония (5,5 г, 71,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **181** (2,3 г, выход 95%) в виде масла. *m/z*=339 (M+1).

Соединение 182: Соединение **181** (1,94 г, 5,75 ммоль) растворяли в сухом MeCN (10 мл) и охлаждали раствор до 0 °C. Добавляли *N*-бромсукцинимид (1,2 г, 6,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 35% EtOAc в гексане) с получением соединения **182** (1,7 г, выход 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=417/419 (M+1).

Соединение 183: Смесь соединения **182** (730 мг, 1,75 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (430 мг, 3,50 ммоль), K_2CO_3 (730 мг, 5,29 ммоль) и Pd(dppf))Cl_2 (130 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и ДМФ (2 мл) продували N_2 в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **183** (560 мг, выход 77%) в виде твердого вещества. *m/z*=416 (M+1).

Соединение 184: Соединение **183** (560 мг, 1,35 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 3 Н водн. HCl (5 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **184** (500 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. *m/z*=372 (M+1).

Соединение 185: Смесь соединения **184** (500 мг, 1,35 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 950 мг, 5,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего нейтрализовали водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **185** (525 мг, выход 98%) в виде твердого вещества. *m/z*=400 (M+1).

Соединение 186: Соединение **185** (525 мг, 1,32 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (190 мг, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **186** (485 мг, выход 93%). *m/z*=397 (M+1).

Соединение 187: Соединение **186** (485 мг, 1,22 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **187** (400 мг, выход 82%) в виде масла. *m/z*=397 (M+1).

T112: Соединение **187** (400 мг, 1,01 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (4 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (180 мг, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T112** (95 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=395 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (м, 4H), 2,59 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 188: Смесь соединения **182** (530 мг, 1,27 ммоль), 1-циклогексен-1-ил-бороновой кислоты (400 мг, 1,92 ммоль), K_2CO_3 (525 мг, 3,80 ммоль) и Pd(dppf))Cl_2 (95 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и ДМФ (2 мл) продували N_2 в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **188** (300 мг, выход 57%) в виде масла. *m/z*=419 (M+1).

Соединение 189: Соединение **188** (300 мг, 0,72 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли 3 H водн. HCl (2 мл, 6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **189** (260 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. *m/z*=375 (M+1).

Соединение 190: Смесь соединения **189** (260 мг, 0,69 ммоль) и 10% Pd/C (35 мг) в EtOAc (15 мл) гидрогенизировали в условиях баллонного водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали с получением соединения **190** (230 мг, выход 88%). *m/z*=377 (M+1).

Соединение 191: Смесь соединения **190** (230 мг, 0,61 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186,5 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 500 мг, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего нейтрализовали водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **191** (220 мг, выход 89%) в виде твердого вещества. *m/z*=405 (M+1).

Соединение 192: Соединение **191** (220 мг, 0,54 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли гидроксиламина гидрохлорид (80 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **192** (200 мг, выход 92%) в виде твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 193: Соединение **192** (200 мг, 0,50 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 360 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего нейтрализовали добавлением насыщ. водн. KH_2PO_4. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **193** (195 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. *m/z*=402 (M+1).

T113: Соединение **193** (195 мг, 0,48 ммоль) растворяли в сухом ДМФ (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор брома (86 мг, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли пиридин (2 мл, 24,7 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T113** (40 мг, выход 21%) в виде твердого вещества. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (с, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,20 (м, 2H), 2,54 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,44 (тт, *J*=3,6, 11,5 Гц, 1H), 2,36 (дд, *J*=6,4, 11,0 Гц, 1H), 2,29 (ддд, *J*=1,5, 6,4, 16,4 Гц, 1H), 2,09 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,69 (м, 7H), 1,45 (с, 3H), 1,27 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,25 (м, 4H).

Соединение 195a: Раствор соединения **194** (400 мг, 1,23 ммоль), 4-хлорфенилгидразина (347 мг, 2,43 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (2 капли) в EtOH (20 мл) нагревали при 80°C в течение 43 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 3% EtOAc в CH_2Cl_2). Полученный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и обрабатывали оксидом марганца (IV) (88%, 940 мг, 9,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 ч и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали с получением соединения **195a** (108 мг, выход 20%) в виде коричневого стекла и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=449 (M+1).

Соединение 196a: Раствор соединения **195a** (107 мг, 0,238 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,79 мл, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **196a** (94 мг, выход 98%) в виде оранжевого стекла и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=405 (M+1).

Соединение 197a: Смесь соединения **196a** (93 мг, 0,230 ммоль) в этилформиате (5 мл, 62 ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,42 мл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0 °C. Смесь обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (0,43 мл, 2,58 ммоль) для доведения pH до ~ 2. Добавляли EtOH (15 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (24 мг, 0,345 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5,5 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **197a** (129 мг, количественный выход) в виде оранжевого стекла и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=430 (M+1).

Соединение 198a: Смесь соединения **197a** (98 мг, 0,228 ммоль) и карбоната калия (83 мг, 0,60 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **198a** (29 мг, выход 30%) в виде желтого стекла. *m/z*=430 (M+1).

T114: Раствор соединения **198a** (29 мг, 0,067 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (10,6 мг, 0,037 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,054 мл, 0,67 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T114** (25 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=428 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,17 (м, 4H), 2,77 (ддд, *J*=1,3, 6,5, 16,4 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 2,07 (дд, *J*=7,0, 13,9 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 195b: Раствор соединения **194** (200 мг, 0,612 ммоль), фенилгидразина

(0,12 мл, 1,22 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (2 капли) в EtOH (3 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах). Полученный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и обрабатывали оксидом марганца (IV) (88%, 471 мг, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 40 ч, после чего фильтровали через подушку из целита®. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **195b** (85 мг, выход 34%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=415 (M+1).

Соединение 196b: Раствор соединения **195b** (85 мг, 0,205 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,68 мл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **196b** (76 мг, количественный выход) в виде желтого стекла и использовали без дополнительной очистки. *m/z*=371 (M+1).

Соединение 197b: Смесь соединения **196b** (76 мг, 0,205 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,38 мл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0 °C. Смесь обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (0,38 мл, 2,28 ммоль) для доведения pH до ~ 2. Добавляли EtOH (13 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (21 мг, 0,302 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **197b** (81 мг, количественный выход) в виде желтого стекла, которое использовали без дополнительной очистки. *m/z*=396 (M+1).

Соединение 198b: Смесь соединения **197b** (81 мг, 0,205 ммоль) и карбоната калия (57 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **198b** (58 мг, выход 72%) в виде желтого стекла. *m/z*=396 (M+1).

T115: Раствор соединения **198b** (58 мг, 0,146 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,12 мл, 1,48 ммоль).

Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T115** (44 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=394 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,29 (м, 8H), 7,16 (м, 2H), 2,78 (ддд, *J*=1,5, 6,6, 16,5 Гц, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,20 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J*=6,3, 13,1 Гц, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 199: Раствор соединения **4** (100 мг, 0,309 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали безводным гидразином (0,065 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 35 мин, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **199** в количественном выходе в виде прозрачного стекла. *m/z*=320 (M+1).

Соединение 200a: В раствор соединения **199** (58 мг, 0,181 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (250 мг), 4-метоксифенилбороновую кислоту (55 мг, 0,362 ммоль), ацетат меди (II) (49 мг, 0,271 ммоль) и безводный пиридин (0,022 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 10% водн. раствором гидроксида аммония и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **200a** (66 мг, выход 86%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=426 (M+1).

Соединение 201a: Смесь соединения **200a** (63 мг, 0,148 ммоль) и карбоната калия (41 мг, 0,296 ммоль) в MeOH (4 мл) и ацетоне (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **201a** (49 мг, выход 78%) в виде желтого стекла. *m/z*=426 (M+1).

T116: Раствор соединения **201a** (48 мг, 0,112 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (17,6 мг, 0,061 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,09 мл, 1,11 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T116** (30 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=424 (M+1); ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,15 (м, 4H), 6,83 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,77 (м, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,19 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 200b: В раствор соединения **199** (100 мг, 0,313 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (500 мг), 3,4-дихлорфенилбороновую кислоту (119 мг, 0,623 ммоль), ацетат меди (II) (85 мг, 0,47 ммоль) и безводный пиридин (0,037 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 10% водн. раствором гидроксида аммония и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **200b** (116 мг, выход 80%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 201b: Смесь соединения **200b** (110 мг, 0,236 ммоль) и карбоната калия (65 мг, 0,47 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 41 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **201b** (93 мг, выход 85%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=464 (M+1).

T117: Раствор соединения **201b** (91 мг, 0,195 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (30,6 мг, 0,107 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,16 мл, 1,98 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T117** (71 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 7,49 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,32 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,97 (дд, *J*=2,5, 8,7 Гц, 1H), 2,76 (ддд, *J*=1,4, 6,7, 16,6 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,17 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 200c: В раствор соединения **199** (117 мг, 0,366 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (500 мг), 4-метилфенилбороновую кислоту (99 мг, 0,732 ммоль), ацетат меди (II) (100 мг, 0,549 ммоль) и безводный пиридин (0,044 мл, 0,544 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали 10% водн. раствором гидроксида аммония и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **200c** (112 мг, выход 75%) в

виде прозрачного стекла. *m/z*=410 (M+1).

Соединение 201c: Смесь соединения **200c** (108 мг, 0,263 ммоль) и карбоната калия (72 мг, 0,52 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 41 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **201c** (87 мг, выход 81%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=410 (M+1).

T118: Раствор соединения **201c** (85 мг, 0,207 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (32,5 мг, 0,113 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,17 мл, 2,10 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T118** (66 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=408 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,13 (м, 5H), 2,77 (ддд, *J*=1,5, 6,6, 16,5 Гц, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,19 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 202: 2-циклобутилуксусную кислоту (367 мг, 3,22 ммоль) и пентафторфенол (652 мг, 3,54 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере азота. Добавляли *N, N'*-дициклогексилкарбодиимид (730 мг, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Осажденную мочевину удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **202** (948 мг, количественный выход) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,74-2,87 (м, 3 H), 2,20 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H).

Соединение 203: В перемешиваемую смесь соединения **3** (226 мг, 1,03 ммоль) и эфирата бромида магния (665 мг, 2,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,51 мл, 2,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, после чего по каплям добавляли раствор соединения **202** (433 мг, 1,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 26 ч реакционную смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **203** (99 мг, выход 30%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=316 (M+1).

Соединение 204: Раствор соединения **203** (98 мг, 0,31 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали моногидратом гидразина (0,038 мл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 21 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах и после этого - 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **204** (47 мг, выход 49%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=312 (M+1).

Соединение 205: В раствор соединения **204** (44 мг, 0,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (190 мг), 4-бифенилбороновую кислоту (56 мг, 0,28 ммоль), ацетат меди (II) (38 мг, 0,21 ммоль) и безводный пиридин (0,017 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 32 ч. Смесь промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **205** (42 мг, выход 64%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=464 (M+1).

Соединение 206: Смесь соединения **205** (39 мг, 0,084 ммоль) и карбоната калия (23 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, нагревали при 50°C в течение 8 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 23 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **206** (35 мг, выход 90%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=464 (M+1).

T119: Раствор соединения **206** (34 мг, 0,073 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (11,5 мг, 0,0402 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,059 мл, 0,73 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T119** (29 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=462 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,47 (м, 4H), 7,40 (м, 1H), 2,75 (м, 3H), 2,58 (тт, *J*=6,6, 13,3 Гц, 1H), 2,44 (пент, *J*=7,9 Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,75 (м, 3H), 1,55 (м, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 207: Раствор соединения **40** (120 мг, 0,368 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали моногидратом гидразина (0,045 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 15 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **207** (127 мг,

количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=322 (M+1).

Соединение 208a: В раствор соединения **207** (125 мг, 0,388 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (500 мг), 4-бифенилбороновую кислоту (153 мг, 0,773 ммоль), ацетат меди (II) (106 мг, 0,584 ммоль) и пиридин (0,047 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и 10% водн. NH_4OH. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **208a** (88 мг, выход 48%) в виде белого стекла. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 209a: Смесь соединения **208a** (85 мг, 0,179 ммоль) и карбоната калия (49 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **209a** (77 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

T120: Раствор соединения **209a** (76 мг, 0,16 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (25 мг, 0,087 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T120** (59 мг, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,24 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,47 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,00 (дд, J=1,4, 5,3 Гц, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,83 (ддд, J=7,1, 11,6, 17,9 Гц, 1H), 2,61 (кд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 208b: В раствор соединения **207** (400 мг, 1,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (1,72 г), 3-бифенилбороновую кислоту (493 мг, 2,49 ммоль), ацетат меди (II) (338 мг, 1,86 ммоль) и пиридин (0,15 мл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на открытом воздухе при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **208b** (165 мг, выход 28%) в виде белого стекла. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 209b: Смесь соединения **208b** (162 мг, 0,342 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (95 мг, 0,688 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **209b** (119 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

T121: Раствор соединения **209b** (118 мг, 0,249 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (39 мг, 0,136 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,20 мл, 2,47 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование МТБЭ) с получением соединения **T121** (66 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,61 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,63 (ддд, *J*=1,1, 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,48 (м, 7H), 7,22 (ддд, *J*=1,1, 2,2, 7,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, *J*=1,5, 5,4 Гц, 1H), 3,13 (дд, *J*=6,3, 17,4 Гц, 1H), 2,83 (ддд, *J*=7,2, 11,6, 17,9 Гц, 1H), 2,61 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 210: Раствор соединения **152** (412 мг, 1,21 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали моногидратом гидразина (0,15 мл, 3,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **210** (211 мг, выход 52%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=338 (M+1).

Соединение 211: В раствор соединения **210** (210 мг, 0,622 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (1,5 г), пиридин-4-бороновую кислоту (382 мг, 3,11 ммоль), ацетат меди (II) (565 мг, 3,11 ммоль) и пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали на открытом воздухе при 85°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали 10% водн. NH_4OH и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 90% EtOAc в гексанах) с получением соединения **211** (49 мг, выход 19%) в виде стекла. *m/z*=415 (M+1).

Соединение 212: Смесь соединения **211** (48 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (32 мг, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc

и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **212** (30 мг, выход 63%) в виде твердого вещества. *m/z*=415 (M+1).

T122: Раствор соединения **212** (29 мг, 0,070 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (11 мг, 0,038 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,056 мл, 0,69 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T122** (24 мг, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=413 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (м, 3H), 7,16 (м, 6H), 2,72 (ддд, *J*=1,4, 6,6, 16,7 Гц, 1H), 2,58 (м, 2H), 2,16 (дт, *J*=2,3, 12,7 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J*=7,1, 14,5 Гц, 1H), 1,79 (тдд, *J*=6,6, 12,6, 19,1 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 213: В перемешиваемый раствор соединения **65** (0,58 г, 1,40 ммоль) и карбоната натрия (0,74 г, 6,98 ммоль) в CH_2Cl_2 (14 мл) при -10 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор брома (0,67 г, 4,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). После перемешивания в течение 30 мин холодную реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. тиосульфатом натрия (50 мл). Холодную баню убирали и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали, а остаток экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **213** (0,62 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=493/495 (M+1).

Соединение 214a: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **213** (0,29 г, 0,59 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (0,16 г, 1,14 ммоль) и фосфата калия (0,38 г, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и ДМФ (1,2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (69 мг, 0,060 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 Н водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/гексаны) с получением соединения **214a** (92 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 215a: Раствор соединения **214a** (92 мг, 0,18 ммоль) и 3 Н водн. HCl (0,6 мл, 1,8 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH (25 мл) до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **215a** (83 мг, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 216a: Раствор соединения **215a** (83 мг, 0,18 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,17 мл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **216a** (97 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 217a: Раствор соединения **216a** (97 мг, ≤ 0,18 ммоль), уксусной кислоты (0,10 мл, 1,75 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (19 мг, 0,27 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **217a** (84 мг, выход 95%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 218a: Смесь соединения **217a** (84 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (0,12 г, 0,87 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **218a** (82 мг, выход 98%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T123: В перемешиваемый раствор соединения **218a** (82 мг, 0,17 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (24 мг, 0,084 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T123** (31 мг, выход 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 7,55 (м, 4H), 7,37 (м, 6H), 7,14 (м, 3H), 2,64 (м, 3H), 2,22 (дт, *J*=2,3, 12,9 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 214b: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **213** (0,30 г, 0,61 ммоль), пиридин-4-бороновой кислоты (0,15 г, 1,22 ммоль) и фосфата калия (0,39 г, 1,84 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и ДМФ (1,2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (70 мг, 0,060 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до

комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 Н водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **214b** (0,19 г, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

Соединение 215b: Раствор соединения **214b** (0,19 г, 0,39 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,3 мл, 3,9 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH (25 мл) до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **215b** (0,23 г, количественный выход) в виде светло-желтого масла. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 216b: Раствор соединения **215b** (0,23 г, $\leq$ 0,39 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,40 мл, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **216b** (0,20 г, количественный выход) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 217b: Раствор соединения **216b** (0,20 г, $\leq$ 0,39 ммоль), уксусной кислоты (0,23 мл, 4,02 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (41 мг, 0,59 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **217b** (0,20 г, количественный выход) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 218b: Смесь соединения **217b** (0,20 г, $\leq$ 0,39 ммоль) и карбоната калия (0,27 г, 1,95 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **218b** (0,13 г, выход 71%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

T124: В перемешиваемый раствор соединения **218b** (0,13 г, 0,28 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (39 мг, 0,14 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,22 мл, 2,72 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T124** (90 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 8,58 (с, 1H), 7,59 (м, 4H), 7,46 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 2,73 (ддд, *J*=6,8, 11,3, 16,7 Гц, 1H), 2,62 (кд, *J*=6,7, 3,4 Гц, 1H), 2,20 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (дд, *J*=7,0, 14,0 Гц, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,6, 12,6, 19,3 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 214c: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **213** (0,32 г, 0,65 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (0,16 г, 1,30 ммоль) и фосфата калия (0,41 г, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и ДМФ (1,2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (76 мг, 0,066 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1 H водн. NaOH (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **214c** (0,20 г, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

Соединение 215c: Раствор соединения **214c** (0,20 г, 0,41 ммоль) и 3 H водн. HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток охлаждали и подщелачивали 10% водн. NH_4OH (25 мл) до pH 9-10. Смесь экстрагировали $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **215c** (0,18 г, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 216c: Раствор соединения **215c** (0,18 г, 0,40 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,40 мл, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **216c** (0,19 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=476 (M+1).

Соединение 217c: Раствор соединения **216c** (0,19 г, 0,40 ммоль), уксусной кислоты (0,25 мл, 4,37 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (43 мг, 0,62 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, а после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **217c** (0,29 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 218c: Смесь соединения **217c** (0,29 г, ≤ 0,40 ммоль) и карбоната калия (0,28 г, 2,03 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4

(25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **218c** (0,14 г, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

T125: В перемешиваемый раствор соединения **218c** (0,14 г, 0,30 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (42 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T125** (95 мг, выход 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (м, 2H), 8,55 (дд, *J*=0,8, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (м, 4H), 7,46 (м, 3H), 7,37 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 2,82 (ддд, *J*=1,4, 6,6, 16,4 Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,62 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,21 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,6, 12,7, 19,4 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 219: Раствор соединения **148** (1,95 г, 5,71 ммоль) в EtOH (25 мл) обрабатывали моногидратом гидразина (0,69 мл, 14,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 22 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **219** (1,34 г, выход 70%) в виде стекла. *m/z*=338 (M+1).

Соединение 220: В раствор соединения **219** (500 мг, 1,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (2,15 г), 3-бифенилбороновую кислоту (586 мг, 2,96 ммоль), ацетат меди (II) (403 мг, 2,22 ммоль) и пиридин (0,18 мл, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **220** (503 мг, выход 69%) в виде белого стекла. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 221: Смесь соединения **220** (500 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали карбонатом калия (282 мг, 2,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **221** (481 мг, выход 96%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=490 (M+1).

T126: Раствор соединения **221** (480 мг, 0,980 ммоль) в безводном ДМФ (6 мл)

охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (154 мг, 0,539 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,79 мл, 9,77 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T126** (420 мг, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,42 (м, 9H), 7,20 (ддд, *J*=1,1, 2,2, 7,9 Гц, 1H), 7,05 (ддт, *J*=1,0, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,20 (дт, *J*=2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,10 (дд, *J*=7,0, 13,9 Гц, 1H), 1,82 (тдд, *J*=6,6, 12,8, 19,2 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 222: Соединение **173** (1,73 г, 6,86 ммоль) растворяли в бензоле (50 мл). Добавляли 3-фторанилин (0,94 г, 8,46 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,13 г, 0,68 ммоль). Смесь дефлегмировали в течение 4 суток с ловушкой Дина - Старка для удаления воды. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% EtOAc в гексанах) с получением соединения **222** (1,53 г, выход 65%) в виде коричневого масла. *m/z*=346 (M+1).

Соединение 223a: Соединение **222** (0,23 г, 0,67 ммоль) растворяли в абсолютном EtOH (4 мл) и последовательно обрабатывали 4-фенилбензальдегидом (0,25 г, 1,37 ммоль) и ацетатом аммония (0,53 г, 6,87 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **223a** (205 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 224a: Соединение **223a** (0,205 г, 0,403 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (5 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **224a** (0,195 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 225a: Соединение **224a** (0,195 г, ≤ 0,403 ммоль) смешивали с этилформиатом (12 мл, 149 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,25 г, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **225a** (0,14 г, выход 71%) в виде бежевого

твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 226a: Смесь соединения **225a** (0,14 г, 0,28 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,038 г, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **226a**(0,104 г, выход 75%) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 227a: Смесь соединения **226a** (0,104 г, 0,21 ммоль) в MeOH (4 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,117 мг, 0,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **227a** (0,091 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T127: Раствор соединения **227a** (88 мг, 0,18 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (26 мг, 0,091 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,15 мл, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T127** (44 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (м, 5H), 7,35 (м, 1H), 7,17 (ддт, *J*=0,9, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 7,01 (м, 2H), 2,57 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,83 (тт, *J*=9,1, 13,1 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223b: Соединение **222** (0,278 г, 0,80 ммоль) растворяли в абсолютном EtOH (4 мл) и последовательно обрабатывали 3-фенилбензальдегидом (0,29 г, 1,59 ммоль) и ацетатом аммония (0,61 г, 7,91 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **223b** (283 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=509 (M+1).

Соединение 224b: Соединение **223b** (0,280 г, 0,55 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (6 мл, 18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **224b**

(0,262 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 225b: Соединение **224b** (0,26 г, ≤ 0,55 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,43 г, 2,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **225b** (0,27 г, количественный выход) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=493 (M+1).

Соединение 226b: Смесь соединения **225b** (0,27 г, 0,55 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (75 мг, 1,08 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **226b** (0,151 г, выход 56%) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=490 (M+1).

Соединение 227b: Смесь соединения **226b** (0,15 г, 0,31 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,17 г, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **227b** (0,130 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T128: Раствор соединения **227b** (0,13 г, 0,27 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (37 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,21 мл, 2,60 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T128** (0,11 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,51 (тд, *J*=1,9, 7,0, 1H), 7,44 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,32 (м, 3H), 7,19 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=0,9, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6,99 (тд, *J*=2,2, 9,1 Гц, 1H), 2,57 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223c: Соединение **223c** (белое твердое вещество, 263 мг, выход 69%) синтезировали из соединения **222** (0,278 г, 0,80 ммоль), 4-изопропилбензальдегида (0,24 г, 1,62 ммоль), и ацетата аммония (0,61 г, 7,91 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **223b**. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Соединение **223c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=475 (M+1).

Соединение 224c: Соединение **224c** (желтое твердое вещество, 0,211 г, выход 89%) синтезировали из соединения **223c** (0,262 г, 0,55 ммоль) и 3 Н водн. HCl (6 мл, 18 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **224b**. *m/z*=431 (M+1).

Соединение 225c: Соединение **225c** (бежевое твердое вещество, 0,21 г, выход 94%) синтезировали из соединения **224c** (0,211 г, 0,49 ммоль), этилформиата (14 мл, 174 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,35 г, 1,94 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **225b**. *m/z*=459 (M+1).

Соединение 226c: Соединение **226c** (желтое вязкое масло, 0,134 г, выход 64%) синтезировали из соединения **225c** (0,21 г, 0,46 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (64 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **226b**. Соединение **226c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=456 (M+1).

Соединение 227c: Соединение **227c** (желтое твердое вещество, 0,145 г, количественный выход) синтезировали из соединения **226c** (0,134 г, 0,29 ммоль) и карбоната калия (0,162 г, 1,17 ммоль) в MeOH (10 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **227b**. *m/z*=456 (M+1).

T129: Раствор соединения **227c** (0,14 г, 0,31 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T129** (82 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=454 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 7,41 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (ддд, *J*=0,9, 2,6, 8,3 Гц, 1H), 7,11 (м, 2H), 6,99 (ддд, *J*=1,0, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6,94 (тд, *J*=2,2, 9,0 Гц, 1H), 2,85 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,59 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,15 (дт, *J*=2,3, 12,9 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,20 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 223d: Соединение **223d** (бесцветное масло, 217 мг, выход 55%) синтезировали из соединения **222** (0,31 г, 0,90 ммоль), тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегида (0,20 г, 1,75 ммоль) и ацетата аммония (0,69 г, 8,95 ммоль) в абсолютном EtOH (6 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **223b**. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Соединение **223d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc). *m/z*=441 (M+1).

Соединение 224d: Соединение **224d** (вязкое масло, 0,167 г, выход 86%) синтезировали из соединения **223d** (0,215 г, 0,49 ммоль) и 3 Н водн. HCl (5 мл, 15 ммоль) в THF (8 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **224b**. *m/z*=397 (M+1).

Соединение 225d: Соединение **225d** (бежевое твердое вещество, 0,156 г, выход 88%)

синтезировали из соединения **224d** (0,165 г, 0,42 ммоль), этилформиата (12 мл, 149 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,30 г, 1,67 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **225b**. *m/z*=425 (M+1).

Соединение 226d: Соединение **226d** (коричневое вязкое масло, 0,168 г, количественный выход) синтезировали из соединения **225d** (0,156 г, 0,37 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (51 мг, 0,73 ммоль) в EtOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **226b**. Соединение **226d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=422 (M+1).

Соединение 227d: Соединение **227d** (коричневое твердое вещество, 0,151 г, выход 97%) синтезировали из соединения **226d** (0,165 г, < 0,37 ммоль) и карбоната калия (0,20 г, 1,45 ммоль) в MeOH (10 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **227b**. *m/z*=422 (M+1).

T130: Раствор соединения **227d** (0,148 г, 0,35 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (50 мг, 0,17 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T130** (68 мг, выход 46%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=420 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 7,50 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,22 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J*=1,5, 7,8 Гц, 1H), 6,97 (тд, *J*=2,4, 9,3 Гц, 1H), 3,98 (ддт, *J*=2,2, 4,4, 11,2 Гц, 2H), 3,32 (м, 2H), 2,73 (т, *J*=3,9, 11,5 Гц, 1H), 2,55 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,41 (ддд, *J*=6,3, 11,0, 17,1 Гц, 1H), 2,33 (ддд, *J*=1,4, 6,4, 16,3 Гц, 1H), 2,00 (м, 4H), 1,75 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223e: Соединение **223e** (бесцветное масло, 105 мг, выход 23%) синтезировали из соединения **222** (0,33 г, 0,96 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбальдегида (0,25 г, 1,66 ммоль) и ацетата аммония (0,73 г, 9,47 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **223b**. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Соединение **223e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). *m/z*=477 (M+1).

Соединение 224e: Соединение **224e** (желтое твердое вещество, 93 мг, выход 98%) синтезировали из соединения **223e** (0,105 г, 0,22 ммоль) и 3 H водн. HCl (2,5 мл, 7,5 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **224b**. *m/z*=433 (M+1).

Соединение 225e: Соединение **225e** (бежевое масло, 0,117 г, количественный выход) синтезировали из соединения **224e** (93 мг, 0,22 ммоль), этилформиата (7 мл, 87 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,16 г, 0,89 ммоль), используя процедуру,

описанную для синтеза соединения **225b**. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 226e: Соединение **226e** (желтое твердое вещество, 64 мг, выход 64%) синтезировали из соединения **225e** (0,117 г, ≤ 0,22 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (35 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **226b**. Соединение **226e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). *m/z*=458 (M+1).

Соединение 227e: Соединение **227e** (желтое твердое вещество, 63 мг, количественный выход) синтезировали из соединения **226e** (63 мг, 0,14 ммоль) и карбоната калия (76 мг, 0,55 ммоль) в MeOH (4 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **227b**. *m/z*=458 (M+1).

T131: Раствор соединения **227e** (63 мг, 0,14 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (20 мг, 0,070 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T131** (30 мг, выход 48%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=456 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (с, 2H), 8,60 (с, 1H), 7,49 (дт, *J*=6,0, 8,2 Гц, 1H), 7,22 (ддт, *J*=1,0, 2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=0,9, 2,1, 7,8 Гц, 1H), 6,98 (тд, *J*=2,2, 8,7 Гц, 1H), 3,19 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,60 (кд, *J*=6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223f: Соединение **223f** (рыжее твердое вещество, 173 мг, выход 43%) синтезировали из соединения **222** (0,289 г, 0,84 ммоль), 4-диметиламинобензальдегида (0,25 г, 1,68 ммоль) и ацетата аммония (0,65 г, 8,43 ммоль) в абсолютном EtOH (8 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **223b**. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Соединение **223f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). *m/z*=476 (M+1).

Соединение 224f: Соединение **224f** (рыжее твердое вещество, 0,165 г, количественный выход) синтезировали из соединения **223f** (0,173 г, 0,36 ммоль) и 3 Н водн. HCl (5 мл, 15 ммоль) в THF (8мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **224b**. *m/z*=432 (M+1).

Соединение 225f: Соединение **225f** (бежевое твердое вещество, 0,177 г, количественный выход) синтезировали из соединения **224f** (0,165 г, ≤ 0,36 ммоль), этилформиата (10 мл, 124 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,29 г, 1,61 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **225b**. *m/z*=460 (M+1).

Соединение 226f: Соединение **226f** (бежевое твердое вещество, 0,104 г, выход 63%) синтезировали из соединения **225f** (0,177 г, ≤ 0,36 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида

(54 мг, 0,78 ммоль) в EtOH (10 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **226b**. Соединение **226f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в CH_2Cl_2). *m/z*=457 (M+1).

Соединение 227f: Соединение **227f** (бежевое твердое вещество, 96 мг, выход 92%) синтезировали из соединения **226f** (0,104 г, 0,23 ммоль) и карбоната калия (0,133 г, 0,96 ммоль) в MeOH (10 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **227b**. *m/z*=457 (M+1).

T132: Раствор соединения **227f** (92 мг, 0,20 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (29 мг, 0,10 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T132** (16 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=455 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (с, 1H), 7,39 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,12 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 6,98 (ддд, *J*=0,9, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,94 (тд, *J*=2,3, 9,1 Гц, 1H), 6,56 (м, 2H), 2,94 (с, 6H), 2,57 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,49 (м, 2H), 2,14 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223g: Герметично закрываемую колбу наполняли соединением **222** (0,40 г, 1,16 ммоль), ацетальдегидом (0,52 г, 11,80 ммоль) и EtOH (5 мл). Добавляли ацетат аммония (1,79 г, 23,22 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 60 °C в течение 4 суток, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **223g** (0,15 г, выход 35%) в виде рыжего пенистого твердого вещества. *m/z*=371 (M+1).

Соединение 224g: Раствор соединения **223g** (0,15 г, 0,40 ммоль) и 3 Н водн. HCl (1,35 мл, 4,05 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **224g** (0,12 г, выход 91%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=327 (M+1).

Соединение 225g: Раствор соединения **224g** (0,12 г, 0,37 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,35 мл, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл).

Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **225g** (0,12 г, выход 92%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=355 (M+1).

Соединение 226g: Раствор соединения **225g** (0,12 г, 0,34 ммоль) и уксусной кислоты (0,20 мл, 3,49 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (35 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **226g** (0,10 г, выход 84%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. *m/z*=352 (M+1).

Соединение 227g: Смесь соединения **226g** (0,10 г, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,20 г, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **227g** (51 мг, выход 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=352 (M+1).

T133: Соединение **227g** (51 мг, 0,15 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (20 мг, 0,070 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,12 мл, 1,48 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T133** (14 мг, выход 28%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=350 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 7,49 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,19 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,02 (ддд, *J*=0,9, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6,96 (тд, *J*=2,2, 9,0 Гц, 1H), 2,46 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 223h: Герметично закрываемую колбу наполняли соединением **222** (0,44 г, 1,27 ммоль), бензальдегидом (0,27 г, 2,54 ммоль) и EtOH (5 мл). Добавляли ацетат аммония (1,0 г, 13,0 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 60 °C в течение 48 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **223h** (0,44 г, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=433 (M+1).

Соединение 224h: Раствор соединения **223h** (0,44 г, 1,02 ммоль) и 3 Н водн. HCl (3,4 мл, 10,2 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **224h** (0,46 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=389 (M+1).

Соединение 225h: Раствор соединения **224h** (0,46 г, ≤ 1,02 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 1,0 мл, 5,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **225h** (0,42 г, выход 99%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. *m/z*=417 (M+1).

Соединение 226h: Раствор соединения **225h** (0,41 г, 0,98 ммоль) и уксусной кислоты (0,60 мл, 10,48 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,10 г, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, после этого - при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **226h** (0,42 г, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 227h: Раствор соединения **226h** (0,42 г, ≤ 0,98 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,68 г, 4,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и $CHCl_3$ (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **227h** (0,26 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=414 (M+1).

T134: Соединение **227h** (0,26 г, 0,63 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (90 мг, 0,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,51 мл, 6,31 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T134** (0,19 г, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=412 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 7,40 (дт, *J*=6,1, 8,1 Гц, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,27 (м, 3H), 7,14 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 6,97 (ддд, *J*=0,9, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,93 (тд, *J*=2,3, 9,0 Гц, 1H),

2,55 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 228: Смесь соединения **222** (0,66 г, 1,91 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали формальдегидом (37 масс. % в воде, 0,32 г, 3,94 ммоль) и ацетатом аммония (1,47 г, 19,07 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **228** (546 мг, выход 80%) в виде вязкого масла. *m/z*=357 (M+1).

Соединение 229: Соединение **228** (545 мг, 1,53 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор *N*-бромсукцинимида (0,38 г, 2,14 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **229** (0,45 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=435/437 (M+1).

Соединение 230a: Реакционный сосуд наполняли соединением **229** (0,31 г, 0,71 ммоль), 4-хинолин бороновой кислотой (0,23 г, 1,33 ммоль), карбонатом калия (0,29 г, 2,10 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (0,17 г, 0,15 ммоль), диметоксиэтаном (20 мл) и водой (5 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOH в CH_2Cl_2) с получением соединения **230a** (0,32 г, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1).

Соединение 231a: Соединение **230a** (0,325 г, 0,67 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (9 мл, 27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **231a** (0,283 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=440 (M+1).

Соединение 232a: Соединение **231a** (0,28 г, 0,64 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,46 г, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **232a** (0,277 г, выход 93%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 233a: Смесь соединения **232a** (0,277 г, 0,59 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (82 мг, 1,18 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **233a** (0,17 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 234a: Смесь соединения **233a** (0,168 г, 0,36 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,20 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **234a** (0,173 г, количественный выход) в виде коричневого твердого вещества. *m/z*=465 (M+1).

T135: Раствор соединения **234a** (0,17 г, ≤ 0,36 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (52 мг, 0,18 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T135** (84 мг, выход 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=463 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,77 (ддд, *J*=1,5, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,63 (ддд, *J*=1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,28 (дт, *J*=5,9, 8,1 Гц, 1H), 7,06 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 6,85 (м, 2H), 2,65 (м, 3H), 2,25 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (дтд, *J*=2,4, 5,1, 9,7 Гц, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 230b: Соединение **230b** (грязно-белое твердое вещество, 0,217 г, выход 63%) синтезировали из соединения **229** (0,31 г, 0,71 ммоль), 5-хинолинбороновой кислоты (0,23 г, 1,33 ммоль), карбоната калия (0,29 г, 2,10 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,17 г, 0,15 ммоль) в диметоксиэтане (20 мл) и воде (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **230a**. Соединение **230b** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2). *m/z*=484 (M+1).

Соединение 231b: Соединение **231b** (белое твердое вещество, 0,177 г, выход 91%) синтезировали из соединения **230b** (0,215 г, 0,44 ммоль) и 3 H водн. HCl (5 мл, 15 ммоль) в ТГФ (8 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **231a**. *m/z*=440 (M+1).

Соединение 232b: Соединение **232b** (бежевое твердое вещество, 0,186 г, количественный выход) синтезировали из соединения **231b** (0,175 г, 0,40 ммоль), этилформиата (12 мл, 149 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,29 г, 1,61 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **232a**. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 233b: Соединение **233b** (желтое твердое вещество, 0,17 г, выход 92%) синтезировали из соединения **232b** (0,186 г, 0,40 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (55 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **233a**. *m/z*=465 (M+1).

Соединение 234b: Соединение **234b** (коричневое твердое вещество, 0,120 г, выход 69%) синтезировали из соединения **233b** (0,173 г, 0,37 ммоль) и карбоната калия (0,20 г, 1,45 ммоль) в MeOH (12 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **234a**. *m/z*=465 (M+1).

T136: Раствор соединения **234b** (0,12 г, 0,26 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (37 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T136** (65 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=463 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (дд, *J*=1,7, 4,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (ддд, *J*=0,9, 1,8, 8,6 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J*=7,2, 8,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J*=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,02 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,3 Гц, 1H), 6,81 (м, 2H), 2,64 (м, 3H), 2,25 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,89 (ддт, *J*=7,1, 10,3, 13,2 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 230c: Соединение **230c** (белое твердое вещество, 0,32 г, выход 93%) синтезировали из соединения **229** (0,31 г, 0,71 ммоль), 3-хинолинбороновой кислоты (0,23 г, 1,33 ммоль), карбоната калия (0,29 г, 2,10 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,17 г, 0,15 ммоль) в диметоксиэтане (20 мл) и воде (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **230a**. Соединение **230c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2). *m/z*=484 (M+1).

Соединение 231c: Соединение **231c** (белое твердое вещество, 0,278 г, выход 97%) синтезировали из соединения **230c** (0,316 г, 0,65 ммоль) и 3 H водн. HCl (9 мл, 27 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **231a**. *m/z*=440 (M+1).

Соединение 232c: Соединение **232c** (бежевое твердое вещество, 0,219 г, количественный выход) синтезировали из соединения **231c** (0,19 г, 0,44 ммоль), этилформиата (13 мл, 161 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,32 г, 1,78 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **232a**. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 233c: Соединение **233c** (белое твердое вещество, 0,14 г, выход 69%) синтезировали из соединения **232c** (0,219 г, ≤ 0,44 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (64 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **233a**. Соединение **233c** очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, элюирование 50% - 100% EtOAc в гексанах). *m/z*=465 (M+1).

Соединение 234c: Соединение **234c** (желтое твердое вещество, 0,15 г, количественный выход) синтезировали из соединения **233c** (0,14 г, 0,30 ммоль) и карбоната калия (0,17 г, 1,23 ммоль) в MeOH (12 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **234a**. *m/z*=465 (M+1).

T137: Раствор соединения **234c** (0,15 г, ≤ 0,30 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (46 мг, 0,16 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T137** (84 мг, выход 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=463 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (дд, *J*=0,8, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (дд, *J*=1,0, 8,3 Гц, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,55 (ддд, *J*=1,2, 6,9, 8,2 Гц, 1H), 7,44 (дт, *J*=6,2, 8,3 Гц, 1H), 7,20 (ддт, *J*=1,0, 2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,03 (м, 2H), 2,60 (м, 3H), 2,18 (м, 2H), 1,86 (тт, *J*=8,9, 13,3 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 230d: Соединение **230d** (грязно-белое твердое вещество, 0,14 г, выход 64%) синтезировали из соединения **229** (0,20 г, 0,46 ммоль), 3-изопропилфенилбороновой кислоты (98 мг, 0,60 ммоль), карбоната калия (0,20 г, 1,45 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,12 г, 0,10 ммоль) в диметоксиэтане (20 мл) и воде (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **230a**. Соединение **230d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах). *m/z*=475 (M+1).

Соединение 231d: Соединение **231d** (белое твердое вещество, 0,126 г, количественный выход) синтезировали из соединения **230d** (0,132 г, 0,28 ммоль) и 3 H водн. HCl (3 мл, 9 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **231a**. *m/z*=431 (M+1).

Соединение 232d: Соединение **232d** (желтое твердое вещество, 0,135 г, количественный выход) синтезировали из соединения **231d** (0,126 г, ≤ 0,28 ммоль), этилформиата (8 мл, 99 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,21 г, 1,17 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **232a**. *m/z*=459 (M+1).

Соединение 233d: Соединение **233d** (белое твердое вещество, 86 мг, выход 68%) синтезировали из соединения **232d** (0,135 г, ≤ 0,28 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (41 мг, 0,59 ммоль) в EtOH (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **233a**. Соединение **233d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2). *m/z*=456 (M+1).

Соединение 234d: Соединение **234d** (белое твердое вещество, 90 мг,

количественный выход) синтезировали из соединения **233d** (85 мг, 0,19 ммоль) и карбоната калия (0,103 г, 0,75 ммоль) в MeOH (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **234a**. *m/z*=456 (M+1).

T138: Раствор соединения **234d** (89 мг, 0,20 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (28 мг, 0,098 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T138** (48 мг, выход 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=454 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (с, 1H), 7,40 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,16 (м, 5H), 6,98 (ддд, *J*=1,0, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,93 (тд, *J*=2,3, 9,0 Гц, 1H), 2,78 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,56 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,08 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 230e: Соединение **230e** (белое твердое вещество, 0,25 г, выход 68%) синтезировали из соединения **229** (0,31 г, 0,71 ммоль), 2-морфолинопиридин 4-бороновой кислоты (0,19 г, 0,91 ммоль), карбоната калия (0,29 г, 2,10 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,17 г, 0,15 ммоль) в диметоксиэтане (20 мл) и воде (5 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **230a**. Соединение **230e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% EtOH в CH_2Cl_2). *m/z*=519 (M+1).

Соединение 231e: Соединение **231e** (желтое твердое вещество, 0,245 г, количественный выход) синтезировали из соединения **230e** (0,25 г, 0,48 ммоль) и 3 H водн. HCl (5 мл, 15 ммоль) в ТГФ (8 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **231a**. *m/z*=475 (M+1).

Соединение 232e: Соединение **232e** (желтое твердое вещество, 0,25 г, количественный выход) синтезировали из соединения **231e** (0,242 г, ≤ 0,48 ммоль), этилформиата (15 мл, 186 ммоль) и метоксида натрия (30 масс. % в MeOH, 0,40 г, 2,22 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **232a**. *m/z*=503 (M+1).

Соединение 233e: Соединение **233e** (белое твердое вещество, 0,167 г, выход 69%) синтезировали из соединения **232e** (0,25 г, ≤ 0,48 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (69 мг, 0,99 ммоль) в EtOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **233a**. Соединение **233e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). *m/z*=500 (M+1).

Соединение 234e: Соединение **234e** (белое твердое вещество, 0,164 г, выход 98%) синтезировали из соединения **233e** (0,167 г, 0,33 ммоль) и карбоната калия (0,184 г, 1,33 ммоль) в MeOH (15 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **234a**. *m/z*=500 (M+1).

T139: Раствор соединения **234e** (0,162 г, 0,32 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (46 мг, 0,16 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T139** (80 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=498 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 8,01 (дд, *J*=0,6, 5,2 Гц, 1H), 7,46 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,20 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,97 (тд, *J*=2,2, 8,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,36 (дд, *J*=1,3, 5,3 Гц, 1H), 3,79 (м, 4H), 3,45 (м, 4H), 2,54 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 235: Герметично закрываемую колбу наполняли соединением **229** (0,41 г, 0,94 ммоль), бензилтрифторборатом калия (0,28 г, 1,41 ммоль), карбонатом цезия (0,92 г, 2,83 ммоль), ТГФ (9 мл) и водой (1 мл). Смесь дегазировали. Добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (69 мг, 0,094 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **235** (83 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=447 (M+1).

Соединение 236: Раствор соединения **235** (83 мг, 0,19 ммоль) и 3 Н водн. HCl (0,62 мл, 1,86 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **236** (94 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=403 (M+1).

Соединение 237: Раствор соединения **236** (94 мг, ≤ 0,19 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,17 мл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **237** (95 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=431 (M+1).

Соединение 238: Раствор соединения **237** (95 мг, ≤ 0,19 ммоль) и уксусной кислоты (0,11 мл, 1,92 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (19 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, после этого - при

комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **238** (85 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 239: Раствор соединения **238** (85 мг, ≤ 0,19 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,14 г, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **239** (70 мг, выход 88%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=428 (M+1).

T140: Соединение **239** (70 мг, 0,16 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T140** (21 мг, выход 30%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=426 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,36 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,16 (м, 4H), 6,94 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 6,72 (тд, *J*=2,3, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,56 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,41 (ддд, *J*=6,4, 11,0, 17,2 Гц, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,12 (дт, *J*=2,2, 12,8 Гц, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,74 (тдд, *J*=6,5, 13,0, 19,1 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 240a: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **229** (200 мг, 0,459 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридином (188 мг, 0,688 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (53 мг, 0,046 ммоль), трехосновным фосфатом калия (292 мг, 1,38 ммоль), 1,4-диоксаном (6 мл) и водой (2 мл). Смесь продували N_2. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **240a** (211 мг, выход 92%) в виде белого стекла. *m/z*=502 (M+1).

Соединение 241a: Раствор соединения **240a** (210 мг, 0,418 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,39 мл, 4,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым

раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **241a** (187 мг, выход 98%) в виде белого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=458 (M+1).

Соединение 242a: Соединение **241a** (185 мг, 0,404 ммоль) в этилформиате (25 мл, 311 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,75 мл, 4,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (16 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (42 мг, 0,604 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 19 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **242a** (184 мг, выход 94%) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=483 (M+1).

Соединение 243a: Раствор соединения **242a** (183 мг, 0,379 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (105 мг, 0,758 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего нагревали при 55°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **243a** (136 мг, выход 74%) в виде желтого стекла. *m/z*=483 (M+1).

T141: Соединение **243a** (135 мг, 0,279 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли пиридин (0,23 мл, 2,84 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T141** (94 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=481 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 8,57 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,53 (дт, *J*=6,0, 8,2 Гц, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 2,60 (кд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,53 (дд, *J*=3,9, 8,7 Гц, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,83 (тт, *J*=9,1, 13,5 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 240b: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **229** (200 мг, 0,459 ммоль), (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислотой (112 мг, 0,687 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (53 мг, 0,046 ммоль), трехосновным фосфатом калия (292 мг, 1,38 ммоль), 1,4-диоксаном (6 мл) и водой (2 мл). Смесь продували

N_2. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 23 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **240b** (93 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 241b: Раствор соединения **240b** (93 мг, 0,196 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,65 мл, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **241b** (88 мг, количественный выход) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=430 (M+1).

Соединение 242b: Соединение **241b** (88 мг, ≤ 0,196 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,38 мл, 2,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,34 мл, 2,04 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (21 мг, 0,302 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 21 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **242b** (90 мг, количественный выход) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 243b: Раствор соединения **242b** (90 мг, ≤ 0,196 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (55 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 4,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **243b** (58 мг, выход 65%) в виде желтого стекла. *m/z*=455 (M+1).

T142: Соединение **243b** (57 мг, 0,125 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (19,6 мг, 0,069 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T142** (45 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=453 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 8,27 (дд, *J*=0,8, 2,3 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J*=0,7, 2,3, 8,2 Гц, 1H), 7,43 (дт, *J*=6,0, 8,1 Гц, 1H), 7,17 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (тд, *J*=0,7, 8,1 Гц, 1H), 6,98 (ддд, *J*=0,9, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6,94 (тд, *J*=2,2, 8,9 Гц, 1H), 2,59 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,99 (м, 4H).

Соединение 240c: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **229** (183 мг, 0,420 ммоль), (3-морфолинофенил)бороновой кислотой (131 мг, 0,633 ммоль), трехосновным фосфатом калия (268 мг, 1,26 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (48,5 мг, 0,042 ммоль), 1,4-диоксаном (3 мл) и ДМФ (1 мл). Смесь продували N_2. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и осаждали продукт. Смесь фильтровали через подушку из целита® и промывали EtOAc. Фильтрат и промывочный материал EtOAc сливали. Фильтрационный осадок тщательно промывали CH_2Cl_2. Фильтрат CH_2Cl_2 сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **240c** (151 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=518 (M+1).

Соединение 241c: Раствор соединения **240c** (151 мг, 0,292 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,97 мл, 2,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между CH_2Cl_2 и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **241c** (121 мг, выход 87%) в виде грязно-белого твердого вещества и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 242c: Соединение **241c** (120 мг, 0,253 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,47 мл, 2,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,42 мл, 2,52 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (26 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **242c** (126 мг, количественный выход) в виде стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=499 (M+1).

Соединение 243c: Раствор соединения **242c** (125 мг, 0,251 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали карбонатом калия (69 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и

насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **243c** (84 мг, выход 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=499 (M+1).

T143: Раствор соединения **243c** (83 мг, 0,17 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) в атмосфере азота обрабатывали ДДХ (49 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc). Полученный продукт растворяли в EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **T143** (30 мг, выход 36%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=497 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (с, 1H), 7,40 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,13 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 6,94 (тд, *J*=2,2, 9,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, *J*=2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,73 (тд, *J*=1,2, 7,7 Гц, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,55 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,82 (тт, *J*=8,3, 13,2 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 240d: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **229** (170 мг, 0,390 ммоль), 2-(циклопропилпиридин-4-ил)бороновой кислотой (95 мг, 0,58 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (45 мг, 0,039 ммоль), трехосновным фосфатом калия (248 мг, 1,17 ммоль), 1,4-диоксаном (3 мл) и водой (1 мл). Смесь продували N_2. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **240d** (79 мг, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=474 (M+1).

Соединение 241d: Раствор соединения **240d** (114 мг, 0,241 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (0,80 мл, 2,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **241d** (121 мг, количественный выход) в виде желтого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=430 (M+1).

Соединение 242d: Соединение **241d** (120 мг, ≤ 0,241 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,52 мл, 2,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,47 мл, 2,82 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (29 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **242d** (152 мг, количественный выход) в виде коричневого вязкого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 243d: Раствор соединения **242d** (150 мг, < 0,241 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (91 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 5,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **243d** (50 мг, выход 46%) в виде желтого стекла. *m/z*=455 (M+1).

T144: Соединение **243d** (50 мг, 0,11 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (17 мг, 0,059 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли пиридин (0,09 мл, 1,11 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T144** (34 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=453 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,47 (дт, *J*=6,0, 8,1 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,81 (дд, *J*=1,7, 5,2 Гц, 1H), 2,59 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 1,82 (тт, *J*=8,8, 13,3 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,93 (м, 4H).

Соединение 244: В смесь соединения **222** (1,665 г, 4,82 ммоль) в EtOH (33 мл) добавляли ацетат аммония (3,716 г, 48,20 ммоль) и 3-бромбензальдегид (1,784 г, 9,64 ммоль) при комнатной температуре.Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение 60 ч, после чего дефлегмировали в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (60 мл) и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (2 × 30 мл) и водой (30 мл).Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **244** (1,815 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=511/513 (M+1).

Соединение 245: Раствор соединения **244** (1,815 г, 3,55 ммоль) в ТГФ (90 мл) обрабатывали 3 Н водн. HCl (11,5 мл, 34,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 20 ч, после чего концентрировали. Остаток охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли 1 Н водн. NaOH (35 мл, 35 ммоль) и насыщ. водн. $NaHCO_3$ (30 мл).Органический слой отделяли.Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 30 мл).Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель,

элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **245** (1,538 г, выход 93%) в виде красного твердого вещества. *m/z*=467/469 (M+1).

Соединение 246: Раствор соединения **245** (300 мг, 0,64 ммоль) в этилформиате (1,6 мл, 19,89 ммоль) обрабатывали метоксидом натрия (25 масс. % в MeOH, 1,47 мл, 6,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего охлаждали до 0 °C. Последовательно добавляли 6 Н водн. HCl (1,07 мл, 6,42 ммоль), EtOH (6,5 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (67 мг, 0,96 ммоль).Смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч, после чего концентрировали.Остаток разводили EtOAc (50 мл) и промывали водой (2 × 20 мл).Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **246** (170 мг, выход 54%) в виде светло-коричневого твердого вещества. *m/z*=492/494 (M+1).

Соединение 247: В раствор соединения **246** (170 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (3,5 мл) добавляли метоксид натрия (25 масс. % в MeOH, 0,158 мл, 0,69 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере N_2 при 55°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл).Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **247** (158 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=492/494 (M+1).

T145: Соединение **247** (80 мг, 0,16 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,081 ммоль) взвешивали в пробирке и охлаждали до 0°C в атмосфере N_2. Добавляли ДМФ (1,6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.Добавляли пиридин (39 мкл, 0,49 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали водой (3 × 15 мл). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T145** (19 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=490/492 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (с, 1H), 7,63 (т, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,18 (ддт, *J*=0,9, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 7,14 (тд, *J*=1,4, 7,8 Гц, 1H), 7,08 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,97 (ддд, *J*=0,9, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,94 (тд, *J*=2,2, 8,8 Гц, 1H), 2,55 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,82 (тт, *J*=9,2, 13,1 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 248a: Соединение **247** (74,6 мг, 0,152 ммоль), пиридин-4-илбороновую кислоту (27,9 мг, 0,227 ммоль), K_3PO_4 (96,5 мг, 0,455 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (8,8 мг, 0,0076 ммоль) взвешивали в колбе для микроволновой обработки. Смесь 1,4-диоксана (1 мл) и ДМФ (0,5 мл) продували N_2 в течение 5 мин и добавляли. Смесь продували N_2 еще в течение 5 мин, после чего нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 90°C в течение 4 ч.После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и 10% NaH_2PO_4 (10 мл).Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 10

мл).Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% ацетоном в гексанах) с получением соединения **248a** (59 мг, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=491 (M+1).

T146: Соединение **248a** (56 мг, 0,11 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (16 мг, 0,056 ммоль) взвешивали в пробирке и охлаждали до 0°C в атмосфере N_2. Добавляли ДМФ (1,1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.Добавляли пиридин (28 мкл, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали водой (3 × 15 мл). Органический экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 80% ацетоном в гексанах) с получением соединения **T146** (43 мг, выход 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (м, 2H), 7,69 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,47 (дт, *J*=6,1, 8,2 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,21 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,99 (тд, *J*=2,2, 8,9 Гц, 1H), 2,58 (м, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,84 (тт, *J*=9,0, 13,2 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 248b: Соединение **247** (85 мг, 0,17 ммоль), пиримидин-5-илбороновую кислоту (32 мг, 0,26 ммоль), K_3PO_4 (110 мг, 0,52 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (10 мг, 0,0086 ммоль) взвешивали в колбе для микроволновой обработки. Смесь 1,4-диоксана (1 мл) и ДМФ (0,5 мл) продували N_2 в течение 5 мин и добавляли. Смесь продували N_2 еще в течение 5 мин, после чего нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 90°C в течение 3 ч.После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и 10% NaH_2PO_4 (10 мл).Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл).Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% ацетоном в гексанах) с получением соединения **248b** (73 мг, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

T147: Раствор соединения **248b** (70 мг, 0,14 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (20 мг, 0,071 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.Добавляли пиридин (34 мкл, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта и снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 30% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T147** (25 мг, выход 36%) в виде бледно-розового твердого вещества. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,46 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,98 (тд, *J*=2,3, 9,0 Гц, 1H), 2,57 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,85

(м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 248c: Соединение **248c** (грязно-белое твердое вещество, 75 мг, выход 85%) синтезировали из соединения **247** (85 мг, 0,17 ммоль), (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (36 мг, 0,26 ммоль), K_3PO_4 (110 мг, 0,52 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мг, 0,0086 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **248b**. Соединение **248c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 100% ацетоном в гексанах). *m/z*=509 (M+1).

T148: Раствор соединения **248c** (75 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (21 мг, 0,074 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.Добавляли пиридин (35 мкл, 0,44 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T148** (30 мг, выход 40%) в виде бледно-розового твердого вещества. *m/z*=507 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,44 (м, 5H), 7,22 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,05 (ддд, *J*=0,9, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,98 (тд, *J*=2,3, 8,8 Гц, 1H), 2,58 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 248d: Соединение **248d** (грязно-белое твердое вещество, 46 мг, выход 54%) синтезировали из соединения **247** (85 мг, 0,17 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (33 мг, 0,26 ммоль), K_3PO_4 (110 мг, 0,52 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мг, 0,0086 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **248b**. Соединение **248d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2). *m/z*=494 (M+1).

T149: Раствор соединения **248d** (46 мг, 0,093 ммоль) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (13 мг, 0,047 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.Добавляли пиридин (22 мг, 0,28 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T149** (18 мг, выход 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (с, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,22 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,17 (ддт, *J*=0,9, 2,6, 8,3 Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,01 (ддд, *J*=1,0, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,97 (тд, *J*=2,3, 8,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,56 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 248e: Соединение **248e** (грязно-белое твердое вещество, 60 мг, выход 77%) синтезировали из соединения **247** (75 мг, 0,15 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-

ил)бороновой кислоты (32 мг, 0,23 ммоль), K_3PO_4 (97 мг, 0,46 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (8,8 мг, 0,0076 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **248a**. Реакционную смесь нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 90°C в течение 3 ч. Соединение **248e** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2). *m/z*=509 (M+1).

T150: Раствор соединения **248e** (60 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (17 мг, 0,059 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.Добавляли пиридин (28 мг, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T150** (27 мг, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=507 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (с, 1H), 7,53 (ддд, *J*=1,2, 1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,10 (т, *J*=0,6, 1,8 Гц, 1H), 7,04 (ддд, *J*=0,9, 2,0, 7,9 Гц, 1H), 6,96 (тд, *J*=2,3, 8,9 Гц, 1H), 2,55 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,83 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 248f: Соединение **248f** (грязно-белое твердое вещество, 51 мг, выход 60%) синтезировали из соединения **247** (85 мг, 0,17 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (33 мг, 0,26 ммоль), K_3PO_4 (110 мг, 0,52 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мг, 0,0086 ммоль), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **248b**. Соединение **248f** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2). *m/z*=494 (M+1).

T151: Раствор соединения **248f** (51 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (15 мг, 0,052 ммоль) в ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.Добавляли пиридин (25 мг, 0,31 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 50% ацетоном в CH_2Cl_2) с получением соединения **T151** (34 мг, выход 67%d) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (с, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,39 (дд, *J*=7,7, 8,2 Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,18 (ддт, *J*=0,9, 2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (ддд, *J*=0,9, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6,97 (тд, *J*=2,3, 8,8 Гц, 1H), 6,14 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,56 (м, 3H), 2,11 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 249: Смесь соединения **173** (0,33 г, 1,31 ммоль), 3-аминопиридина (0,18 г, 1,91 ммоль) и каталитического количества *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата в бензоле дефлегмировали в течение ночи с ловушкой Дина - Старка для удаления воды. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ.

водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **249** (0,14 г, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=329 (M+1).

Соединение 250: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **249** (600 мг, 1,82 ммоль) и EtOH (22 мл). Добавляли ацетат аммония (1,44 г, 18,68 ммоль) и 37% водн. Раствор формалина (0,74 мл, 9,10 ммоль). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 8% MeOH в EtOAc) с получением соединения **250** (529 мг, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=340 (M+1).

Соединение 251: В раствор соединения **250** (528 мг, 1,56 ммоль) в безводном ацетонитриле (25 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли *N*-бромсукцинимид (333 мг, 1,87 ммоль). Реакционную смесь держали при 0°C в течение 1 ч, после чего оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2,5 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **251** (669 мг, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=418/420 (M+1).

Соединение 252a: Стеклянный сосуд с толстыми стенками наполняли соединением **251** (250 мг, 0,597 ммоль), 4-бифенилбороновой кислотой (177 мг, 0,894 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (69 мг, 0,060 ммоль), трехосновным фосфатом калия (380 мг, 1,79 ммоль), 1,4-диоксаном (6 мл) и водой (2 мл). Сосуд продували N_2, после чего герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **252a** (208 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

Соединение 253a: Раствор соединения **252a** (205 мг, 0,416 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,38 мл, 4,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **253a** (178 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 254a: Соединение **253a** (178 мг, 0,398 ммоль) в этилформиате (24 мл,

298 ммоль) охлаждали до 0 °С. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,74 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,66 мл, 3,96 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (41 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 20 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **254a** (191 мг, количественный выход) в виде стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 255a: Раствор соединения **254a** (190 мг, < 0,398 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (111 мг, 0,804 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего нагревали при 55°С в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **255a** (157 мг, выход 83%) в виде стекла. *m/z*=473 (M+1).

T152: Раствор соединения **255a** (155 мг, 0,328 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°С в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (52 мг, 0,182 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,27 мл, 3,34 ммоль). Смесь нагревали при 60°С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T152** (117 мг, выход 76%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (дд, *J*=1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,57 (дд, *J*=0,8, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 7,40 (м, 6H), 2,57 (м, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 252b: Соединение **252b** (белое твердое вещество, 187 мг, выход 68%) синтезировали из соединения **251** (250 мг, 0,597 ммоль), 4-изопропилфенилбороновой кислоты (147 мг, 0,896 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (69 мг, 0,060 ммоль), трехосновного фосфата калия (380 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **252a**. Реакционную смесь нагревали при 110°С в течение 23 ч. Соединение **252b** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах). *m/z*=458 (M+1).

Соединение 253b: Раствор соединения **252b** (184 мг, 0,402 ммоль) в ТГФ (15 мл)

обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,34 мл, 4,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 27 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **253b** (160 мг, выход 96%) в виде прозрачного стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=414 (M+1).

Соединение 254b: Соединение **253b** (160 мг, 0,386 ммоль) в этилформиате (22 мл, 273 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,71 мл, 3,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (15 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,64 мл, 3,84 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (40 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **254b** (175 мг, количественный выход) в виде стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 255b: Раствор соединения **254b** (174 мг, ≤ 0,386 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (109 мг, 0,790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего нагревали при 55°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **255b** (147 мг, выход 87%) в виде стекла. *m/z*=439 (M+1).

T153: Раствор соединения **255b** (145 мг, 0,331 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (52 мг, 0,182 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,27 мл, 3,34 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T153** (110 мг, выход 76%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=437 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (м, 2H), 8,51 (дд, *J*=0,7, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (ддд, *J*=1,6, 2,5, 8,1 Гц, 1H), 7,40 (ддд, *J*=0,8, 4,8, 8,1 Гц, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 2,85 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,56 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,20 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 252c: Соединение **252c** (белое твердое вещество, 246 мг, выход 74%) синтезировали из соединения **251** (300 мг, 0,717 ммоль), хинолин-4-бороновой кислоты (186 мг, 1,075 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (83 мг, 0,072 ммоль), трехосновного фосфата калия (456 мг, 2,15 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **252a**. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 14 ч. Соединение **252c** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc). *m/z*=467 (M+1).

Соединение 253c: Раствор соединения **252c** (245 мг, 0,525 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,75 мл, 5,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **253c** (210 мг, выход 95%) в виде стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 254c: Соединение **253c** (210 мг, 0,497 ммоль) в этилформиате (28 мл, 348 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,92 мл, 4,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (18 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,83 мл, 4,98 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (52 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **254c** (213 мг, выход 96%) в виде желтого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 255c: Раствор соединения **254c** (212 мг, 0,474 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (131 мг, 0,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего нагревали при 55°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 11% MeOH в EtOAc) с получением соединения **255c** (182 мг, выход 86%) в виде желтого стекла. *m/z*=448 (M+1).

T154: Раствор соединения **255c** (180 мг, 0,402 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (63 мг, 0,220 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,33 мл, 4,08 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический

слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T154** (104 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=446 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,57 (дд, *J*=1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,47 (дд, *J*=0,8, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (ддд, *J*=0,7, 1,5, 8,4 Гц, 1H), 8,13 (ддд, *J*=0,6, 1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,76 (ддд, *J*=1,5, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, *J*=1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,36 (ддд, *J*=1,6, 2,6, 8,1 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,00 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 2,65 (м, 3H), 2,27 (дт, *J*=2,2, 12,9 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,91 (ддт, *J*=6,8, 10,6, 13,2 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 252d: Соединение **252d** (белое твердое вещество, 253 мг, выход 67%) синтезировали из соединения **251** (320 мг, 0,764 ммоль), 3-бифенилбороновой кислоты (227 мг, 1,14 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (88 мг, 0,076 ммоль), трехосновного фосфата калия (486 мг, 2,29 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл), используя процедуру, описанную для синтеза соединения **252a**. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение **252d** очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 60% EtOAc в гексанах). *m/z*=492 (M+1).

Соединение 253d: Раствор соединения **252d** (253 мг, 0,514 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,71 мл, 5,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **253d** (230 мг, количественный выход) в виде стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=448 (M+1).

Соединение 254d: Соединение **253d** (230 мг, 0,514 ммоль) в этилформиате (32 мл, 398 ммоль) охлаждали до 0 °C. Добавляли метоксид натрия (5,4 М в MeOH, 0,95 мл, 5,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворяли в EtOH (32 мл). Добавляли 6,0 Н водн. HCl (0,86 мл, 5,16 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (54 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 17 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **254d** (254 мг, количественный выход) в виде желтого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 255d: Раствор соединения **254d** (252 мг, < 0,514 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (147 мг, 1,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **255d** (185 мг, выход 76%) в виде стекла. *m/z*=473 (M+1).

T155: Раствор соединения **255d** (147 мг, 0,311 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (49 мг, 0,171 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли безводный пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T155** (117 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (дд, *J*=1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,57 (дд, *J*=0,8, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (дт, *J*=0,5, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,40 (м, 5H), 7,33 (м, 2H), 7,23 (ддд, *J*=1,2, 1,8, 7,8 Гц, 1H), 2,58 (м, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 256: В раствор соединения **173** (1,5 г, 5,94 ммоль) в бензоле (50 мл) добавляли 1-метил-1*H*-пиразол-4-амин (0,72 г, 7,41 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,11 г, 0,59 ммоль). Смесь дефлегмировали в течение 4 суток с ловушкой Дина - Старка для удаления воды, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **256** (1,0 г, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества. *m/z*=332 (M+1).

Соединение 257a: Смесь соединения **256** (0,23 г, 0,69 ммоль) в абсолютном EtOH (5 мл) последовательно обрабатывали 4-изопропилбензальдегидом (0,21 г, 1,42 ммоль) и ацетатом аммония (0,54 г, 7,01 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **257a** (283 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 258a: Соединение **257a** (0,278 г, 0,60 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (9 мл, 27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **258a** (0,27 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=417 (M+1).

Соединение 259a: Соединение **258a** (0,269 г, ≤ 0,60 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH,

0,46 г, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **259a** (0,295 г, количественный выход) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 260a: Смесь соединения **259a** (0,295 г, ≤ 0,60 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (91 мг, 1,31 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **260a** (0,223 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

Соединение 261a: Смесь соединения **260a** (0,223 г, 0,50 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,279 мг, 2,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **261a** (0,168 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=442 (M+1).

T156: Раствор соединения **261a** (0,166 г, 0,38 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (54 мг, 0,19 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T156** (85 мг, 51%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=440 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 7,44 (д, *J*=0,7 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,88 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,53 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,80 (ддт, *J*=7,4, 10,2, 13,3 Гц, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,22 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 257b: Смесь соединения **256** (0,25 г, 0,75 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали 3-хлорбензальдегидом (0,21 г, 1,49 ммоль) и ацетатом аммония (0,58 г, 7,52 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **257b** (330 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 258b: Соединение **257b** (0,33 г, 0,73 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (9 мл, 27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **258b** (0,29 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=409 (M+1).

Соединение 259b: Соединение **258b** (0,291 г, 0,71 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,51 г, 2,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **259b** (0,291 г, выход 94%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=437 (M+1).

Соединение 260b: Смесь соединения **259b** (0,291 г, 0,67 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,102 г, 1,47 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **260b** (0,171 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=434 (M+1).

Соединение 261b: Смесь соединения **260b** (0,171 г, 0,39 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,22 г, 1,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **261b** (0,183 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=434 (M+1).

T157: Раствор соединения **261b** (0,182 г, 0,42 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (60 мг, 0,21 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,40 мл, 4,95 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T157** (120 мг, выход 66%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=432 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,45 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,53 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 257c: Смесь соединения **256** (0,25 г, 0,75 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали 3,4-дихлорбензальдегидом (0,26 г, 1,49 ммоль) и

ацетатом аммония (0,58 г, 7,52 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **257c** (283 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=487 (M+1).

Соединение 258c: Соединение **257c** (0,282 г, 0,58 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (6 мл, 18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **258c** (0,25 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=443 (M+1).

Соединение 259c: Соединение **258c** (0,22 г, 0,50 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,35 г, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **259c** (0,229 г, выход 98%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1).

Соединение 260c: Смесь соединения **259c** (0,229 г, 0,49 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (75 мг, 1,08 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **260c** (0,192 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

Соединение 261c: Смесь соединения **260c** (0,192 г, 0,41 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,23 г, 1,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **261c** (0,182 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1).

T158: Раствор соединения **261c** (0,182 г, 0,39 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (60 мг, 0,21 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,40 мл, 4,95 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **T158** (0,118 г, выход 65%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=466 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 7,67 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,21 (дд, *J*=2,0, 8,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,53 (м, 3H), 2,10 (м, 2H), 1,80 (ддт, *J*=7,3, 10,2, 13,4 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 257d: Смесь соединения **256** (0,225 г, 0,68 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали 3-(пиридин-4-ил)бензальдегидом (0,25 г, 1,36 ммоль) и ацетатом аммония (0,52 г, 6,75 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **257d** (300 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 258d: Соединение **257d** (0,30 г, 0,61 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). Добавляли 3 Н водн. HCl (9 мл, 27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **258d** (0,30 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 259d: Соединение **258d** (0,30 г, ≤ 0,61 ммоль) смешивали с этилформиатом (15 мл, 186 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,55 г, 3,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **259d** (0,32 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1).

Соединение 260d: Смесь соединения **259d** (0,32 г, ≤ 0,61 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,12 г, 1,72 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **260d** (0,148 г, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

Соединение 261d: Смесь соединения **260d** (0,148 г, 0,31 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,17 г, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **261d** (0,148 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1).

T159: Раствор соединения **261d** (0,148 г, 0,31 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (44 мг, 0,15 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,40 мл, 4,95 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **T159** (48 мг, выход 33%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=475 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (м, 3H), 7,81 (м, 1H), 7,48 (м, 6H), 7,35 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,55 (м, 3H), 2,11 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 262: Смесь соединения **256** (0,25 г, 0,75 ммоль) в абсолютном EtOH (5 мл) последовательно обрабатывали формальдегидом (37 масс. % в воде, 0,122 г, 1,50 ммоль) и ацетатом аммония (0,58 г, 7,52 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOAc. Объединенные фильтрат и промытый материал концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **262** (200 мг, выход 78%) в виде вязкого масла. *m/z*=343 (M+1).

Соединение 263: Соединение **262** (200 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (18 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор *N*-бромсукцинимида (0,108 г, 0,61 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в CH_2Cl_2) с получением соединения **263** (0,26 г, количественный выход) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=421/423 (M+1).

Соединение 264: Реакционный сосуд наполняли соединением **263** (0,26 г, ≤ 0,58 ммоль) и диметоксиэтаном (20 мл). Добавляли (2-морфолинопиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,16 г, 0,77 ммоль), карбонат калия (0,25 г, 1,81 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,15 г, 0,13 ммоль) и воду (5 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в EtOAc) с получением соединения **264** (0,196 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 265: Соединение **264** (0,194 г, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл).

Добавляли 3 Н водн. HCl (5 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH 7. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **265** (0,179 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 266: Соединение **265** (0,177 г, 0,38 ммоль) смешивали с этилформиатом (12 мл, 149 ммоль) и обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % в MeOH, 0,28 г, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 для доведения pH до 5. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **266** (0,185 г, выход 99%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 267: Смесь соединения **266** (0,185 г, 0,38 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,12 г, 1,73 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **267** (0,140 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 268: Смесь соединения **267** (0,138 г, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,16 г, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **268** (0,135 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

T160: Раствор соединения **268** (0,132 г, 0,27 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (39 мг, 0,14 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли безводный пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **T160** (58 мг, выход 45%) в виде бежевого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 8,06 (дд, *J*=0,8, 5,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,54 (дд, *J*=1,3, 5,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,82 (м, 4H), 3,50 (м, 4H), 2,52 (м, 3H), 2,09 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 269a: Смесь соединения **173** (100 мг, 0,396 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до 45°C и добавляли циклопропиламин (45 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь

нагревали при 45°C в течение 19 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269a** (96 мг, выход 83%) в виде вязкого желтого масла. *m/z*=292 (M+1).

Соединение 270a: Смесь соединения **269a** (93 мг, 0,319 ммоль) в EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали 4-изопропилбензальдегидом (95 мг, 0,641 ммоль) и ацетатом аммония (246 мг, 3,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270a** (147 мг, количественный выход) в виде белого стекла. *m/z*=421 (M+1).

Соединение 271a: Раствор соединения **270a** (143 мг, < 0,319 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,13 мл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271a** (123 мг, количественный выход) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=377 (M+1).

Соединение 272a: Раствор соединения **271a** (122 мг, < 0,319 ммоль) в этилформиате (15 мл, 186 ммоль) при 0°C обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,60 мл, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (15 мл) и последовательно обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (0,54 мл, 3,24 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (34 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272a** (118 мг, выход 92%) в виде стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 273a: Раствор соединения **272a** (117 мг, 0,291 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (81 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **273a** (78 мг, выход 67%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=402 (M+1).

T161: Раствор **273a** (77 мг, 0,19 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0 °C

в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (30 мг, 0,10 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего обрабатывали безводным пиридином (0,15 мл, 1,86 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T161** (60 мг, выход 79%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=400 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 3,21 (тт, *J*=3,9, 7,0 Гц, 1H), 2,95 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,86 (ддд, *J*=1,2, 6,2, 16,5 Гц, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,82 (тдд, *J*=6,3, 12,8, 19,1 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 0,96 (м, 2H), 0,68 (м, 1H), 0,58 (м, 1H).

Соединение 269b: Сосуд высокого давления наполняли соединением **173** (500 мг, 1,98 ммоль), изопропиламином (0,32 мл, 3,72 ммоль) и толуолом (10 мл). Сосуд герметично закрывали, а реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269b** (464 мг, выход 80%) в виде желтого вязкого масла, которое затвердевало после отстаивания. *m/z*=294 (M+1).

Соединение 270b: Смесь соединения **269b** (342 мг, 1,16 ммоль) в EtOH (30 мл) последовательно обрабатывали 4-изопропилбензальдегидом (345 мг, 2,33 ммоль) и ацетатом аммония (894 мг, 11,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч и нагревали при 60°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270b** (142 мг, выход 29%) в виде светло-желтого стекла. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 271b: Раствор соединения **270b** (214 мг, 0,506 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,69 мл, 5,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271b** (176 мг, 92%) в виде твердого вещества и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=379 (M+1).

Соединение 272b: Раствор соединения **271b** (176 мг, 0,465 ммоль) в этилформиате (20 мл, 249 ммоль) при 0°C обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,86 мл, 4,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4.

Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (20 мл) и последовательно обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (0,78 мл, 4,68 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (48 мг, 0,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272b** (192 мг, количественный выход) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=404 (M+1).

Соединение 273b: Раствор соединения **272b** (191 мг, 0,473 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (131 мг, 0,946 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **273b** (113 мг, выход 59%) в виде белого стекла. *m/z*=404 (M+1).

T162: Раствор соединения **273b** (112 мг, 0,277 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (43,6 мг, 0,153 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего обрабатывали безводным пиридином (0,22 мл, 2,72 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T162** (86 мг, выход 77%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (с, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 4,57 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,82 (ддд, *J*=6,4, 11,1, 15,9 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,84 (ддт, *J*=6,2, 11,1, 13,1 Гц, 1H), 1,49 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,39 (д, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269c: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **173** (0,36 г, 1,43 ммоль) и метиламина (40 масс. % в воде, 0,23 г, 2,96 ммоль) в бензоле (10 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269c** (0,29 г, выход 76%) в виде желтого масла. *m/z*=266 (M+1).

Соединение 270c: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **269c** (0,29 г, 1,09 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,33 г, 2,23 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали

ацетатом аммония (0,84 г, 10,90 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **270c** (0,40 г, выход 93%) в виде светло-желтого воскообразного твердого вещества. *m/z*=395 (M+1).

Соединение 271c: Раствор соединения **270c** (0,40 г, 1,01 ммоль) и 3 Н водн. HCl (3,4 мл, 10,2 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271c** (0,33 г, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=351 (M+1).

Соединение 272c: Раствор соединения **271c** (0,33 г, 0,94 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,90 мл, 4,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272c** (0,35 г, выход 98%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=379 (M+1).

Соединение 273c: Раствор соединения **272c** (0,35 г, 0,92 ммоль) и уксусной кислоты (0,53 мл, 9,26 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (96 мг, 1,38 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273c** (0,33 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=376 (M+1).

Соединение 274c: Раствор соединения **273c** (0,33 г, 0,88 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,61 г, 4,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274c** (0,23 г, выход 70%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. *m/z*=376 (M+1).

T163: В перемешиваемый раствор соединения **274c** (0,23 г, 0,61 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (96 мг, 0,34 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали безводным пиридином (0,50 мл, 6,18 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали.

Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T163** (130 мг, выход 57%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. *m/z*=374 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,96 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,65 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269d: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **173** (0,35 г, 1,39 ммоль) и 2-метоксиэтиламина (0,21 г, 2,80 ммоль) в бензоле (10 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269d** (0,30 г, выход 70%) в виде светло-желтого масла. *m/z*=310 (M+1).

Соединение 270d: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **269d** (0,30 г, 0,97 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,29 г, 1,96 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали ацетатом аммония (0,75 г, 9,73 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% - 100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270d** (0,32 г, выход 75%) в виде светло-желтого воскообразного твердого вещества. *m/z*=439 (M+1).

Соединение 271d: Раствор соединения **270d** (0,32 г, 0,73 ммоль) и 3 Н водн. HCl (2,4 мл, 7,2 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271d** (0,27 г, выход 94%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=395 (M+1).

Соединение 272d: Раствор соединения **271d** (0,27 г, 0,68 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,64 мл, 3,41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272d** (0,31 г, количественный выход) в виде темного желто-коричневого масла. *m/z*=423 (M+1).

Соединение 273d: Раствор соединения **272d** (0,31 г, ≤ 0,68 ммоль) и уксусной кислоты (0,40 мл, 6,99 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (71 мг, 1,02 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали

при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273d** (0,23 г, выход 80%) в виде желто-коричневого твердого вещества. *m/z*=420 (M+1).

Соединение 274d: Раствор соединения **273d** (0,23 г, 0,55 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,38 г, 2,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274d** (0,13 г, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=420 (M+1).

T164: В перемешиваемый раствор соединения **274d** (0,13 г, 0,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (53 мг, 0,18 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,25 мл, 3,09 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T164** (100 мг, выход 77%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=418 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 4,11 (тд, *J*=5,8, 14,8 Гц, 1H), 3,98 (тд, *J*=5,8, 14,8 Гц, 1H), 3,53 (дт, *J*=2,5, 5,7 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,95 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,57 (кд, *J*=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269e: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **173** (0,71 г, 2,81 ммоль) и 2-(бензилокси)-1-этанамина (0,85 г, 5,62 ммоль) в бензоле (20 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269e** (0,91 г, выход 84%) в виде светло-желтого масла. *m/z*=386 (M+1).

Соединение 270e: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **269e** (0,91 г, 2,36 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,70 г, 4,72 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали ацетатом аммония (1,82 г, 23,61 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **270e** (1,10 г, выход 91%) в виде светло-желтого масла. *m/z*=515 (M+1).

Соединение 271e: Раствор соединения **270e** (1,10 г, 2,14 ммоль) и 3 Н водн. HCl (7,1 мл, 21,3 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271e** (0,93 г, выход 92%) в виде желто-коричневого масла. *m/z*=471 (M+1).

Соединение 272e: Раствор соединения **271e** (0,34 г, 0,72 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,68 мл, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272e** (0,34 г, выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=499 (M+1).

Соединение 273e: Раствор соединения **272e** (0,34 г, 0,68 ммоль) и уксусной кислоты (0,40 мл, 6,99 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (71 мг, 1,02 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273e** (0,32 г, выход 95%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 274e: Раствор соединения **273e** (0,32 г, 0,64 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,45 г, 3,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274e** (0,21 г, выход 65%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

T165: В перемешиваемый раствор соединения **274e** (0,21 г, 0,42 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (73 мг, 0,26 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,34 мл, 4,20 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T165** (120 мг, выход 57%) в виде оранжевого

твердого вещества. *m/z*=494 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,13 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,14 (тд, *J*=5,8, 14,8 Гц, 1H), 4,01 (тд, *J*=5,6, 14,7 Гц, 1H), 3,59 (м, 2H), 2,94 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,59 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,78 (кд, *J*=6,5, 12,9 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,26 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269f: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **173** (1,01 г, 4,00 ммоль) и бензиламина (0,86 г, 8,02 ммоль) в бензоле (20 мл) продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269f** (1,10 г, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=342 (M+1).

Соединение 270f: Раствор соединения **269f** (1,10 г, 3,22 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,95 г, 6,41 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали ацетатом аммония (2,48 г, 32,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270f** (1,54 г, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=471 (M+1).

Соединение 271f: Раствор соединения **270f** (1,54 г, ≤ 3,22 ммоль) и 3 Н водн. HCl (5,5 мл, 16,5 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271f** (1,23 г, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=427 (M+1).

Соединение 272f: Раствор соединения **271f** (0,50 г, 1,17 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 1,10 мл, 5,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272f** (0,61 г, количественный выход) в виде желтого масла. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 273f: Раствор соединения **272f** (0,61 г, ≤ 1,17 ммоль) и уксусной кислоты (0,70 мл, 12,23 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,13 г, 1,87 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и

концентрировали с получением соединения **273f** (0,51 г, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

Соединение 274f: Раствор соединения **273f** (0,51 г, 1,13 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,78 г, 5,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **274f** (0,53 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=452 (M+1).

T166: В перемешиваемый раствор соединения **274f** (0,15 г, 0,33 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (57 мг, 0,20 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,27 мл, 3,33 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T166** (69 мг, выход 46%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=450 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 5,19 (д, *J*=16,9 Гц, 1H), 5,07 (д, *J*=16,8 Гц, 1H), 2,91 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,38 (ддд, *J*=6,6, 11,0, 16,2 Гц, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,77 (ддт, *J*=6,5, 11,0, 12,9 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,27 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,24 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269g: Раствор соединения **173** (0,31 г, 1,23 ммоль) и 4-фторбензиламина (0,31 г, 2,48 ммоль) в бензоле (10 мл) дефлегмировали в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269g** (0,36 г, выход 82%) в виде вязкого желтого масла. *m/z*=360 (M+1).

Соединение 270g: Раствор соединения **269g** (0,36 г, 1,00 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,30 г, 2,02 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали ацетатом аммония (0,78 г, 10,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270g** (0,45 г, выход 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 271g: Раствор соединения **270g** (0,45 г, 0,92 ммоль) и 3 H водн. HCl (3,1

мл, 9,3 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271g** (0,37 г, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 272g: Раствор соединения **271g** (0,37 г, 0,83 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,80 мл, 4,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272g** (0,37 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 273g: Раствор соединения **272g** (0,37 г, 0,78 ммоль) и уксусной кислоты (0,45 мл, 7,86 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (81 мг, 1,16 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273g** (0,35 г, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 274g: Смесь соединения **273g** (0,35 г, 0,74 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,52 г, 3,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274g** (0,27 г, выход 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

T167: В перемешиваемый раствор соединения **274g** (0,27 г, 0,57 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (90 мг, 0,31 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,46 мл, 5,69 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T167** (0,14 г, выход 52%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 5,16 (д, *J*=16,7 Гц, 1H), 5,04 (д, *J*=16,6 Гц, 1H), 2,92 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,38 (ддд, *J*=6,6, 11,0, 16,2 Гц, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,78 (тдд,

J=6,3, 12,9, 19,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,24 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269h: Раствор соединения **173** (0,30 г, 1,19 ммоль) и 2-фторбензиламина (0,30 г, 2,40 ммоль) в бензоле (10 мл) дефлегмировали в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269h** (0,31 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=360 (M+1).

Соединение 270h: Раствор соединения **269h** (0,31 г, 0,86 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,26 г, 1,75 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали ацетатом аммония (0,67 г, 8,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270h** (0,42 г, выход 100%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 271h: Раствор соединения **270h** (0,42 г, 0,86 ммоль) и 3 H водн. HCl (2,9 мл, 8,7 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271h** (0,36 г, выход 94%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=445 (M+1).

Соединение 272h: Раствор соединения **271h** (0,36 г, 0,81 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,76 мл, 4,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272h** (0,37 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=473 (M+1).

Соединение 273h: Раствор соединения **272h** (0,37 г, 0,78 ммоль) и уксусной кислоты (0,45 мл, 7,86 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (81 мг, 1,16 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273h** (0,35 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

Соединение 274h: Раствор соединения **273h** (0,35 г, 0,74 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,51 г, 3,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274h** (0,22 г, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

T168: В перемешиваемый раствор соединения **274h** (0,22 г, 0,47 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (74 мг, 0,26 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,38 мл, 4,70 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T168** (85 мг, выход 39%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=468 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,71 (дт, *J*=1,7, 7,8 Гц, 1H), 5,20 (д, *J*=17,3 Гц, 1H), 5,14 (д, *J*=17,3 Гц, 1H), 2,92 (гепт, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,39 (ддд, *J*=6,7, 11,0, 16,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,24 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269i: Раствор соединения **173** (0,30 г, 1,19 ммоль) и 4-хлорбензиламина (0,34 г, 2,40 ммоль) в бензоле (10 мл) дефлегмировали в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 25% EtOAc в гексанах) с получением соединения **269i** (0,36 г, выход 80%) в виде желтого масла. *m/z*=376 (M+1).

Соединение 270i: Раствор соединения **269i** (0,36 г, 0,96 ммоль) и 4-изопропилбензальдегида (0,28 г, 1,89 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали ацетатом аммония (0,74 г, 9,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **270i** (0,43 г, выход 89%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=505 (M+1).

Соединение 271i: Раствор соединения **270i** (0,43 г, 0,85 ммоль) и 3 H водн. HCl (2,9 мл, 8,7 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271i** (0,36 г, выход 92%)

в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=461 (M+1).

Соединение 272i: Раствор соединения **271i** (0,36 г, 0,78 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,73 мл, 3,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272i** (0,37 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=489 (M+1).

Соединение 273i: Раствор соединения **272i** (0,37 г, 0,76 ммоль) и уксусной кислоты (0,45 мл, 7,86 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (80 мг, 1,16 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273i** (0,37 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

Соединение 274i: Раствор соединения **273i** (0,37 г, 0,76 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,53 г, 3,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **274i** (0,26 г, выход 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=486 (M+1).

T169: В перемешиваемый раствор соединения **274i** (0,26 г, 0,53 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (84 мг, 0,29 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,43 мл, 5,32 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T169** (0,12 г, выход 46%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=484 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 5,16 (д, *J*=16,9 Гц, 1H), 5,03 (д, *J*=16,9 Гц, 1H), 2,92 (гепт, *J*=6,7 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,37 (ддд, *J*=6,6, 10,9, 16,5 Гц, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,27 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,24 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269j: Смесь соединения **173** (225 мг, 0,892 ммоль), 2-(аминометил)пиридина (0,18 мл, 1,75 ммоль) и каталитического количества *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата в безводном толуол (3 мл) нагревали в

микроволновом синтезаторе Biotage при 150 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **269j** (222 мг, выход 73%) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=343 (M+1).

Соединение 270j: Раствор соединения **269j** (221 мг, 0,645 ммоль) в EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали 4-изопропилбензальдегидом (191 мг, 1,29 ммоль) и ацетатом аммония (497 мг, 6,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **270j** (273 мг, выход 90%) в виде желтого стекла. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 271j: Раствор соединения **270j** (321 мг, 0,681 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (2,27 мл, 6,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271j** (310 мг, количественный выход) в виде желтого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 273j: Раствор соединения **271j** (309 мг, ≤ 0,681 ммоль) в этилформиате (30 мл, 373 ммоль) при 0°C обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 1,33 мл, 7,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272j**. Соединение **272j** растворяли в EtOH (30 мл) и обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (1,20 мл, 7,20 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (75 мг, 1,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **273j** (374 мг, количественный выход) в виде коричневого вязкого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 274j: Раствор соединения **273j** (373 мг, 0,824 ммоль) в MeOH (30 мл) обрабатывали карбонатом калия (228 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **274j** (200 мг, выход 54%) в виде светло-желтого стекла. *m/z*=453 (M+1).

T170: Раствор **274j** (200 мг, 0,441 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C

в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (65 мг, 0,23 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего обрабатывали безводным пиридином (0,36 мл, 4,45 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с последующим вторым этапом колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0% - 2% MeOH в CH_2Cl_2) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, элюирование 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением соединения **T170** (26 мг, выход 13%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=451 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (ддд, *J*=0,9, 1,8, 4,9 Гц, 1H), 7,68 (дт, *J*=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 6,80 (шир. д, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,29 (д, *J*=17,3 Гц, 1H), 5,17 (д, *J*=17,2 Гц, 1H), 2,91 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,23 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 269k: Смесь соединения **173** (225 мг, 0,892 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (0,18 мл, 1,75 ммоль) и каталитического количества *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата в безводном толуол (3 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 150 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **269k** (311 мг, количественный выход) в виде желтого вязкого масла. *m/z*=343 (M+1).

Соединение 270k: Раствор соединения **269k** (311 мг, ≤ 0,892 ммоль) в EtOH (15 мл) последовательно обрабатывали 4-изопропилбензальдегидом (269 мг, 1,82 ммоль) и ацетатом аммония (700 мг, 9,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 22 ч. Смесь концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в EtOAc) с получением соединения **270k** (171 мг, выход 41%) в виде прозрачного стекла. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 271k: Раствор соединения **270k** (221 мг, 0,468 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 3,0 Н водн. HCl (1,56 мл, 4,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **271k** (215 мг, количественный выход) в виде желтого стекла и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=428 (M+1).

Соединение 273k: Раствор соединения **271k** (215 мг, ≤ 0,468 ммоль) в этилформиате

(25 мл, 311 ммоль) при 0°C обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М в MeOH, 0,93 мл, 5,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **272k**. Соединение **272k** растворяли в EtOH (20 мл) и последовательно обрабатывали 6,0 Н водн. HCl (1,19 мл, 7,14 ммоль) и гидроксиламина гидрохлоридом (52 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 22 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **273k** (142 мг, выход 67%) в виде желтого стекла. *m/z*=453 (M+1).

Соединение 274k: Раствор соединения **273k** (141 мг, 0,311 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (86 мг, 0,623 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **274k** (102 мг, выход 72%) в виде желтого стекла. *m/z*=453 (M+1).

T171: Раствор **274k** (101 мг, 0,223 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (35 мг, 0,122 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего обрабатывали безводным пиридином (0,18 мл, 2,23 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением соединения **T171** (57 мг, выход 57%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=451 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 8,61 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 5,17 (д, 1H, *J*=17,5 Гц), 5,07 (д, 1H, *J*=17,5 Гц), 2,91 (м, 1H), 2,57 (дк, *J*=13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,44 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,23 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 275: Смесь соединения **271e** (0,59 г, 1,25 ммоль) и 10% Pd/C (0,5 г) в EtOH (25 мл) гидрогенизировали (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 3 суток. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением соединения **275** (0,38 г, выход 80%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=381 (M+1).

Соединение 276: Раствор соединения **275** (0,38 г, 1,00 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 0,94 мл, 5,01

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **276** (0,37 г, выход 90%) в виде темно-желтого твердого вещества. *m/z*=409 (M+1).

Соединение 277: Раствор соединения **276** (0,37 г, 0,91 ммоль) и уксусной кислоты (0,52 мл, 9,08 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (94 мг, 1,35 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **277** (0,34 г, выход 93%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=406 (M+1).

Соединение 278: Раствор соединения **277** (0,34 г, 0,83 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,54 г, 3,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **278** (0,16 г, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=406 (M+1).

T172: В перемешиваемый раствор соединения **278** (0,16 г, 0,39 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (68 мг, 0,24 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,32 мл, 3,96 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 75% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T172** (85 мг, выход 53%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=404 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 4,13 (тд, *J*=5,9, 14,7 Гц, 1H), 3,99 (тд, *J*=5,7, 14,6 Гц, 1H), 3,79 (м, 2H), 2,95 (гепт, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,57 (кд, *J*=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,84 (кд, *J*=6,3, 17,3 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 279: Раствор соединения **270f** (0,22 г, 0,47 ммоль) в EtOAc (20 мл) обрабатывали 10% Pd/C (0,20 г). Смесь гидрогенизировали (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **279** (0,18 г, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=381 (M+1).

Соединение 280: Раствор соединения **279** (0,44 г, 1,16 ммоль) и 3 H водн. HCl (3,9 мл, 11,7 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2

в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между 10% водн. NH_4OH (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **280** (0,39 г, выход 100%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=337 (M+1).

Соединение 281: Раствор соединения **280** (0,43 г, 1,28 ммоль) в этилформиате (10 мл, 124 моль) обрабатывали метоксидом натрия (30 масс. % раствор в MeOH, 1,20 мл, 6,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **281** (0,36 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=365 (M+1).

Соединение 282: Раствор соединения **281** (0,36 г, 0,99 ммоль) и уксусной кислоты (0,57 мл, 9,96 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали гидроксиламина гидрохлоридом (0,14 г, 2,01 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **282** (0,31 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=362 (M+1).

Соединение 283: Раствор соединения **282** (0,31 г, 0,86 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,60 г, 4,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **283** (0,19 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=362 (M+1).

T173: В перемешиваемый раствор соединения **283** (0,19 г, 0,52 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (83 мг, 0,29 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,42 мл, 5,19 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2,5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T173** (79 мг, выход 42%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=360 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (шир. с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,57 (дк, *J*=13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,26 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

T174: Смесь соединения **T173** (48 мг, 0,13 ммоль) и ацетата натрия (55 мг, 0,67 ммоль) в уксусном ангидриде (2 мл, 21,16 ммоль) перемешивали при 100 °C в атмосфере N_2

в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T174** (26 мг, выход 48%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=402 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (ддд, *J*=6,7, 11,1, 17,9 Гц, 1H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

Соединение 285: Смесь соединения **284** (3,0 г, 17,12 ммоль), Boc-гидразида (2,26 г, 17,10 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (1,95 мл, 34,06 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (2,15 г, 34,21 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 21 ч реакционную смесь разводили водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **285** (4,94 г, выход 99%) в виде прозрачного вязкого масла, которое затвердевало после отстаивания. *m/z*=292 (M+1).

Соединение 286: Смесь соединения **285** (4,94 г, 16,95 ммоль) в растворе хлорида водорода (5~6 H в изопропаноле, 100 мл) перемешивали при 45°C в течение 20 ч. После охлаждения осажденное белое твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOAc, и сушили в вакууме при 40 °C с получением соединения **286** (3,58 г, выход 80%). *m/z*=192 (M+1).

Соединения 287a и 287b: Раствор соединения **101** (114 мг, 0,333 ммоль) и **286** (152 мг, 0,667 ммоль) в н-бутаноле (5 мл) нагревали при 110°C в течение 43 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединений **287a** и **287b** (~1/1 смесь, 96 мг, выход 58%). *m/z*=497 (M+1).

Соединения 288a и 288b: Раствор **287a** и **287b** (93 мг, 0,187 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (52 мг, 0,377 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, после чего нагревали при 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. KH_2PO_4. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединений **288a** и **288b** (83 мг, выход 89%) в виде желтого стекла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. *m/z*=497 (M+1).

T175 (смесь соединения 289a и 289b): Раствор соединения **288a** и **288b** (83 мг, 0,167 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота обрабатывали ДДХ (49 мг, 0,217 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали. Остаток разводили EtOAc и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T175** (смесь соединений **289a** и **289b,** 19 мг, выход 23%) в виде оранжевого твердого вещества. **289a/289b**: *m/z*=495 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) Смесь региоизомеров в соотношении 3/1. Основной изомер: δ 8,15 (с, 1H), 7,57 (дт, *J*=1,9, 7,6 Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,11 (ддд, *J*=1,2, 8,2, 10,6 Гц, 1H), 6,89 (м, 4H), 4,19 (тдд, *J*=4,1, 7,4, 11,4 Гц, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,77 (шир. д, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,63 (м, 5H), 2,29 (дт, *J*=1,9, 12,5 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Соединение 290: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **44** (0,22 г, 0,46 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазина (0,10 г, 0,45 ммоль) и карбоната калия (0,19 г, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (34 мг, 0,046 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **290** (0,21 г, выход 93%) в виде светло-коричневого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1).

T176: В перемешиваемый раствор соединения **290** (0,21 г, 0,43 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (61 мг, 0,21 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,35 мл, 4,33 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T176** (0,12 г, выход 57%) в виде рыжего твердого вещества. *m/z*=488 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 9,23 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,72 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,92 (м, 3H), 7,70 (м, 2H), 7,60 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,42 (дд, *J*=5,6, 17,3 Гц, 1H), 3,00 (ддд, *J*=6,9, 11,7, 18,1 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,56 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,9, 13,8 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 291: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **154** (0,21 г, 0,44 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазина (0,14 г, 0,64 ммоль) и карбоната калия (0,18 г, 1,30 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31 мг, 0,042 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт

промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **291** (0,13 г, выход 59%) в виде коричневого твердого вещества. *m/z*=506 (M+1).

T177: В перемешиваемый раствор соединения **291** (0,13 г, 0,26 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (37 мг, 0,13 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего обрабатывали пиридином (0,21 мл, 2,60 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и $CHCl_3$ (25 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T177** (78 мг, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=504 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,59 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,4, 13,9 Гц, 1H), 1,84 (ддд, *J*=6,1, 12,2, 18,8 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 292: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **154** (0,85 г, 1,73 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,66 г, 2,60 ммоль) и ацетата калия (0,51 г, 5,20 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл). Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) хлорид (0,13 г, 0,18 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и насыщ. водн. NaCl (50 мл). Органический экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного соединения **292** (0,98 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=540 (M+1).

Соединение 293a: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **292** (0,30 г, 0,56 ммоль), 3-бромпиридазина (0,11 г, 0,69 ммоль) и K_3PO_4 (0,35 г, 1,65 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (65 мг, 0,056 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 10% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **293a** (0,13 г, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=492 (M+1).

T178: В перемешиваемый раствор соединения **293a** (0,13 г, 0,26 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-

дибром-5,5-диметилгидантоина (38 мг, 0,13 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,21 мл, 2,60 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$). Полученный примесный продукт растирали с Et_2O. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением **T178** (41 мг, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=490 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (дд, *J*=1,6, 4,9 Гц, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,99 (дд, *J*=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,70 (м, 4H), 7,64 (дд, *J*=4,9, 8,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,56 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,0, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,3, 13,9 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 293b: В герметично закрываемой колбе дегазировали смесь соединения **292** (0,28 г, 0,52 ммоль), 3-хлор-5-метилпиридазина (83 мг, 0,64 ммоль) и K_3PO_4 (0,33 г, 1,55 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФ (1 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (60 мг, 0,052 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали. Смесь нагревали при 90 °C в течение 2 суток. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **293b** (0,12 г, выход 46%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=506 (M+1).

T179: В перемешиваемый раствор соединения **293b** (0,12 г, 0,24 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (34 мг, 0,12 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,19 мл, 2,35 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта. Полученный продукт растирали с Et_2O. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением **T179** (51 мг, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=504 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,34 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 7,69 (м, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,12 (м, 2H), 2,95 (ддд, *J*=1,6, 6,4, 16,0 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,27 (дт, *J*=2,0, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,83 (тдд, *J*=6,3, 12,7, 19,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 295: В перемешиваемый раствор соединения **294** (1,00 г, 2,35 ммоль) в

CH_2Cl_2 (25 мл) при -10 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли диизобутилалюминия гидрид (1,2 М в толуоле, 4,9 мл, 5,9 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили, по каплям добавляя насыщ. водн. тартрат калия-натрия (25 мл). После перемешивания еще в течение 1 ч холодную смесь обрабатывали насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл). Холодную баню убирали и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделяли, промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **295** (0,99 г, количественный выход) в виде светло-желтой жидкости.

Соединение 296: В перемешиваемый раствор соединения **295** (0,99 г, ≤ 2,35 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 одной частью добавляли борогидрид натрия (89 мг, 2,35 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **296** (0,99 г, количественный выход) в виде желтой жидкости. *m/z*=400 (M+1).

Соединение 297: Раствор соединения **296** (0,99 г, ≤ 2,35 ммоль) и триэтиламина (0,41 мл, 2,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,33 г, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а после этого гасили насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделяли, промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением соединения **297** (1,03 г, выход 92%) в виде красно-желтой жидкости. *m/z*=478 (M+1).

Соединение 298: Раствор соединения **297** (1,03 г, 2,16 ммоль) в CH_3CN (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 по каплям обрабатывали добавлением тетрабутиламмония фторида (1,0 М раствор в ТГФ, 2,7 мл, 2,7 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали при 60 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **298** (0,20 г, выход 23%) в виде светло-желтой жидкости. *m/z*=402 (M+1).

Соединение 299: В герметично закрываемой колбе дегазировали раствор соединения **146** (0,22 г, 0,46 ммоль) и соединения **298** (0,23 г, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (53 мг, 0,046 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 120 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, элюирование 5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **299** (55 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=506 (M+1).

T180: В перемешиваемый раствор соединения **299** (55 мг, 0,11 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (16 мг, 0,056 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T180** (22 мг, выход 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=504 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (шир. с, 1H), 8,71 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,60 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,07 (тд, *J*=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, *J*=4,8, 8,0 Гц, 1H), 5,60 (д, *J*=46,8 Гц, 2H), 3,00 (дд, *J*=5,9, 16,2 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,58 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,20 (дд, *J*=6,3, 13,9 Гц, 1H), 1,85 (тдд, *J*=6,3, 12,7, 19,0 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 300: В герметично закрываемой колбе дегазировали раствор соединения **154** (0,24 г, 0,49 ммоль) и соединения **298** (0,20 г, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (56 мг, 0,048 ммоль). Смесь снова дегазировали. Колбу герметично закрывали и нагревали при 120 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование EtOAc) с получением соединения **300** (71 мг, выход 28%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=523 (M+1).

T181: В перемешиваемый раствор соединения **300** (71 мг, 0,14 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (20 мг, 0,070 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,11 мл, 1,36 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 2% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **T181** (24 мг, выход 34%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=521 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,54 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 5,60 (д, *J*=46,8 Гц, 2H), 2,95 (дд, *J*=6,1, 15,9 Гц, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,57 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,0,

12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,83 (ддд, *J*=6,4, 12,6, 19,2 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 301: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **156a** (0,25 г, 0,57 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали гидроксиламином (50 масс. % водн. раствор, 0,24 г, 3,63 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением соединения **301** (0,24 г, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 302: Суспензию соединения **301** (0,24 г, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали N, N-диметилацетамида диметилацеталем (90%; 0,23 г, 1,55 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в атмосфере N_2 в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **302** (0,20 г, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

Соединение 303: Смесь соединения **302** (0,20 г, 0,40 ммоль) и K_2CO_3 (0,28 г, 2,02 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **303** (0,14 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=496 (M+1).

T182: В перемешиваемый раствор соединения **303** (0,14 г, 0,28 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (40 мг, 0,14 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,23 мл, 2,84 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T182** (96 мг, выход 69%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=494 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 2,95 (ддд, *J*=1,2, 6,0, 15,6 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,56 (кд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, *J*=2,0, 12,6 Гц, 1H), 2,16 (дд, *J*=6,4, 13,8 Гц, 1H), 1,82 (ддд, *J*=6,4, 12,6, 19,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 304: Смесь соединения **301** (0,14 г, 0,30 ммоль) и K_2CO_3 (0,21 г, 1,52 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали насыщ. раствором KH_2PO_4 (25 мл). Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения **304** (0,12 г, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=472 (M+1).

Соединение 305: В перемешиваемый раствор соединения **304** (0,12 г, 0,25 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (36 мг, 0,13 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,20 мл, 2,47 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **305** (64 мг, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=470 (M+1).

T183: Раствор соединения **305** (64 мг, 0,14 ммоль) в триметилортоформиате (3 мл, 27,42 ммоль) нагревали при 60 °С в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали, а остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получение светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растирали с Et_2O. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **T183** (31 мг, выход 46%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=480 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 7,68 (м, 4H), 7,56 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 2,95 (ддд, *J*=1,6, 6,4, 16,2 Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,56 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, *J*=6,5, 13,8 Гц, 1H), 1,82 (тдд, *J*=6,3, 12,6, 19,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 306: В герметично закрываемой колбе раствор соединения **156b** (0,25 г, 0,59 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали гидроксиламином (50 масс. % водн. раствор, 0,12 г, 1,82 ммоль). Смесь продували N_2. Колбу герметично закрывали и нагревали при 50 °С в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением соединения **306** (0,28 г, количественный выход) в виде желтого клейкого твердого вещества. *m/z*=455 (M+1).

Соединение 307: Суспензию соединения **306** (0,28 г, ≤ 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали *N, N*-диметилацетамида диметилацеталем (90%; 0,26 г, 1,76 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в атмосфере N_2 в течение 2 ч, после чего концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **307** (0,28 г, выход 99%) в виде оранжевого твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

Соединение 308: Смесь соединения **307** (0,28 г, 0,58 ммоль) и K_2CO_3 (0,41 г, 2,97 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением соединения **308** (0,18 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=479 (M+1).

T184: В перемешиваемый раствор соединения **308** (0,18 г, 0,37 ммоль) в дегазированном ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (54 мг, 0,19 ммоль) в дегазированном ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли пиридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 4 ч, после чего концентрировали. Остаток разделяли между насыщ. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением частично очищенного продукта. Продукт растирали с Et_2O. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением соединения **T184** (77 мг, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. *m/z*=477 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 8,07 (тд, *J*=1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (дд, *J*=4,8, 8,0 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=1,4, 6,3, 15,9 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,56 (тд, *J*=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J*=2,1, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (дд, *J*=6,4, 13,9 Гц, 1H), 1,84 (тдд, *J*=6,4, 12,7 Гц, 18,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Пример 2: Биологические данные

A. Анализ репортерного гена люциферазы AREc32

Анализ репортерного гена люциферазы AREc32 позволяет количественно оценить эндогенную активность транскрипционного фактора Nrf2 в культивируемых клетках млекопитающих. Клетки AREc32 получены из клеток карциномы молочной железы человека MCF-7, которые были стабильно трансфицированы репортерной конструкцией, содержащей ген люциферазы светляков, расположенный ниже восьми копий последовательности элемента антиоксидантного ответа (ARE) крысиного GSTA2 (Wang *et al.*, 2006; Concept Life Sciences Integrated Discovery and Development Services Ltd (CLSIDDS)). Активный Nrf2 связывается с последовательностями ARE и повышает экспрессию гена люциферазы светляков. Для оценки Nrf2-активирующего потенциала исследуемых соединений клетки AREc32 высевали в черные 96-луночные планшеты с плотностью 20000 клеток на лунку в трех повторностях в ДМЭМ+10% ФБС+0,8 мг/мл генетицина и инкубировали при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере. На следующий день клетки обрабатывали ДМСО (носитель) или исследуемым соединением (диапазоны концентраций 0,4-200 нМ или 3,9-2000 нМ) в течение 19 часов. Активность люциферазы определяли, используя анализ люциферазы ONE-Glo (Promega). Сигнал люминесценции измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов BMG Pherastar. Среднее значение люминесценции в лунках, обработанных исследуемым соединением, нормализовали относительно значений в лунках, обработанных ДМСО, и представляли в виде кратности увеличения индукции. Данные анализировали, используя GraphPad Prism версии 6.00 для Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA. Для аппроксимации данных использовали нелинейную регрессионную кривую взаимозависимости log (агониста) и ответа с переменным наклоном. В случаях, когда это было применимо, было

установлено максимальное пороговое значение, соответствующее 50-кратному повышению по сравнению с ДМСО. Значения $EC_{2\times}$ интерполировали по кривой. EC_{2x} соответствует концентрации исследуемого соединения, необходимой для 2-кратного повышения активности люциферазного репортера GST ARE.

B. Анализ RORγ и жизнеспособность клеток

Аналитическая система RORγ была приобретена у Indigo Biosciences. В данном анализе ядерных рецепторов используется линия клеток человека, сконструированная для экспрессии высоких уровней гибридной формы ассоциированного с RAR орфанного рецептора гамма (RORγ) человека. *N*-концевой ДНК-связывающий домен (DBD) нативного рецептора RORγ был заменен дрожжевым GAL4-DBD для получения гибридного ядерного рецептора GAL4-RORγ. Репортерную клеточную линию трансфицируют плазмидой, которая кодирует ген люциферазы жука, под управлением вышерасположенной активирующей последовательности GAL4 (UAS). GAL4 связывается с UAS и повышает транскрипцию нижерасположенных целевых генов. Гибрид GAL4-RORγ является конститутивно активным; следовательно, основное применение этой репортерной аналитической системы заключается в скрининге исследуемых соединений для количественной оценки обратной агонистической активности против RORγ человека. Поскольку лиганд-связывающий домен (LBD) RORγ идентичен LBD RORγt, этот анализ является точным заменителем для оценки активности экспериментальных лигандов против RORγt. Для оценки обратной агонистической активности исследуемых соединений в отношении RORγ репортерные клетки высевали в белые 96-луночные планшеты в трех повторностях и обрабатывали ДМСО (носитель) или исследуемым соединением (диапазоны концентраций 7,8-2000 нМ) при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере в течение 23 часов. После инкубации в лунки добавляли люциферин и определяли активность люциферазы путем измерения сигнала люминесценции, используя устройство для считывания микропланшетов BMG Pherastar. Жизнеспособность определяли, используя мультиплексный анализ живых клеток (Indigo Biosciences). Значения для образцов исследуемых соединений нормализовали относительно значений образцов, обработанных ДМСО. Данные анализировали, используя GraphPad Prism версии 6.00 для Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA). Нелинейный регрессионный анализ с взаимозависимостью log (ингибитор) и нормализованного ответа с переменным наклоном применяли для аппроксимации данных и определения значений IC_{50} для ингибирования RORγ и жизнеспособности клеток. Ингибирование, которое сильно коррелирует со снижением жизнеспособности, считается неспецифическим.

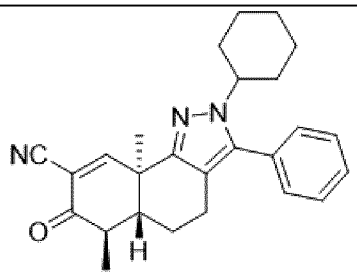
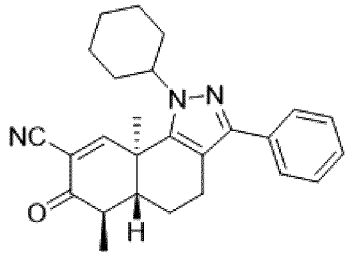
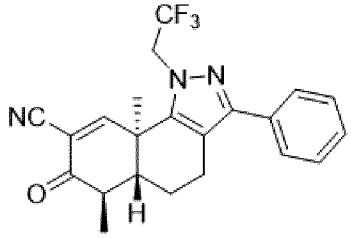
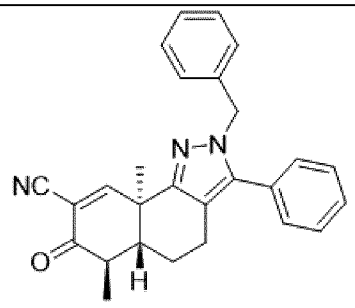
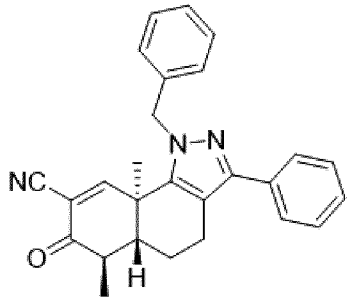
C. Высвобождение IL-17 из дифференцированных первичных Т-клеток человека и жизнеспособность клеток

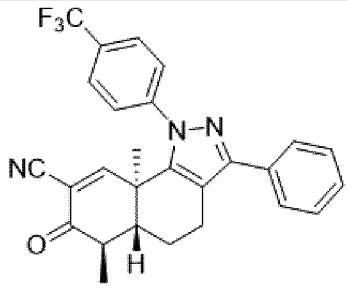
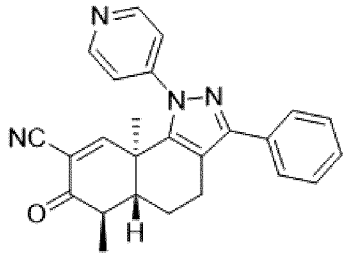
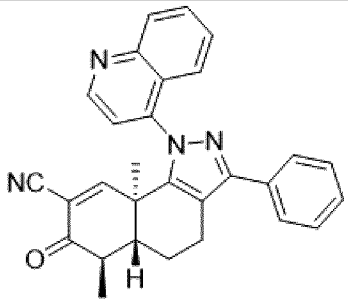
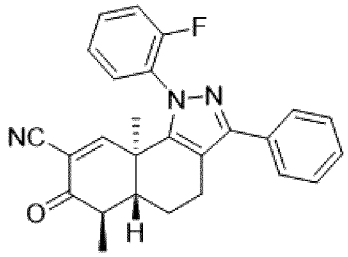
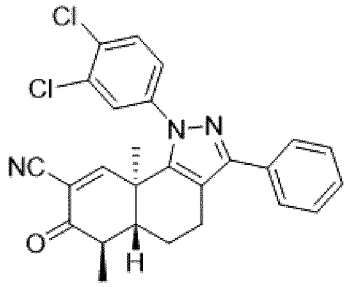
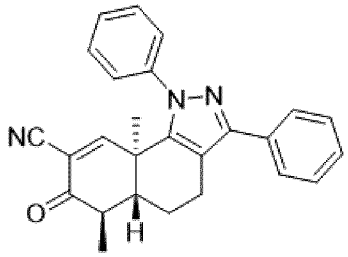
Первичные человеческие криоконсервированные CD4+ Т-клетки (Lonza) размораживали в соответствии с рекомендациями производителя и высевали в срезу для роста лимфоцитов 3 (LGM-3) или среду X-VIVO 20 (Lonza) в 96-луночные планшеты для тканевого культивирования с плотностью ~2×10^5 клеток на лунку и оставляли для

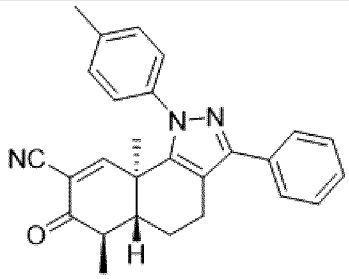
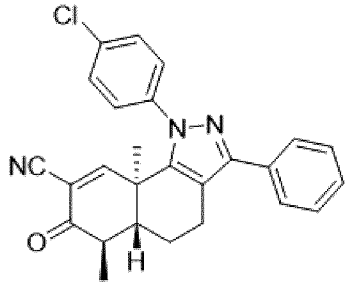
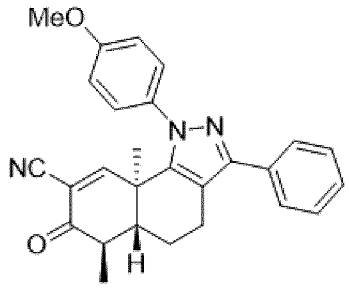
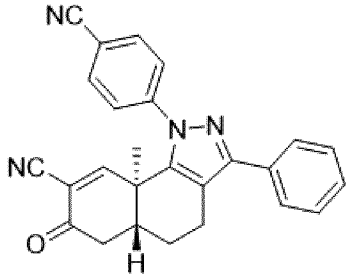
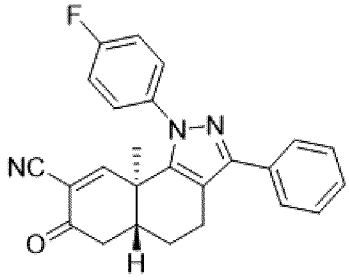
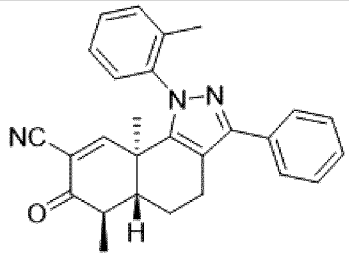
восстановления в течение приблизительно 4 часов при 37°C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере. После этапа восстановления к клеткам добавляли ДМСО (носитель) или исследуемое соединение в дозах в диапазонах 2-500 нМ или 4-1000 нМ в трехкратных серийных разведениях. В случае каждого условия обработки исследовали по три лунки. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,1%. Сразу после обработки CD4+ Т-клетки активировали путем добавления активатора человеческих Т-клеток CD3/CD28 Dynabeads (Life Technologies; соотношение гранул к клеткам 1:2,5) и дифференцировали в Th17-клетки путем добавления смеси следующих цитокинов: трансформирующий фактор роста-β (TGF-β, 5 нг/мл), IL-6 (20 нг/мл), IL-23 (20 нг/мл) и IL-1β (10 нг/мл). В недифференцированные контрольные клетки добавляли только цитокин IL-2 (50 нг/мл). Все человеческие рекомбинантные цитокины были приобретены у R&D Systems. После 45-часовой инкубации при 37 °C с 5% CO_2 в увлажненной атмосфере планшеты центрифугировали в течение 3 минут при 250× *g*, и переносили половину супернатанта в новый планшет для применения в анализе IL-17A (смотрите ниже). Жизнеспособность клеток оценивали в исходном планшете, используя прямой анализ CyQuant (Life Technologies). В лунки добавляли реагент CyQuant (количество, эквивалентное 10% объема оставшейся среды), после чего инкубировали планшеты при 37 °C в течение 75 минут. Флуоресценцию считывали на спектрофотометре SpectraMax M2e на длинах волн 480 нм (возбуждение) и 535 нм (испускание). Значения CyQuant для образцов исследуемых соединений нормализовали относительно значений образцов, обработанных ДМСО. Концентрацию IL-17A в супернатанте измеряли, используя анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (Cisbio Bioassays) в соответствии с протоколом производителя. Анализ проводили при комнатной температуре в 384-луночных твердых планшетах белого цвета малого объема (Greiner Bio-One). Образцы и стандарты (серийно разведенный человеческий рекомбинантный IL-17A (диапазон концентрации 0-5000 пг/мл; Cisbio Bioassays) инкубировали с конъюгатами антитела к IL-17A человека (пара донор - акцептор HTRF) в течение 16 часов и измеряли флуоресценцию, используя устройство для считывания микропланшетов Pherastar *FS* (BMG Labtech) в режиме HTRF (возбуждение на 337 нм и испускание на 665 нм и 620 нм). Уровни IL-17A оценивали в двух повторных аликвотах супернатанта из каждой лунки, что дало в общей сложности шесть показаний на исследуемое условие. Рассчитывали отношение сигнала на 665 нм/620 нм, а концентрацию IL-17A в каждом образце определяли путем интерполяции по стандартной кривой. Количество IL-17A из обработанных исследуемыми соединениями образцов нормализовали относительно количества из обработанных носителем образцов, установленного как 100%. Данные анализировали, используя GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California USA). Концентрации исследуемого соединения преобразовывали, логарифмируя каждую используемую концентрацию. Значения IC_{50} для опосредованного соединениями снижения уровней IL-17A и жизнеспособность клеток определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа, используя взаимозависимость log (ингибитора) и нормализованного ответа с уравнением

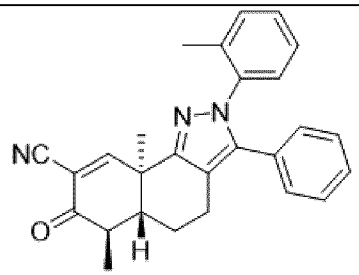
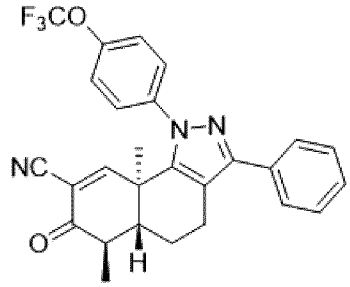
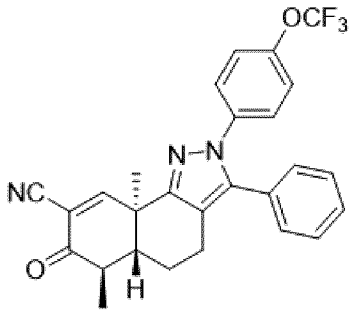
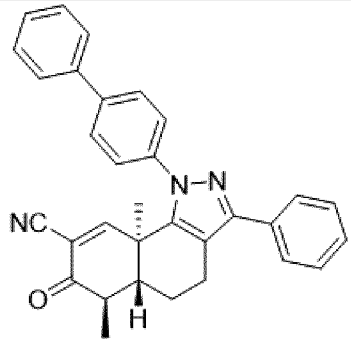
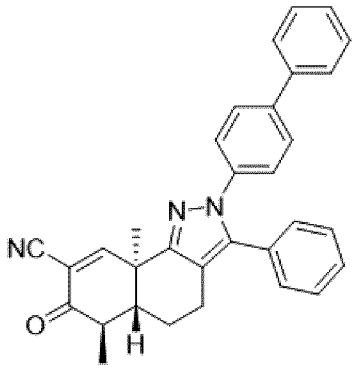
переменного наклона. Ингибирование, которое сильно коррелирует со снижением жизнеспособности, считается неспецифическим.

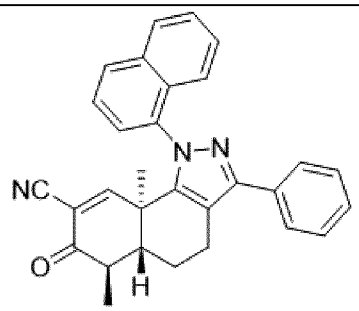
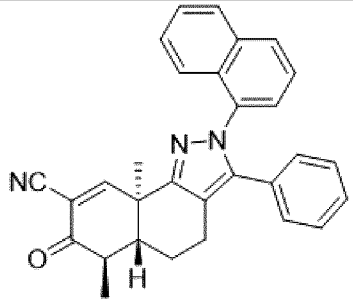
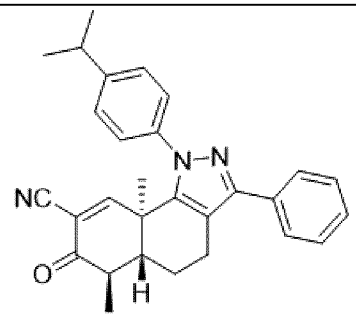
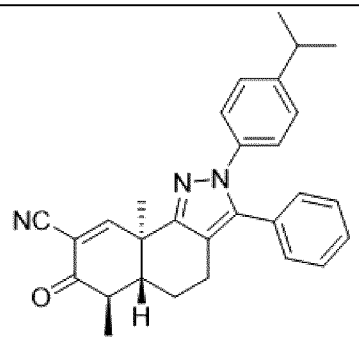
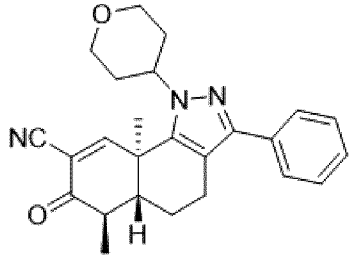
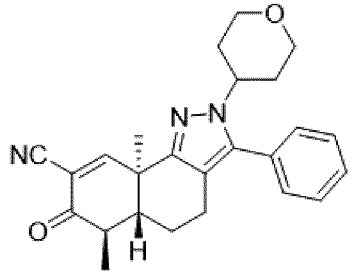
Таблица 1: Данные по биологической активности соединений T1-T186 в анализах hIL17, RORγ и NRF2 GST ARE $EC_{2\times}$

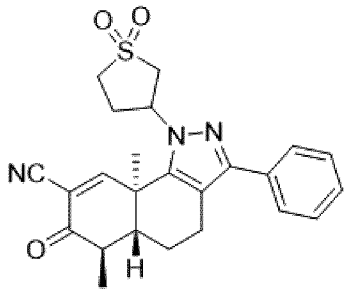
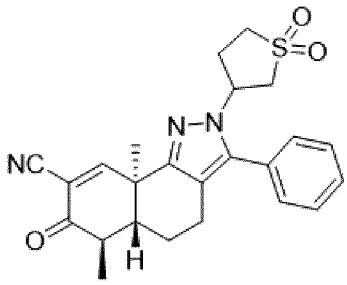
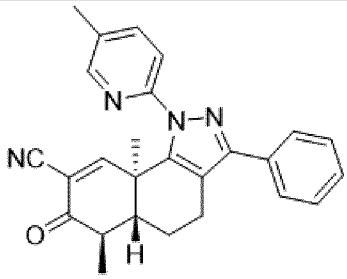
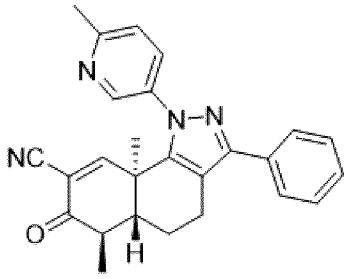
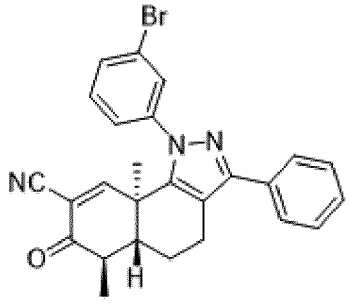
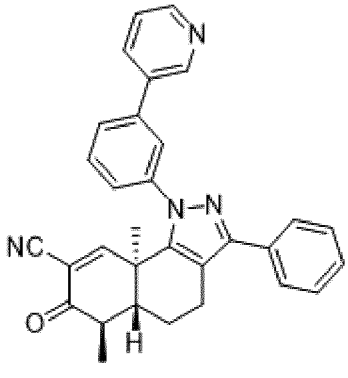
T №	Структура	hIL17 IC50 (мкМ)	RORγ IC50 (мкМ)	NRF2 ARE, 2-кратный (мкМ)
T1		0,065	0,174	1,446
T2		0,083	0,098	0,660
T3		0,092	0,276	1,461
T4		0,223	0,140	0,914
T5		0,119	0,136	0,587

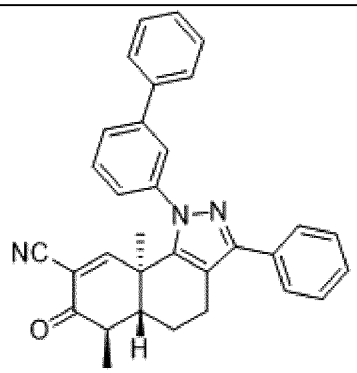
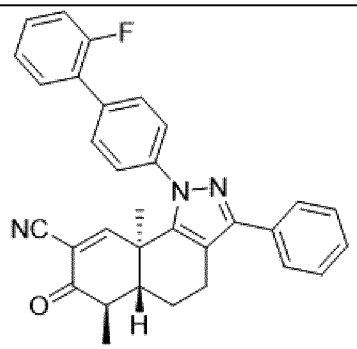
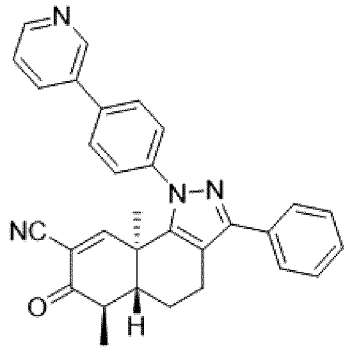
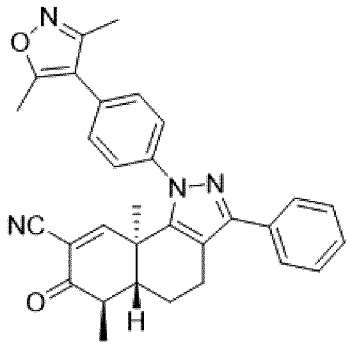
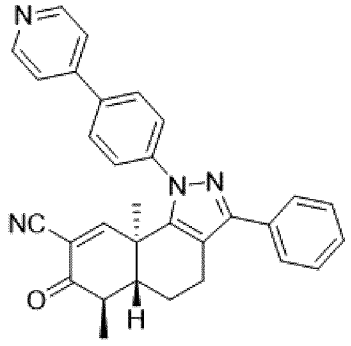
T6		0,035	0,091	0,242
T7		0,170	0,158	0,265
T8		0,073	0,081	0,426
T9		0,127	0,063	0,122
T10		0,078	0,088	0,260
T11		0,111	0,073	0,107

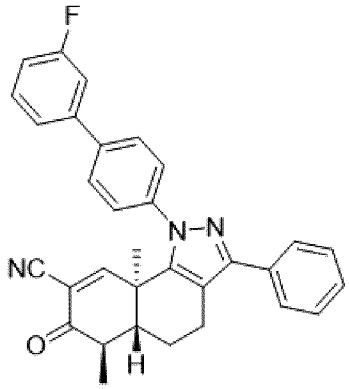
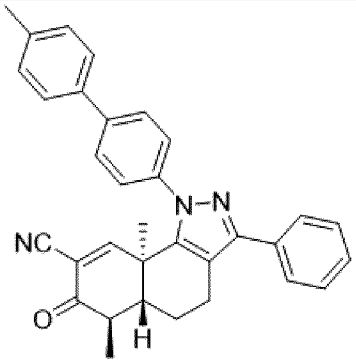
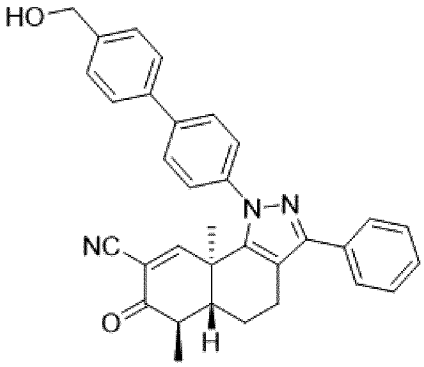
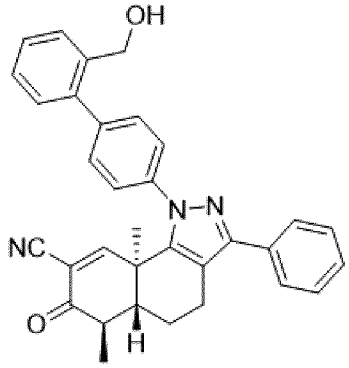
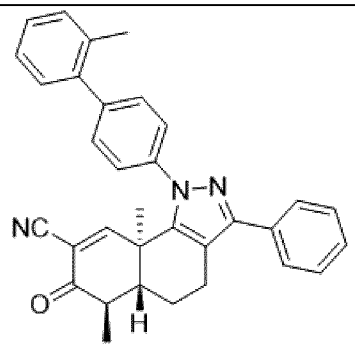
T12		0,076	0,055	0,135
T13		0,096	0,129	0,274
T14		0,057	0,060	0,147
T15		0,141	0,257	0,502
T16			0,248	0,292
T17		0,094	0,077	0,105

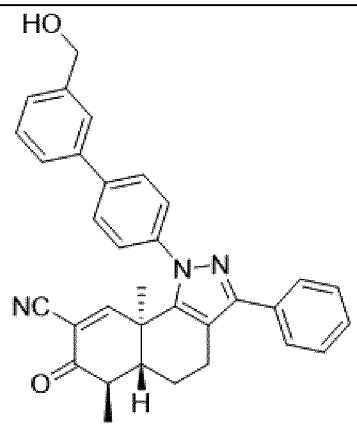
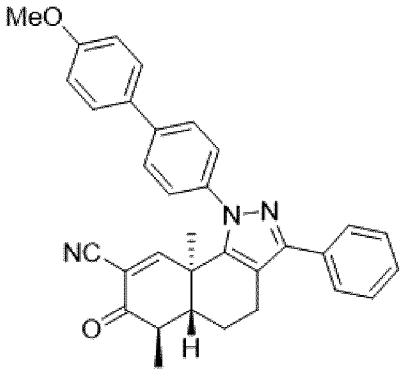
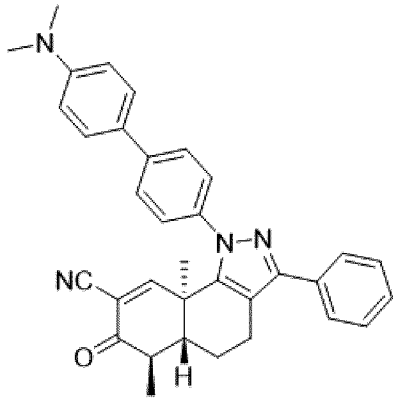
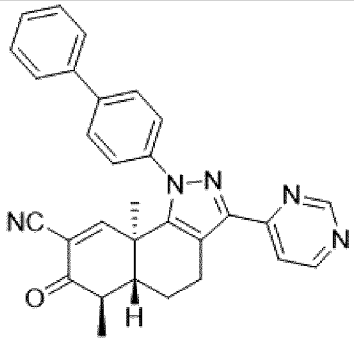
T18		0,182	0,114	0,741
T19		0,032	0,085	0,247
T20		0,094	0,115	0,927
T21		0,019	0,080	0,161
T22		0,056	0,175	1,047

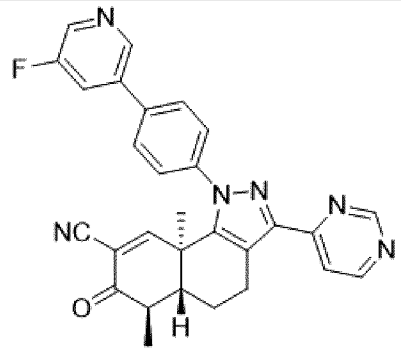
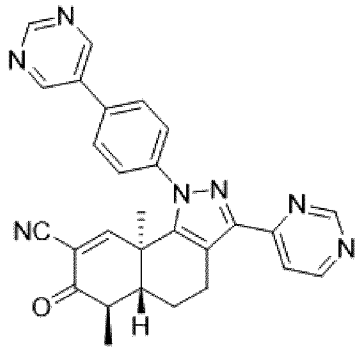
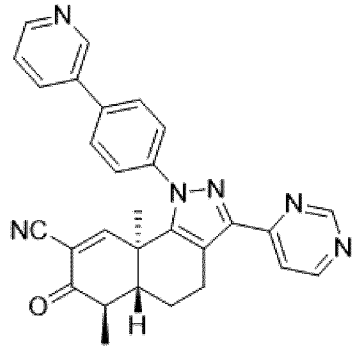
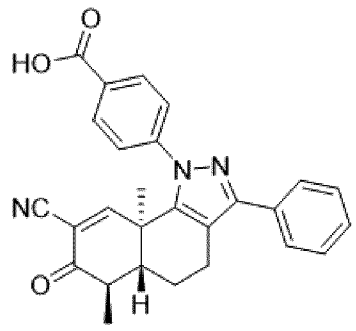
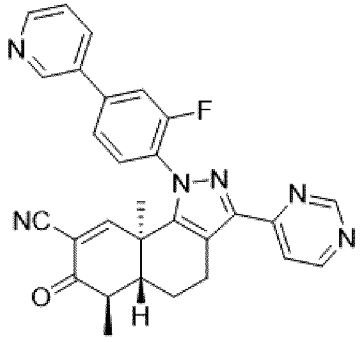
T23		0,089	0,118	0,190
T24		0,030	0,284	0,827
T25		0,028	0,092	0,149
T26		0,061	0,104	0,944
T27		0,061	0,132	0,204
T28		0,136	0,090	0,719

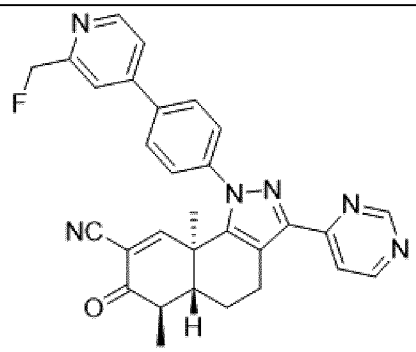
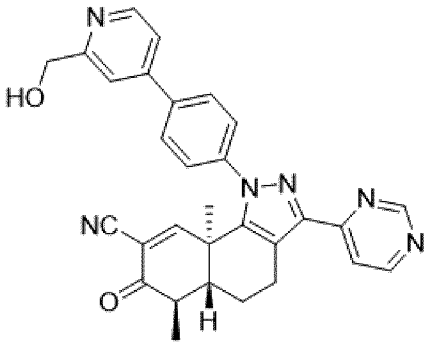
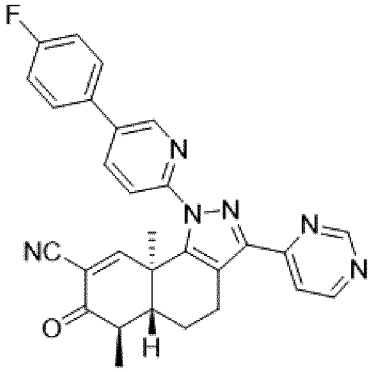
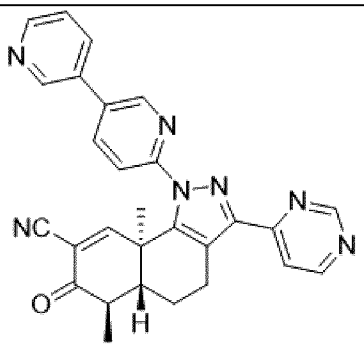
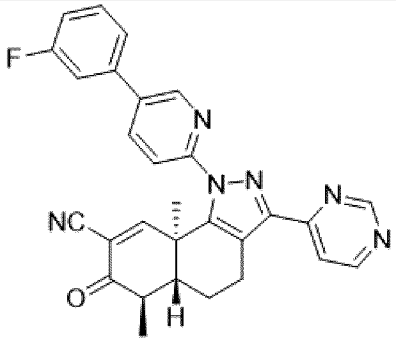
T29			0,470	0,837
T30			0,143	0,462
T31		0,100	0,091	0,298
T32		0,170	0,124	0,258
T33			0,089	0,290
T34		0,087	0,087	0,245

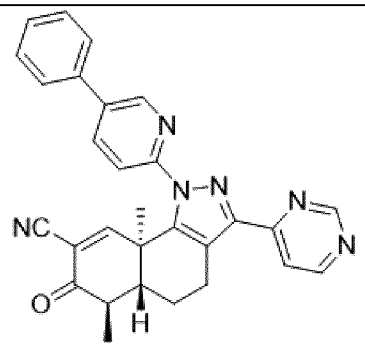
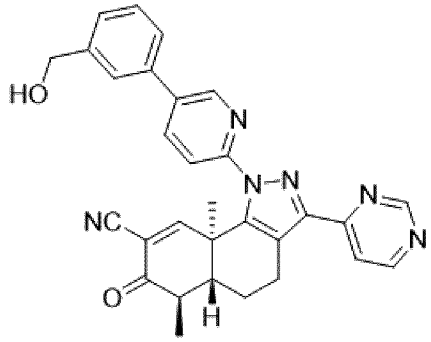
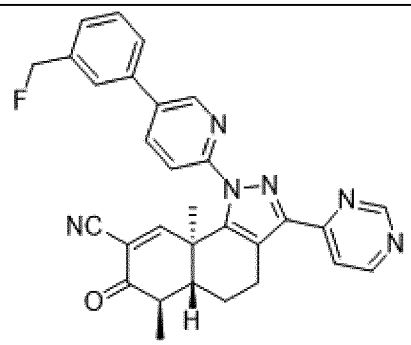
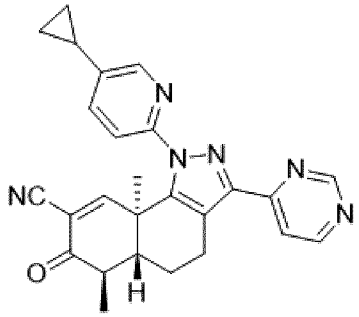
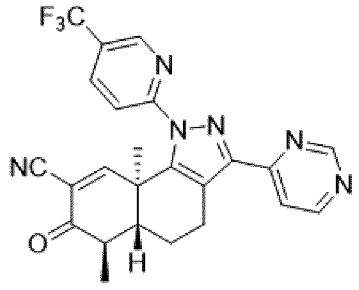
T35		0,058	0,129	0,328
T36		0,022	0,087	0,233
T37		0,024	0,032	0,167
T38		0,037	0,046	0,215
T39		0,031	0,025	0,139

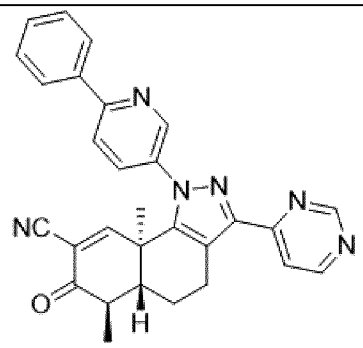
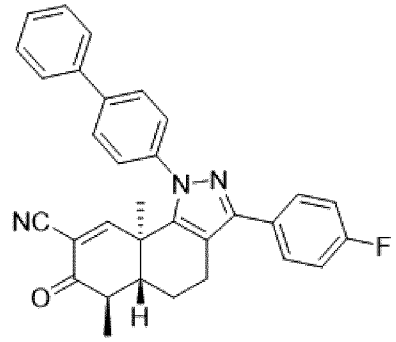
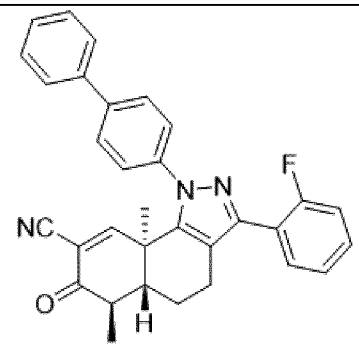
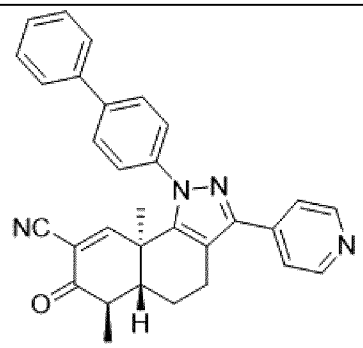
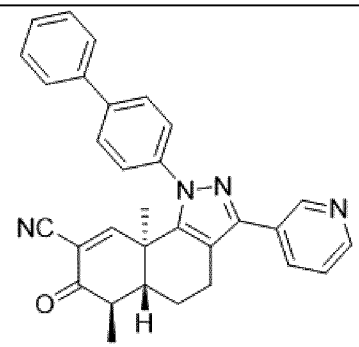
T40		0,023	0,080	0,238
T41		0,025	0,083	0,249
T42		0,035	0,033	0,130
T43		0,043	0,053	0,174
T44		0,041	0,083	0,242

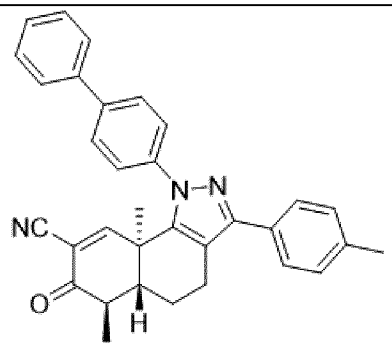
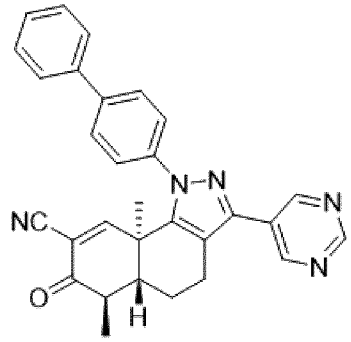
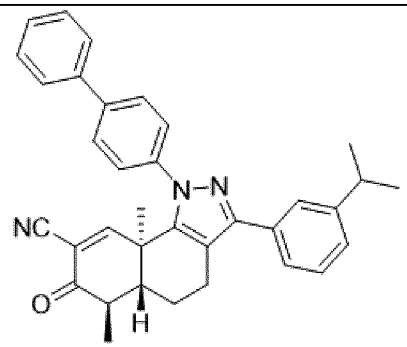
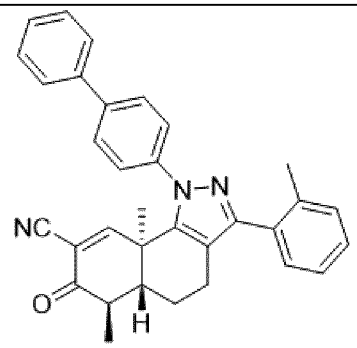
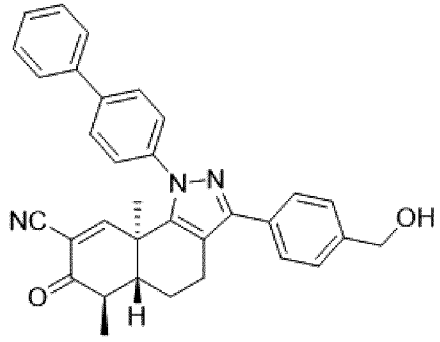
T45		0,022	0,044	0,147
T46		0,020	0,065	0,219
T47		0,026	0,068	0,253
T48		0,030	0,045	0,187

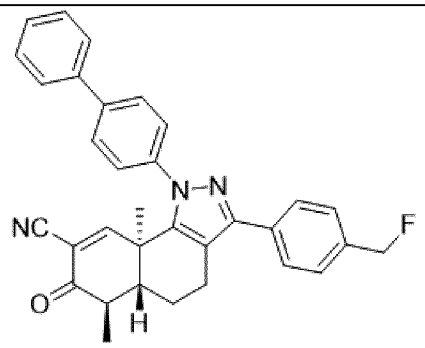
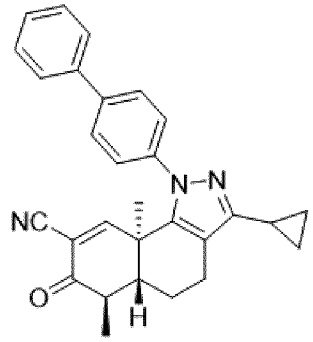
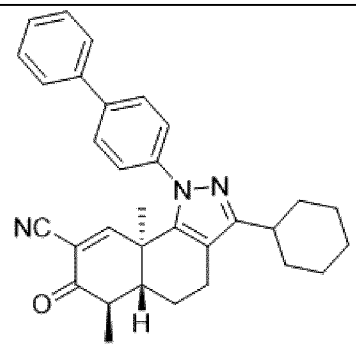
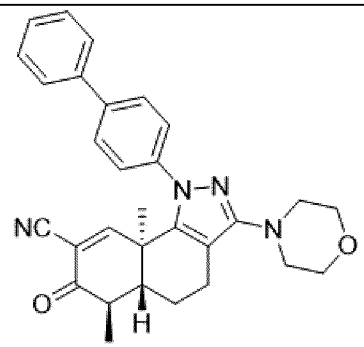
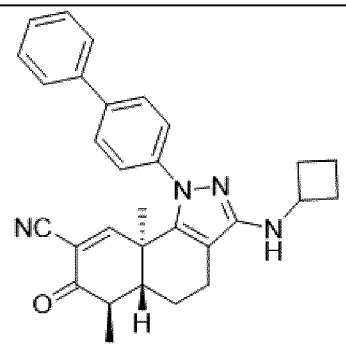
T49		0,052	0,059	0,392
T50		0,326	0,115	0,977
T51		0,091	0,048	0,501
T52			>2,000	>2,000
T53		0,088	0,057	0,489

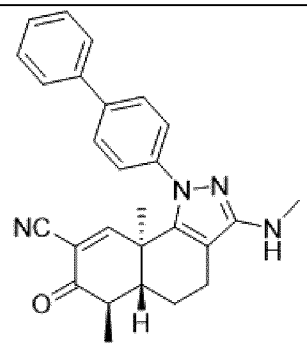
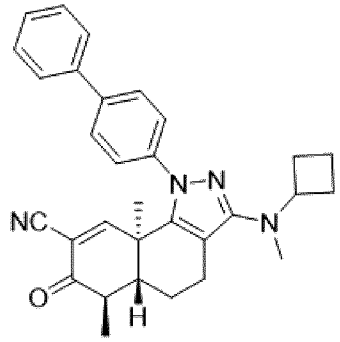
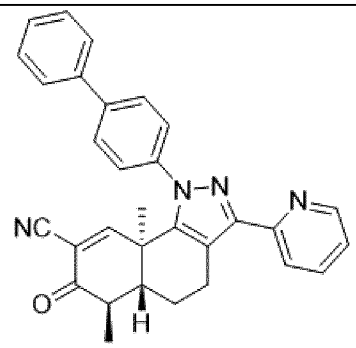
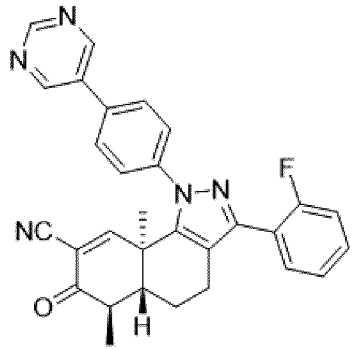
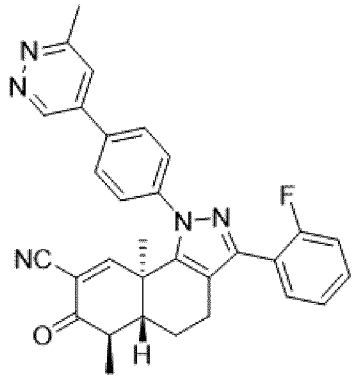
T54		0,033	0,052	0,355
T55		0,149	0,174	0,609
T56		0,055	0,099	0,433
T57		0,067	0,096	0,403
T58		0,043	0,128	0,355

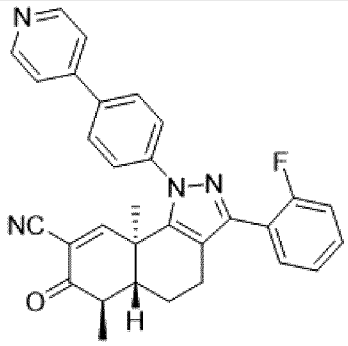
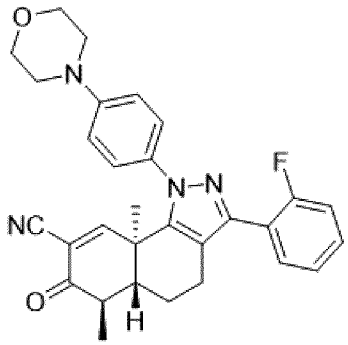
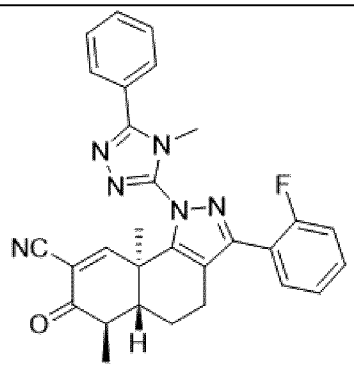
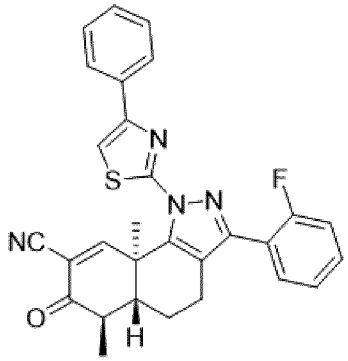
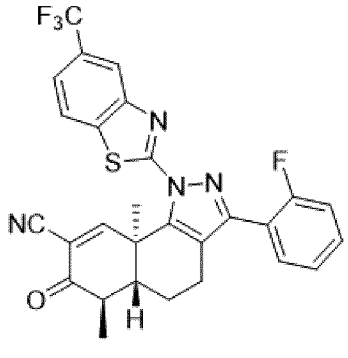
T59		0,099	0,113	0,449
T60		0,141	0,101	0,440
T61		0,115	0,136	0,251
T62			0,284	0,691
T63		0,151	0,201	0,725

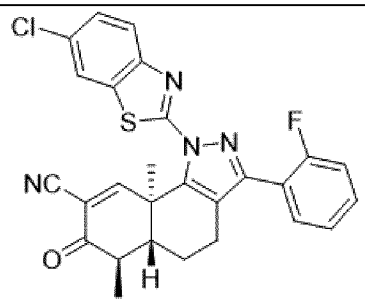
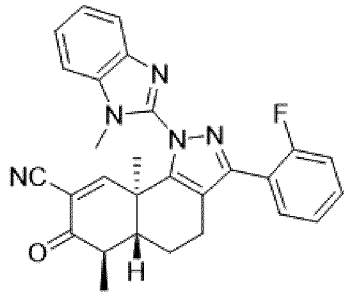
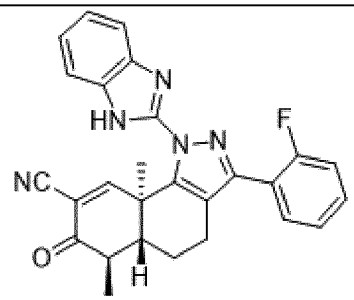
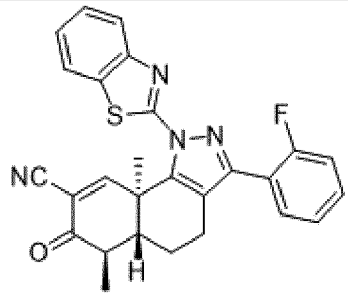
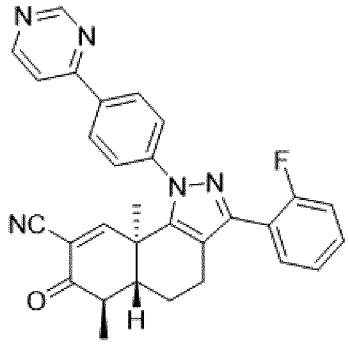
T64		0,144	0,122	0,636
T65		0,012	0,077	0,201
T66		0,019	0,058	0,128
T67		0,026	0,049	0,269
T68		0,027	0,036	0,248

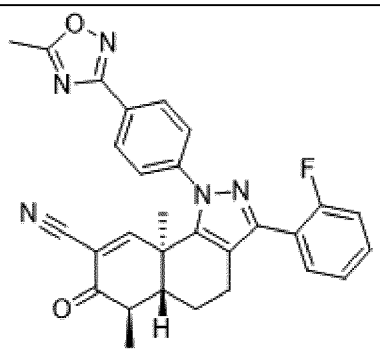
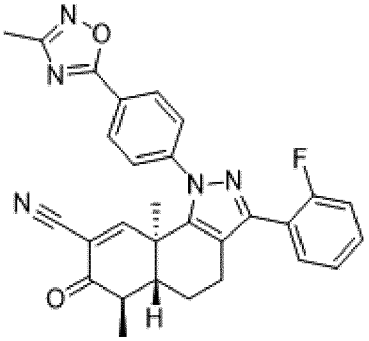
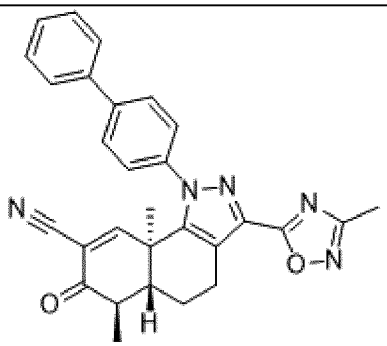
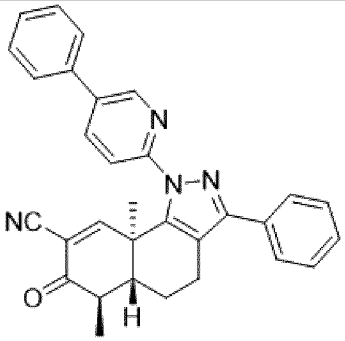
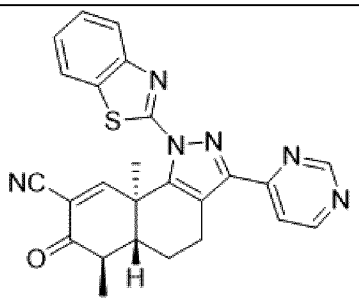
T69		0,012	0,142	0,380
T70		0,058	0,075	0,472
71		0,009	0,294	0,257
T72		0,010	0,138	0,205
T73		0,030	0,040	0,159

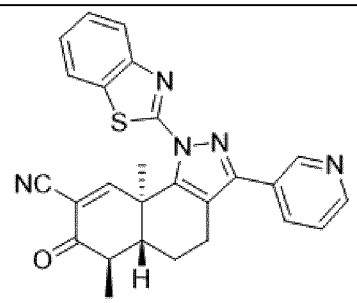
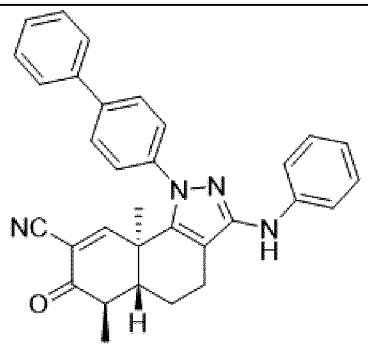
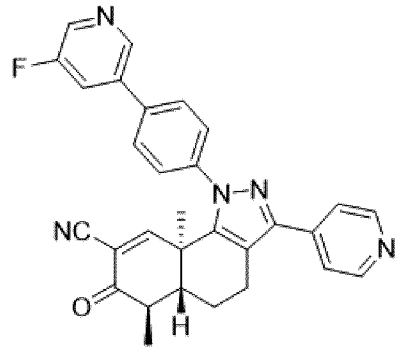
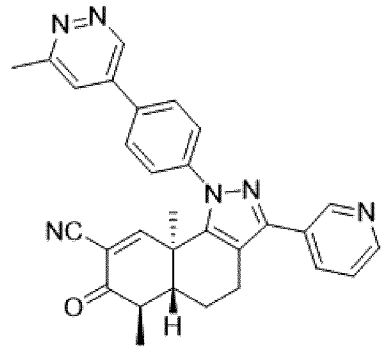
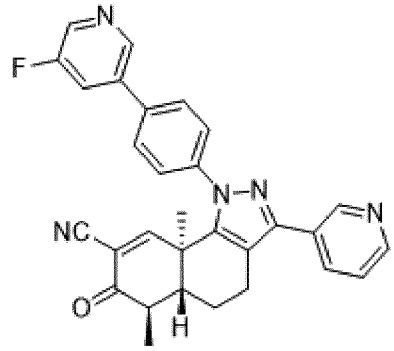
T74		0,016	0,111	0,182
T75		0,130	0,068	0,248
T76		0,030	0,073	0,465
T77		0,068	0,111	0,908
T78		0,048	0,062	0,534

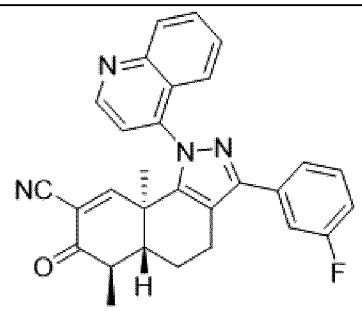
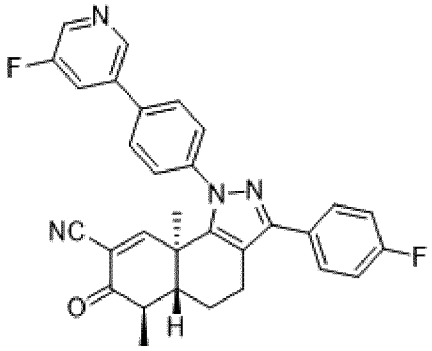
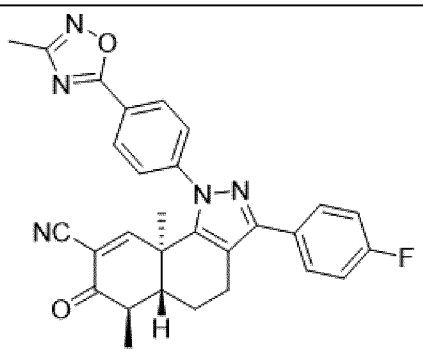
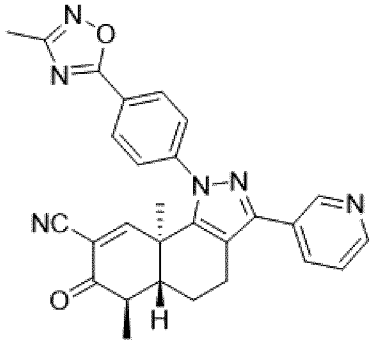
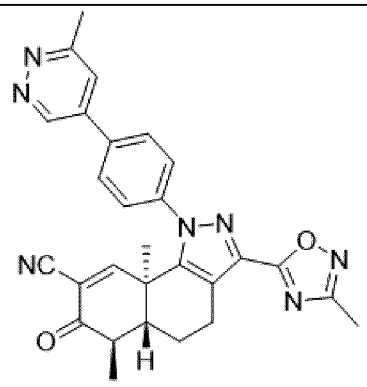
T79		0,178	0,140	1,042
T80		0,017	0,071	0,347
T81		0,030	0,067	0,243
T82		0,063	0,044	0,208
T83		0,020	0,033	0,139

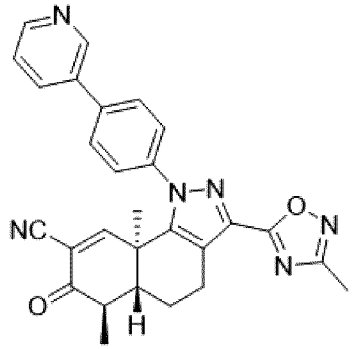
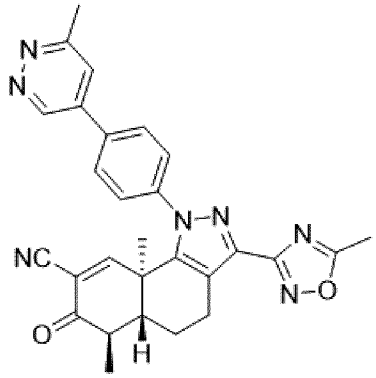
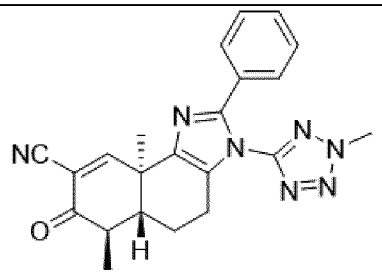
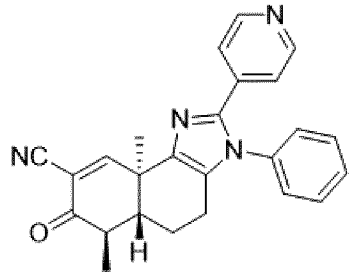
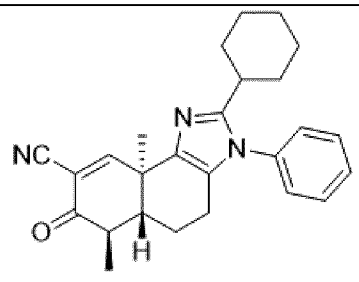
T84		0,033	0,023	0,121
T85		0,046	0,050	0,079
T86		0,088	0,351	1,475
T87		0,027	0,685	1,262
T88		0,011	0,219	0,743

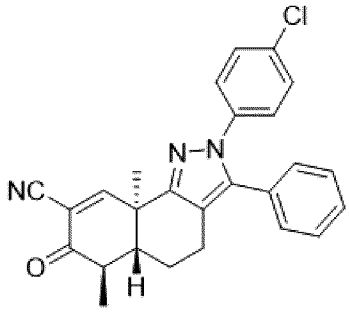
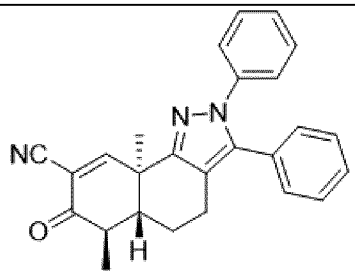
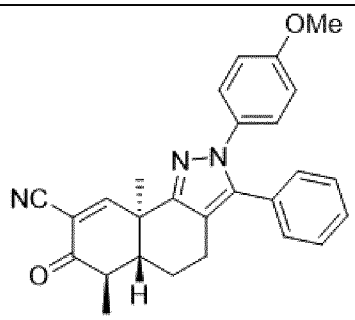
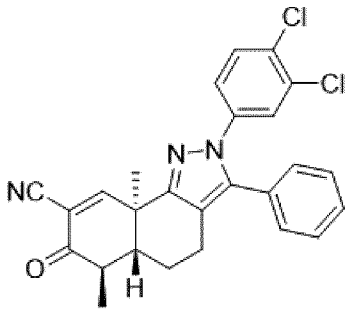
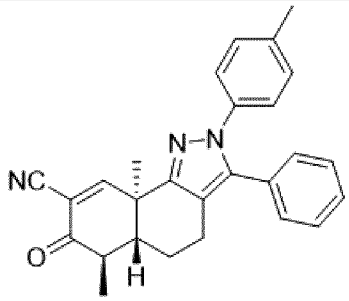
T89		0,013	0,251	0,482
T90		0,057	0,135	1,313
T91		>0,500	>2,000	>2,000
T92		0,028	0,340	0,491
T93		0,037	0,042	0,139

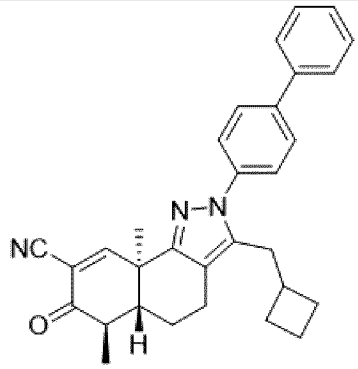
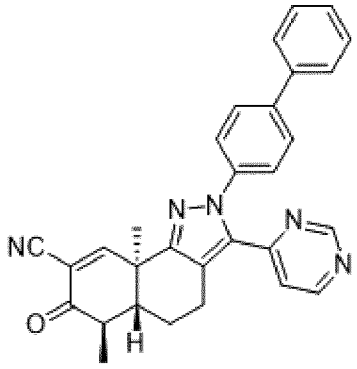
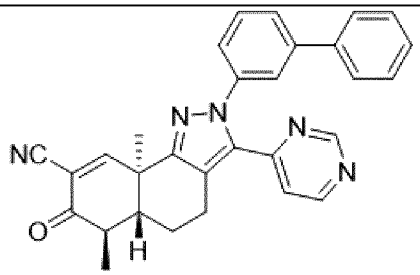
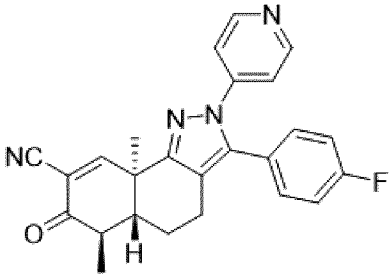
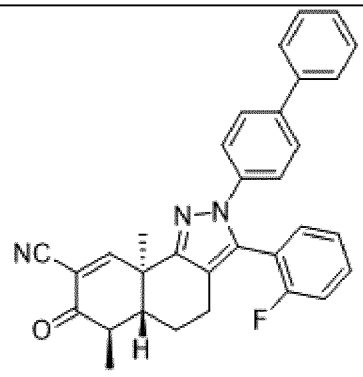
T94		0,024	0,065	0,146
T95		0,040	0,062	0,185
T96		0,032	0,059	0,258
T97		0,038	0,107	0,597
T98		0,078	0,289	0,275

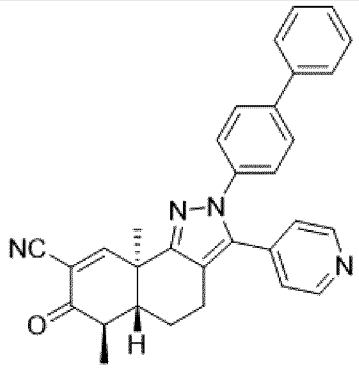
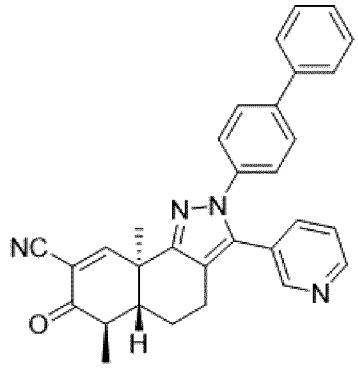
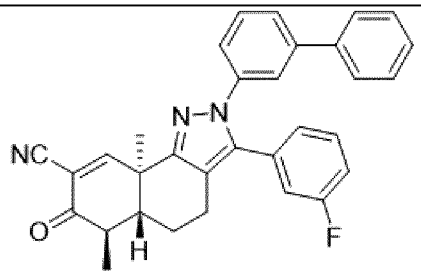
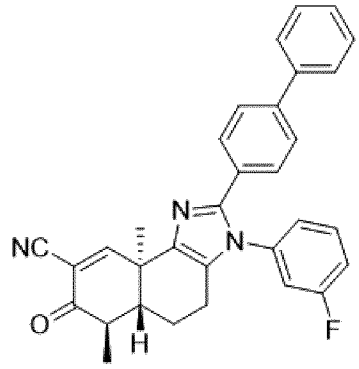
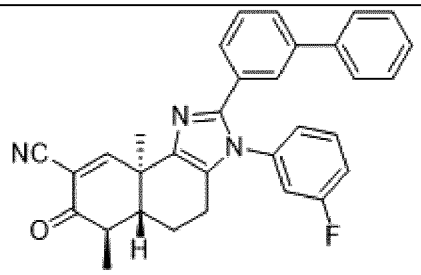
T99		0,087	0,449	0,329
T100		0,016	0,110	0,319
T101		0,051	0,054	0,353
T102		0,056	0,090	0,918
T103		0,031	0,047	0,365

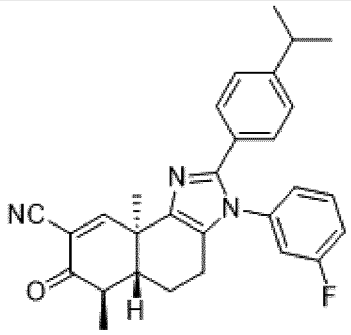
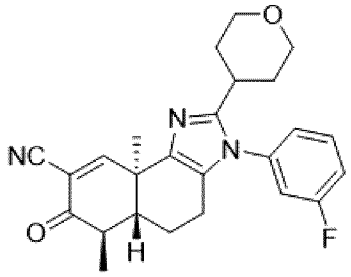
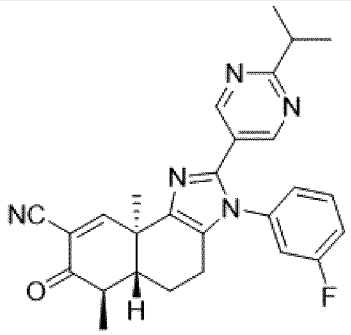
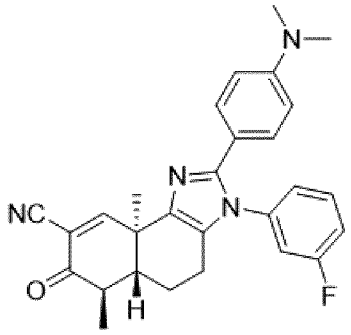
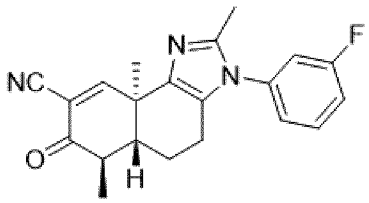
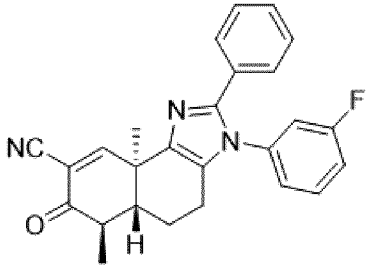
T104		0,062	0,208	0,638
T105		0,021	0,067	0,361
T106		0,027	0,083	0,290
T107		0,087	0,112	0,505
T108		0,223	0,154	1,245

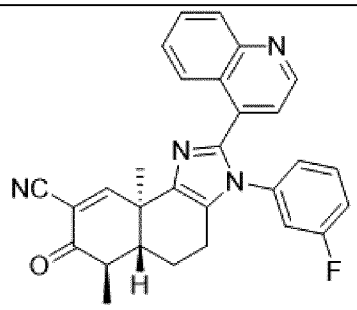
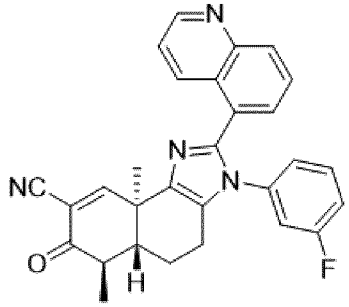
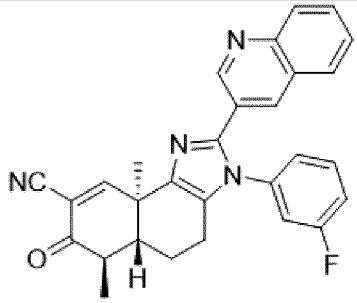
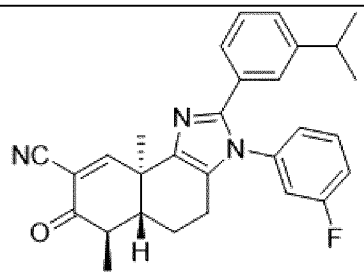
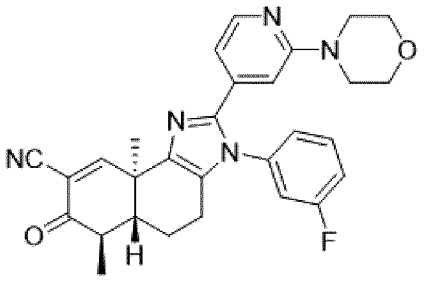
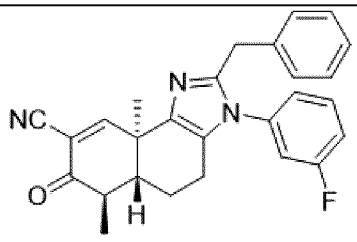
T109		0,163	0,089	0,543
T110		0,126	0,193	1,309
T111			0,768	0,590
T112			0,264	0,563
T113		0,181	0,172	>1,000

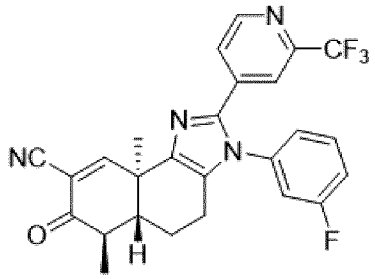
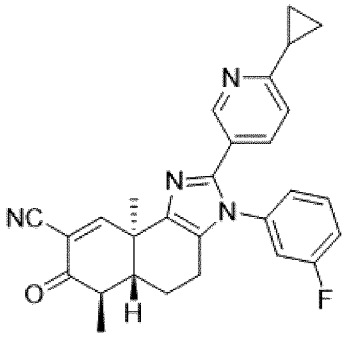
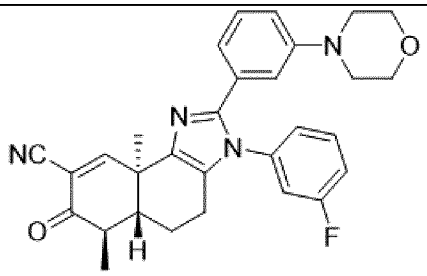
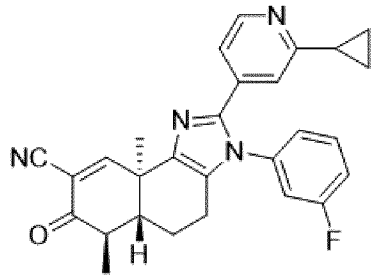
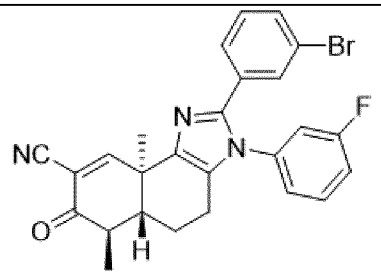
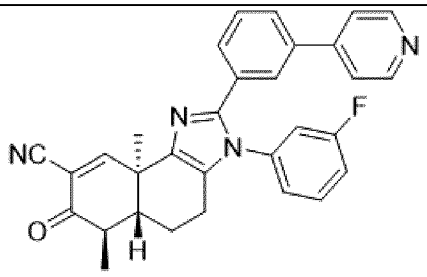
T114		0,507	0,106	0,894
T115		0,287	0,077	0,466
T116		0,191	0,080	0,483
T117		0,107	0,114	0,834
T118		0,158	0,122	0,635

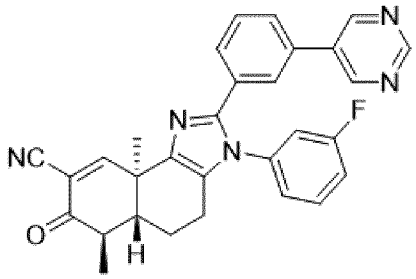
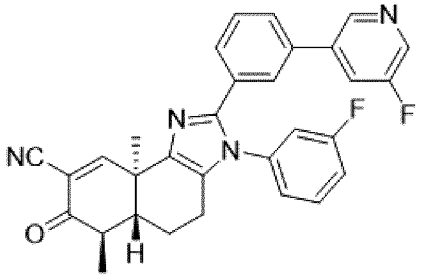
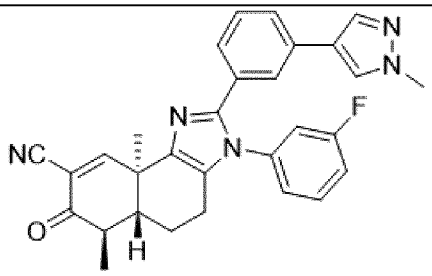
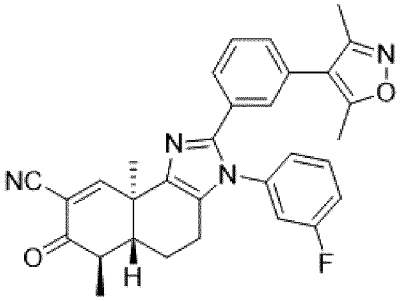
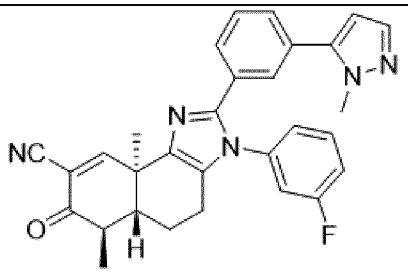
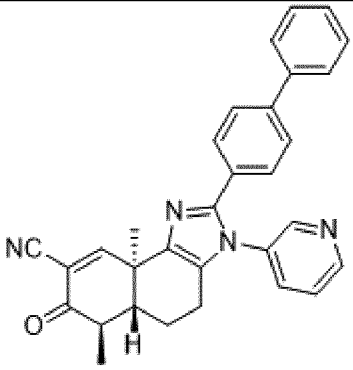
T119		0,043	0,158	1,155
T120		0,054	0,092	0,908
T121		0,085	0,242	1,072
T122		0,246	0,097	0,441
T123		0,050	0,139	1,181

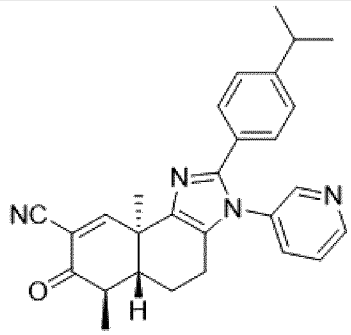
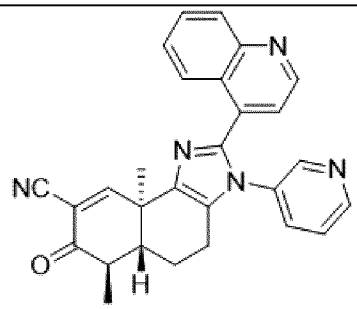
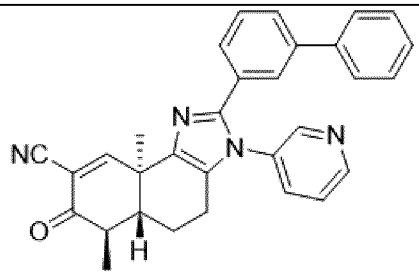
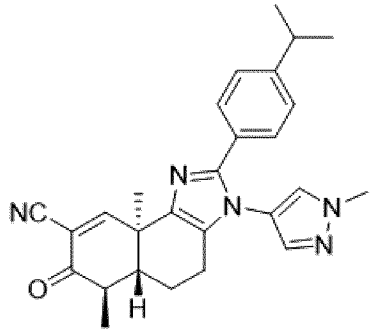
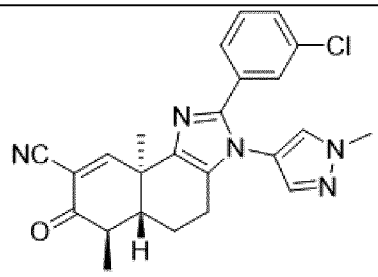
T124		0,077	0,123	0,651
T125		0,086	0,137	0,877
T126		0,021	0,253	1,117
T127		0,062	0,267	1,119
T128		0,117	0,158	0,818

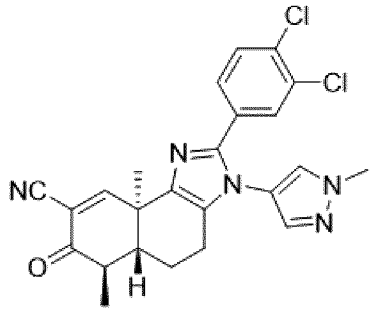
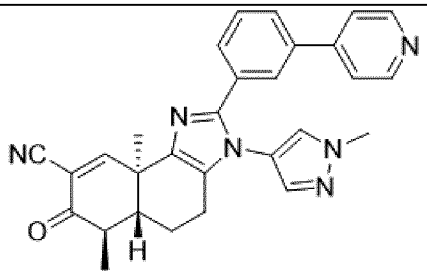
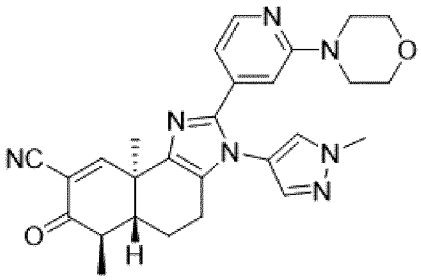
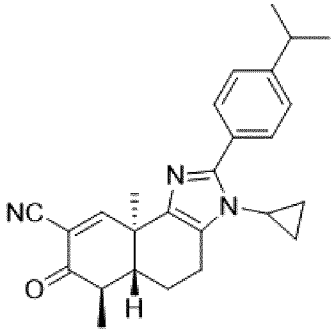
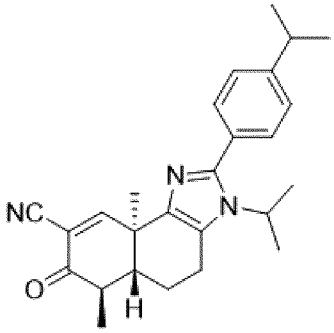
T129		0,073	0,214	1,291
T130		0,273	0,345	1,782
T131		0,138	0,170	0,767
T132		0,114	0,110	1,025
T133		0,247	0,225	0,767
T134		0,183	0,143	0,832

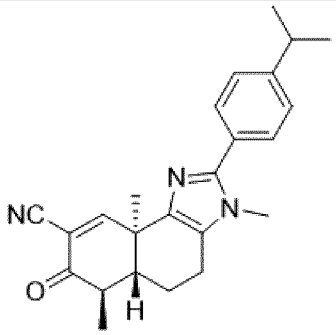
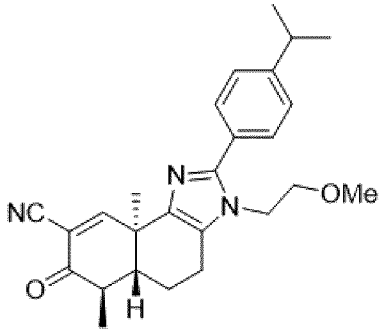
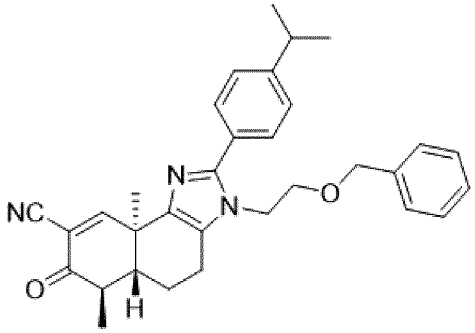
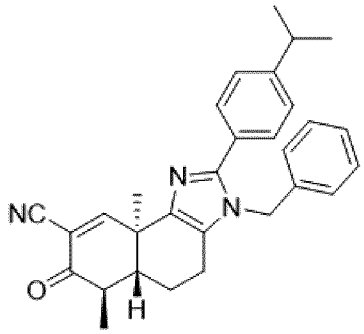
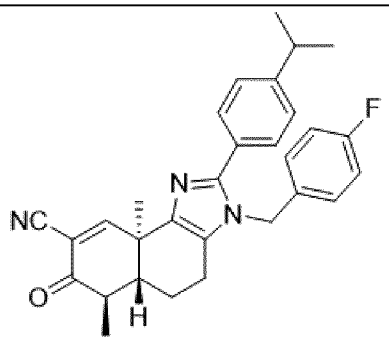
T135		0,160	0,141	0,896
T136		0,144	0,189	0,753
T137		0,240	0,093	0,618
T138		0,201	0,284	0,941
T139		0,128	0,112	0,660
T140		0,288	0,113	1,268

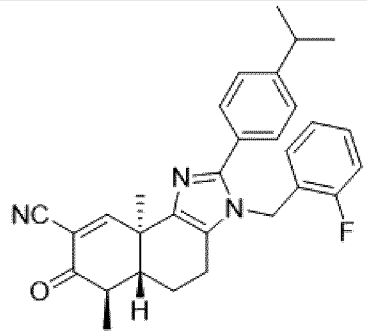
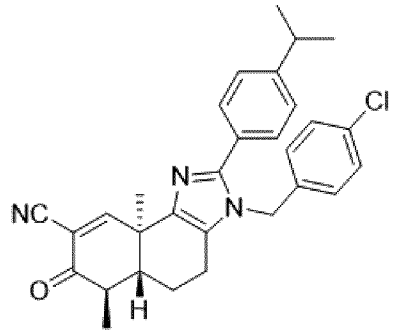
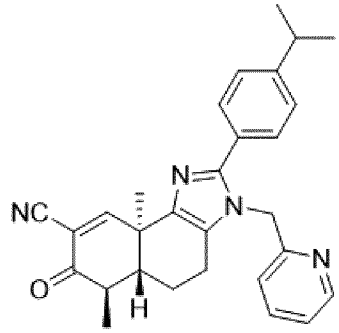
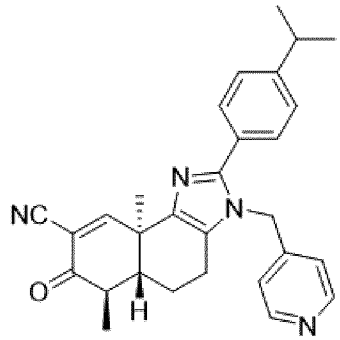
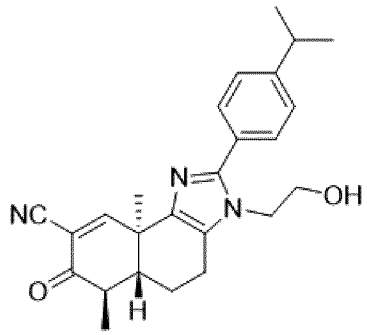
T141		0,194	0,146	0,892
T142		0,156	0,076	0,861
T143		0,132	0,095	0,643
T144		0,207	0,173	1,122
T145		0,087	0,092	0,755
T146		0,070	0,106	0,423

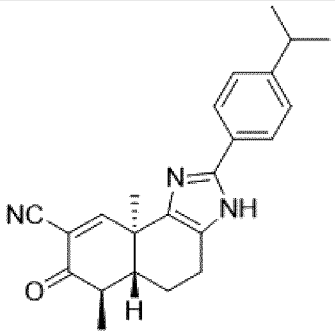
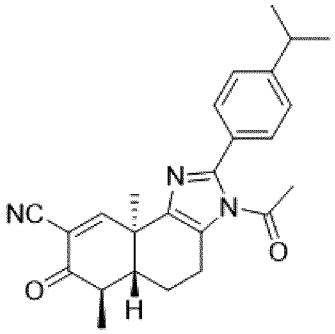
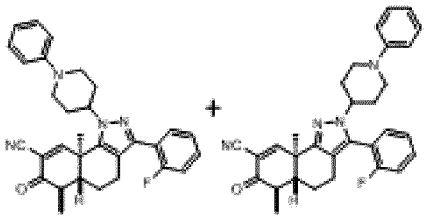
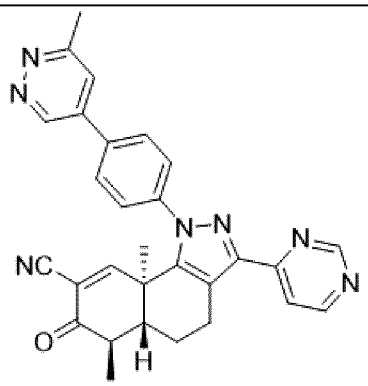
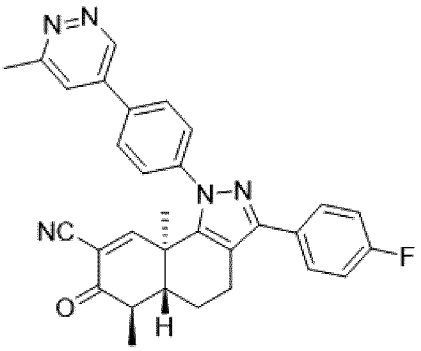
T147		0,185	0,108	0,515
T148		0,086	0,149	0,566
T149		0,129	0,159	0,687
T150		0,104	0,135	0,488
T151		0,154	0,234	0,749
T152		0,131	0,188	1,164

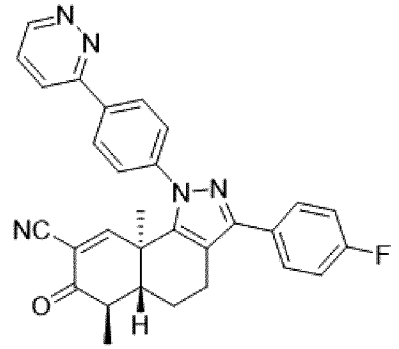
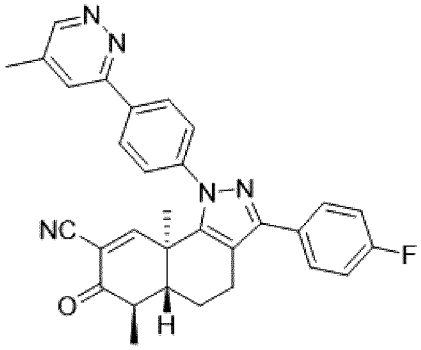
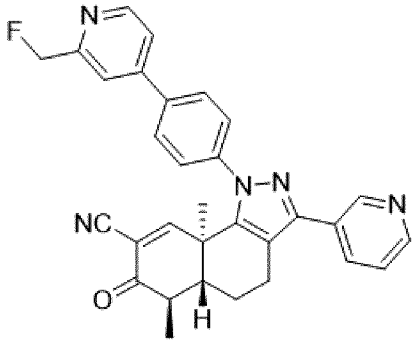
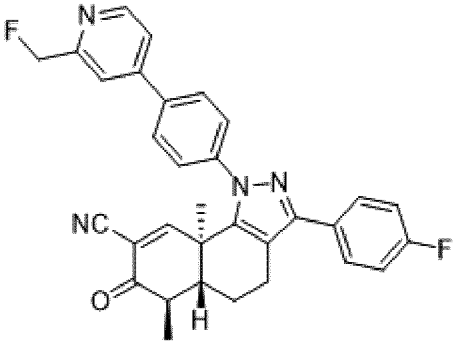
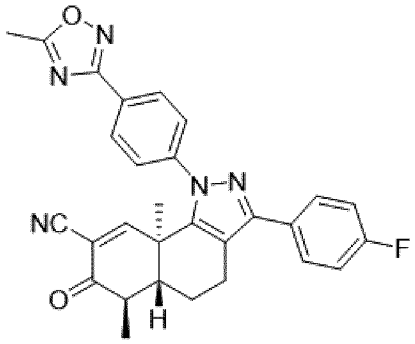
T153		0,108	0,334	1,247
T154		0,415	0,572	1,969
T155		0,161	0,201	0,738
T156		0,128	0,117	1,163
T157		0,322	0,103	1,280

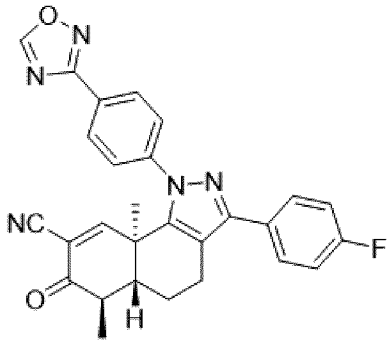
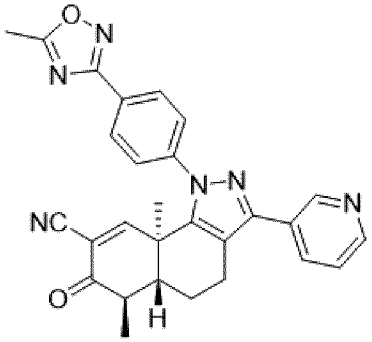
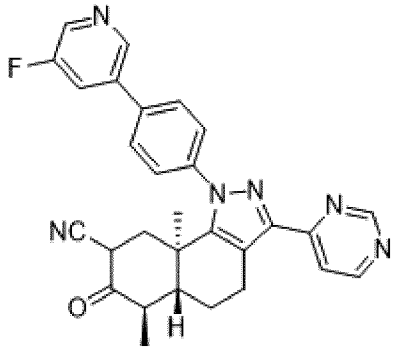
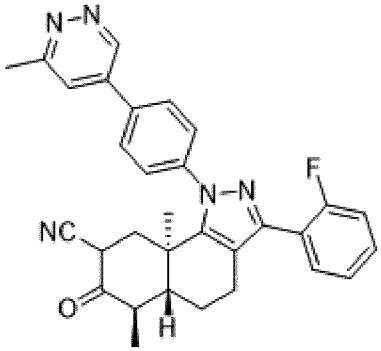
T158		0,240	0,124	1,093
T159		0,273	0,201	1,082
T160		0,468	0,562	>2,000
T161		0,113	0,150	1,025
T162		0,137	0,141	1,118

T163		0,255	0,152	1,134
T164		0,158	0,237	>2,000
T165		0,211	0,471	>2,000
T166		0,063	0,228	1,679
T167		0,053	0,245	1,108

T168		0,043	0,296	1,292
T169		0,033	0,371	1,009
T170		0,072	0,103	0,602
T171		0,157	0,260	1,015
T172		>0,500	0,178	>2,000

T173		0,119	1,975	0,884
T174		0,368	1,600	0,923
T175		0,036	0,129	0,435
T176		0,129	0,120	0,979
T177		0,009	0,052	0,271

T178		0,031	0,064	0,342
T179		0,045	0,037	0,232
T180		0,049	0,055	0,308
T181		0,024	0,060	0,250
T182		0,032	0,096	0,249

T183		0,068	0,113	0,526
T184		0,076	0,116	0,398
T185		>0,500	0,625	>2,000
T186		0,468	0,297	

* * * * * * * * * * * * * * * * *

Все соединения, композиции и способы, описанные и заявленные в данном документе, можно получать и осуществлять без излишних экспериментов в свете настоящего изобретения. Хотя данное изобретение может быть сфокусировано на нескольких вариантах осуществления или может быть описано в терминах предпочтительных вариантов осуществления, для специалистов в данной области техники очевидно, что в отношении соединений, композиций и способов можно применять вариации и модификации без отступления от сущности, объема и концепции изобретения. Предполагается, что все вариации и модификации, очевидные для специалистов в данной

области техники, находятся в пределах сущности, объема и концепции изобретения, определяемых прилагаемой формулой изобретения.

ССЫЛКИ

Нижеприведенные ссылки в той степени, в которой они описывают типовые процедурные или иные детали, дополняющие изложенные в данном документе, явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Bronner, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 1:101-112, 2017.

Coltart and Danishefsky, *Org. Lett.*, 5:1289, 2003.

Fujiwara, *et al.*, *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014.

Gaffen, *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Lu *et al., J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Miosse and Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008.

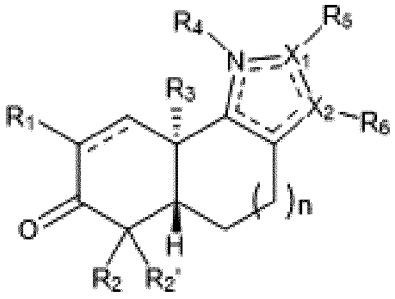
Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Ed., Wiley, 2013.*

Waite and Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

Yang, *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где:

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

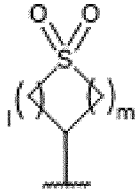
R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$арендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$алкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероарендиил$_{(C\leq12)}-$циклоалкил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$арил$_{(C\leq12)}$, $-$гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}-$гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

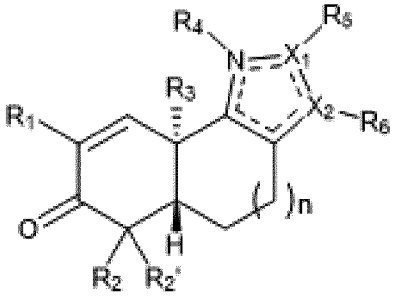
алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$,

диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, дополнительно определяемое как:



(II),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

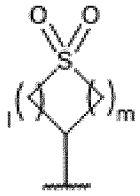
R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

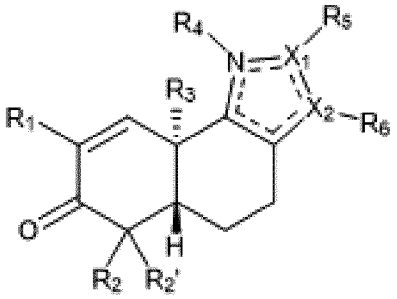
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, дополнительно определяемое как:



(III),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

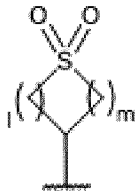
R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

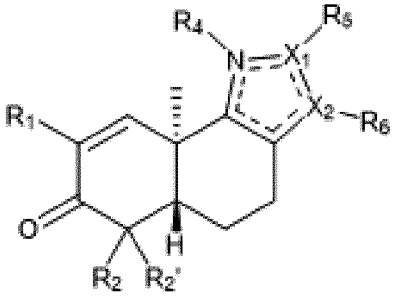
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, дополнительно определяемое как:



(IV),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

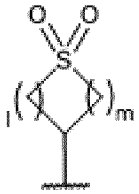
алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

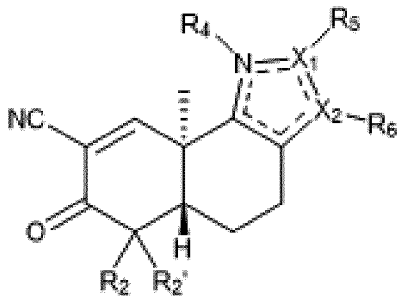
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, дополнительно определяемое как:



(V),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

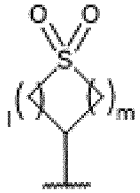
алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой алкандиил$_{(C\leq8)}$, алкендиил$_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

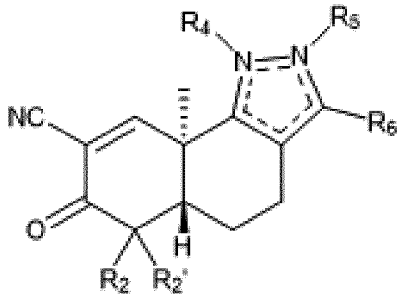
R_6 отсутствует, представляет собой водород или амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, дополнительно определяемое как:



(VI),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

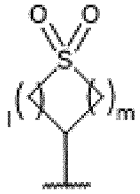
$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой $алкандиил_{(C\leq8)}$, $алкендиил_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



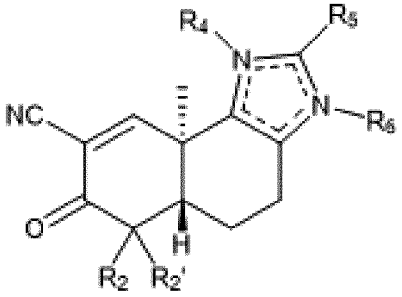
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, дополнительно определяемое как:



(VII),

где:

R_2 и R_2', каждый, независимо представляют собой водород; или

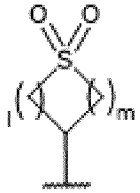
$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

R_2 и R_2' взяты вместе и представляют собой $алкандиил_{(C\leq8)}$, $алкендиил_{(C\leq8)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



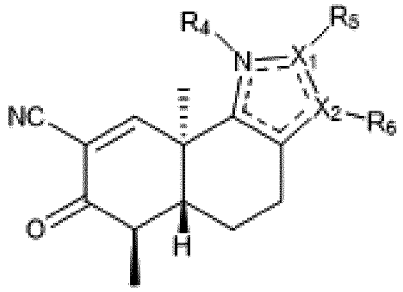
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1-4, дополнительно определяемое как:



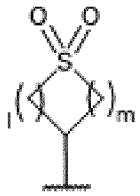
(VIII),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

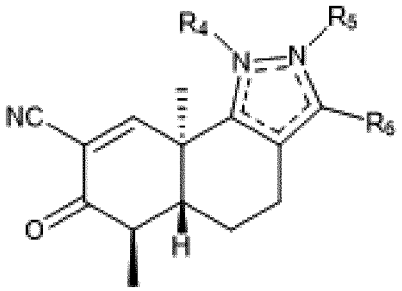
R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, $алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$ или $диариламино_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-4 и 8, дополнительно определяемое как:



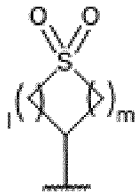
(IX),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



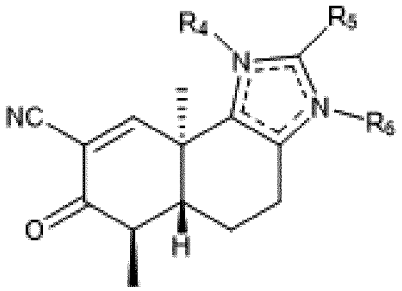
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1-4 и 8, дополнительно определяемое как:



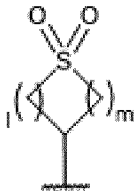
(X),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$, $-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует, представляет собой водород; или

$алкиламино_{(C\leq12)}$, $диалкиламино_{(C\leq12)}$, $циклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $дициклоалкиламино_{(C\leq12)}$, $алкил(циклоалкил)амино_{(C\leq12)}$, $ариламино_{(C\leq12)}$, $диариламино_{(C\leq12)}$, $алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$, $-алкандиил_{(C\leq18)}-аралкокси_{(C\leq18)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$, $ацил_{(C\leq12)}$, $алкокси_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1-4 и 8, где X_1 и X_2 оба представляют собой N.

12. Соединение по любому из пп. 1-4 и 8, где X_1 и X_2 оба не представляют собой N.

13. Соединение по любому из пп. 1-4, 8, 11 и 12, где любой из X_1 или X_2 представляет собой N.

14. Соединение по любому из пп. 1-4, 8 и 11-13, где X_1 представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 1-4, 8 и 11-13, где X_2 представляет собой N.

16. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_3 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$ или замещенный $алкил_{(C\leq12)}$.

17. Соединение по п. 16, где R_3 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$.

18. Соединение по п. 18, где R_3 представляет собой метил.

19. Соединение по любому из пп. 1-4 и 11-18, где R_1 представляет собой циано.

20. Соединение по любому из пп. 1-4 и 11-18, где R_1 представляет собой $-C(O)R_a$.

21. Соединение по п. 20, где R_a представляет собой $алкокси_{(C\leq6)}$.

22. Соединение по п. 21, где R_a представляет собой метокси.

23. Соединение по п. 20, где R_a представляет собой амино.

24. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11-23, где R_2' представляет собой водород.

25. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11-24, где R_2 представляет собой водород.

26. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11-25, где R_2' и R_2 оба представляют собой водород.

27. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11-24, где R_2 представляют собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

28. Соединение по п. 27, где R_2 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

29. Соединение по п. 28, где R_2 представляет собой метил.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 отсутствует.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой водород.

32. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

33. Соединение по п. 32, где R_4 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

34. Соединение по п. 33, где R_4 представляет собой 2,2,2-трифторэтил.

35. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

36. Соединение по п. 35, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

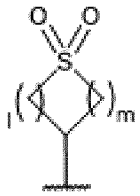
37. Соединение по п. 36, где R_4 представляет собой циклогексил.

38. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

39. Соединение по п. 38, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

40. Соединение по п. 39, где R_4 представляет собой тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил или 1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил.

41. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой:



где:

l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3.

42. Соединение по п. 41, где l равен 1 или 2.

43. Соединение по п. 41 или п. 42, где m равен 1 или 2.

44. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

45. Соединение по п. 44, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

46. Соединение по п. 45, где R_4 представляет собой фенил, *o*-толил, *n*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, 4′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил или 2′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил.

47. Соединение по п. 44, где R_4 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

48. Соединение по п. 47, где R_4 представляет собой 4-(трифторметил)фенил, 4-цианофенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-карбоксифенил, 4′-метокси-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(диметиламино)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил или 5-(3-(гидроксиметил)фенил.

49. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

50. Соединение по п. 49, где R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

51. Соединение по п. 50, где R_4 представляет собой бензил.

52. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

53. Соединение по п. 52, где R_4 представляет собой –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

54. Соединение по п. 53, где R_4 представляет собой 4-морфолинофенил.

55. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

56. Соединение по п. 55, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

57. Соединение по п. 56, где R_4 представляет собой пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, (пиридин-3-ил)фенил, (пиридин-4-ил)фенил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-5-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 5-фенилпиридин-2-ил, [3,3′-бипиридин]-6-ил, 5-циклопропилпиридин-2-ил, 6-фенилпиридин-3-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 4-фенилоксазол-2-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, 4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(пиридазин-3-ил)фенил, 4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил, 1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил или бензо[*d*]тиазол-2-ил.

58. Соединение по п. 55, где R_4 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

59. Соединение по п. 58, где R_4 представляет собой 2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил, 5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил, 4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил, 4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил, 5-(трифторметил)бензо[*d*]оксазол-2-ил, 6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил или 4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил.

60. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой водород.

61. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

62. Соединение по п. 61, где R_5 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

63. Соединение по п. 62, где R_5 представляет собой метил.

64. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

65. Соединение по п. 64, где R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

66. Соединение по п. 65, где R_5 представляет собой циклогексил.

67. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

68. Соединение по п. 67, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

69. Соединение по п. 68, где R_5 представляет собой тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

70. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

71. Соединение по п. 70, где R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

72. Соединение по п. 71, где R_5 представляет собой фенил, *о*-толил, *п*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, [1,1′-бифенил]-3-ил или 3-изопропилфенил.

73. Соединение по п. 72, где R_5 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

74. Соединение по п. 73, где R_5 представляет собой 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 3-бромфенил, 3-хлорфенил, 4-(диметиламино)фенил.

75. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

76. Соединение по п. 75, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

77. Соединение по п. 76, где R_5 представляет собой бензил.

78. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

79. Соединение по п. 78, где R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

80. Соединение по п. 79, где R_5 представляет собой 3-морфолинофенил.

81. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

82. Соединение по п. 81, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

83. Соединение по п. 82, где R_5 представляет собой пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, хинолин-3-ил, хинолин-5-ил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиримидин-5-ил)фенил, 2-изопропилпиримидин-5-ил, 6-циклопропилпиридин-3-ил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил или 2-циклопропилпиридин-4-ил.

84. Соединение по п. 81, где R_5 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

85. Соединение по п. 84, где R_5 представляет собой 2-(трифторметил)пиридин-4-ил или 3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил.

86. Соединение по любому из пп. 1-59, где R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

87. Соединение по п. 86, где R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

88. Соединение по п. 87, где R_5 представляет собой 2-морфолинопиридин-4-ил.

89. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6представляет собой водород.

90. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой амино.

91. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкиламино$_{(C\leq12)}$.

92. Соединение по п. 91, где R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$.

93. Соединение по п. 92, где R_6 представляет собой метиламино.

94. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$.

95. Соединение по п. 94, где R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$.

96. Соединение по п. 95, где R_6 циклобутиламино.

97. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$.

98. Соединение по п. 97, где R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$.

99. Соединение по п. 98, где R_6 представляет собой метил(циклобутил)амино.

100. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный ариламино$_{(C\leq12)}$.

101. Соединение по п. 100, где R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$.

102. Соединение по п. 101, где R_6 фениламино.

103. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

104. Соединение по п. 103, где R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

105. Соединение по п. 104, где R_6 представляет собой метил.

106. Соединение по п. 103, где R_6 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

107. Соединение по п. 106, где R_6 представляет собой 2-гидроксиэтил или 2-метоксиэтил.

108. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq6)}$.

109. Соединение по п. 108, где R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$.

110. Соединение по п. 109, где R_6 представляет собой $-C(O)CH_3$.

111. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

112. Соединение по п. 111, где R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

113. Соединение по п. 112, где R_6 представляет собой циклопропил или циклогексил.

114. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой

–алкандиил$_{(C\leq18)}$–циклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный –алкандиил$_{(C\leq18)}$–циклоалкил$_{(C\leq18)}$.

115. Соединение по п. 114, где R_6 представляет собой –алкандиил$_{(C\leq18)}$–циклоалкил$_{(C\leq18)}$.

116. Соединение по п. 115, где R_6 представляет собой циклобутилметил.

117. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

118. Соединение по п. 117, где R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

119. Соединение по п. 118, где R_6 представляет собой фенил, *о*-толил, *п*-толил или 3-изопропилфенил.

120. Соединение по п. 117, где R_6 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

121. Соединение по п. 120, где R_6 представляет собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(гидроксиметил)фенил, 3-фторфенил или 4-(фторметил)фенил.

122. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

123. Соединение по п. 122, где R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

124. Соединение по п. 123, где R_6 представляет собой бензил.

125. Соединение по п. 122, где R_6 представляет собой замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

126. Соединение по п. 125, где R_6 представляет собой 2-фторбензил, 4-фторбензил или 4-хлорбензил.

127. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

128. Соединение по п. 127, где R_6 представляет собой –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

129. Соединение по п. 128, где R_6 представляет собой 4-морфолинофенил.

130. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

131. Соединение по п. 130, где R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

132. Соединение по п. 131, где R_6 представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метил-2*H*-тетразол-5-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, пиридин-2-илметил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил.

133. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$.

134. Соединение по п. 133, где R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$.

135. Соединение по п. 134, где R_6 представляет собой 2-пиридинилметил или 4-пиридинилметил.

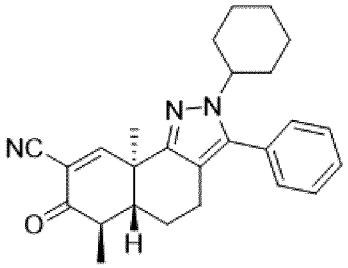
136. Соединение по любому из пп. 1-88, где R_6 представляет собой –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$ или замещенный –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$.

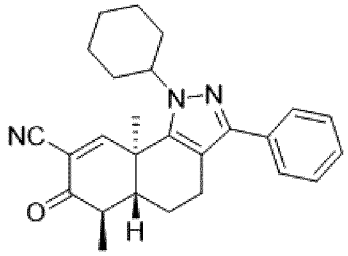
137. Соединение по п. 136, где R_6 представляет собой

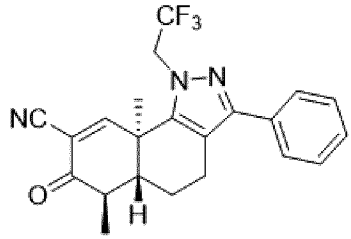
–алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$.

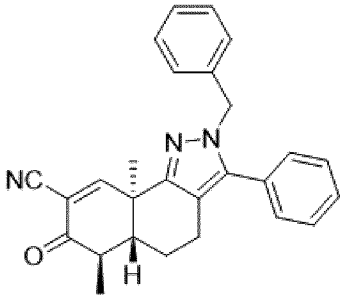
138. Соединение по п. 137, где R_6 представляет собой 2-(бензилокси)этил.

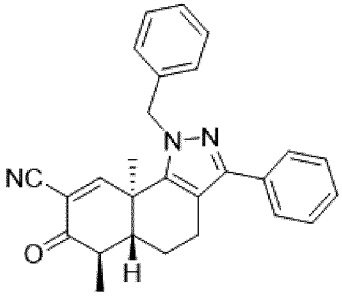
139. Соединение по любому из пп. 1-138, дополнительно определяемое как:

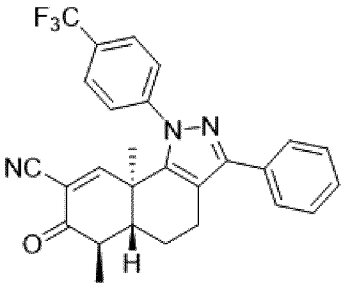


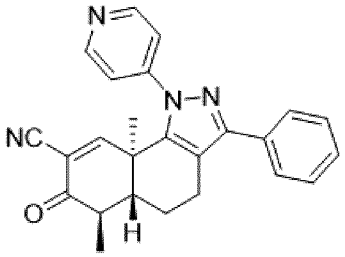
,


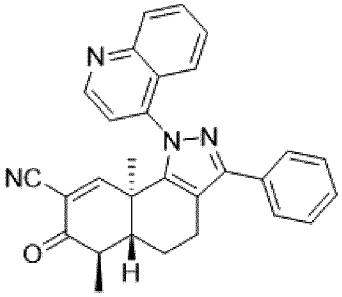
,


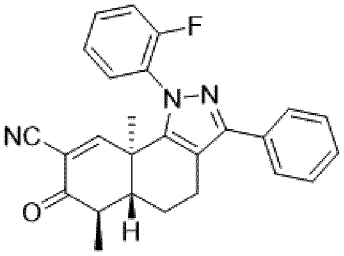
,


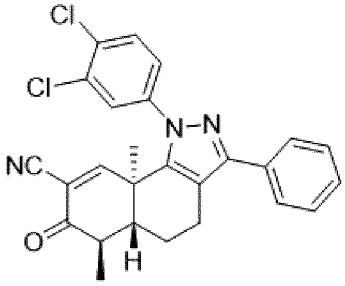
,


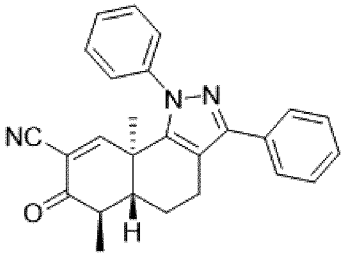
,


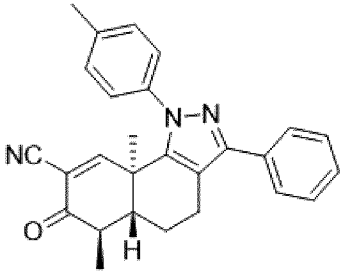
,


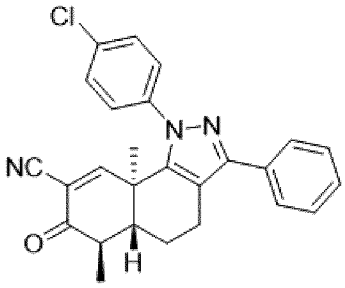
,


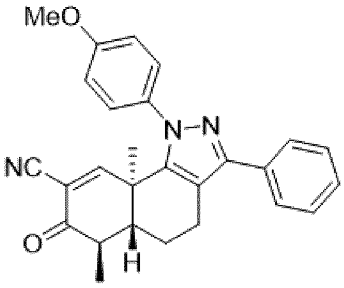
,


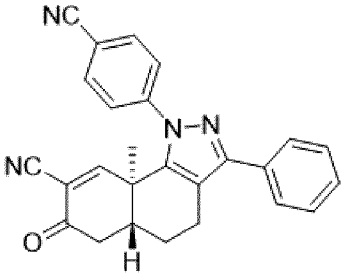
,


,


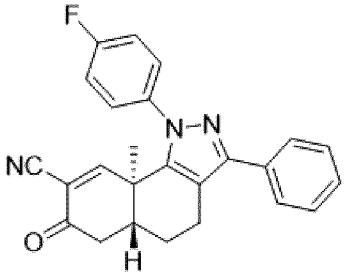
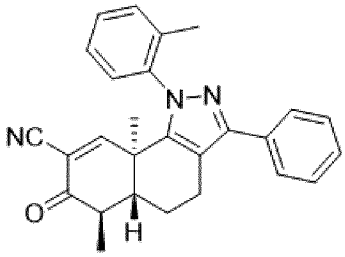
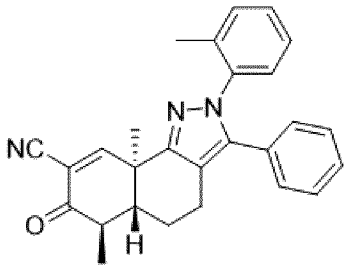
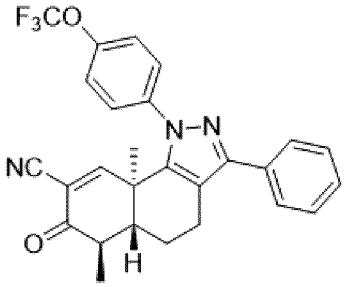
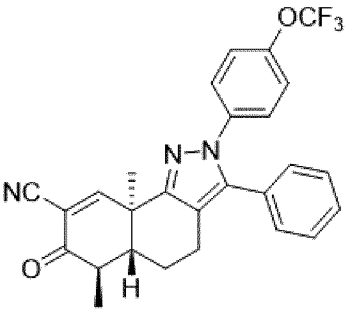
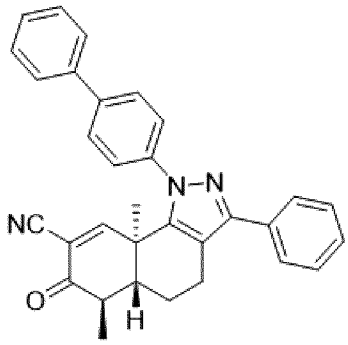
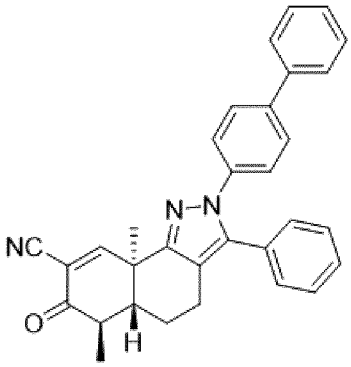
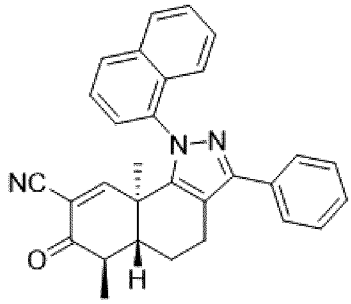
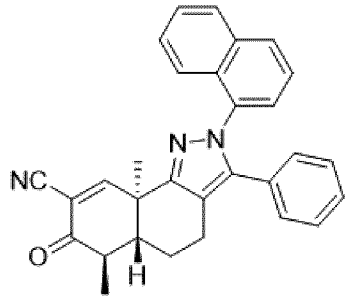
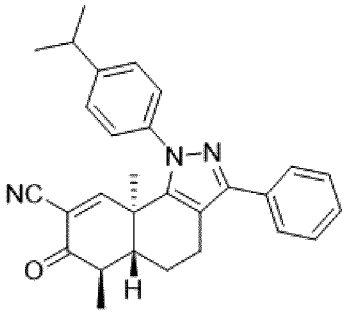
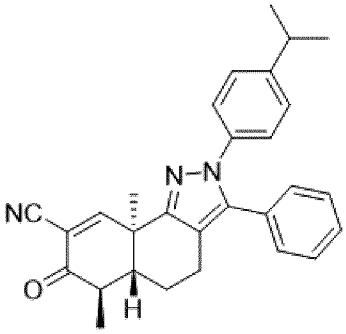
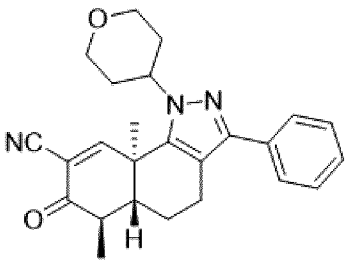
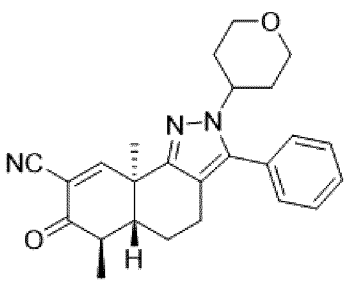
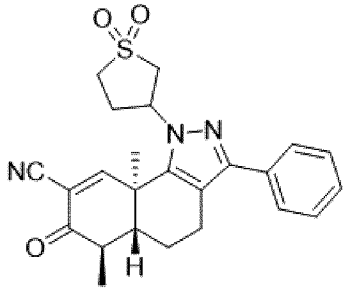
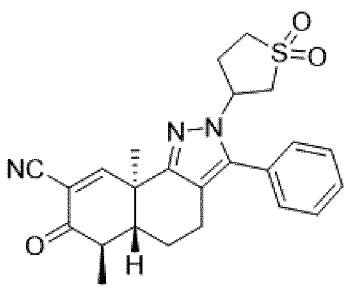
,


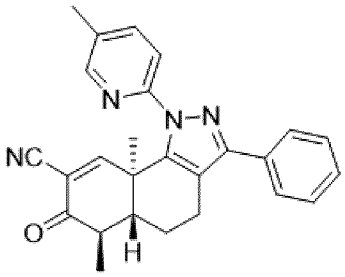
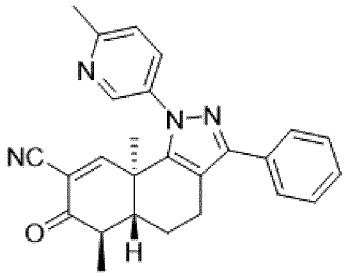
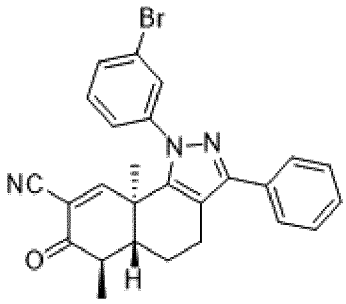
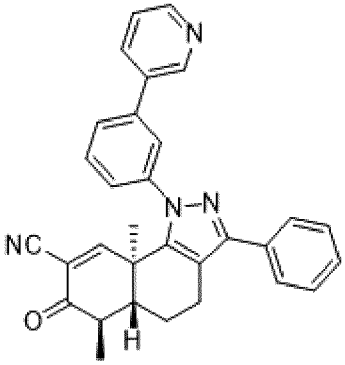
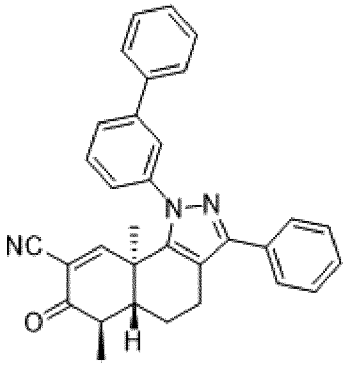
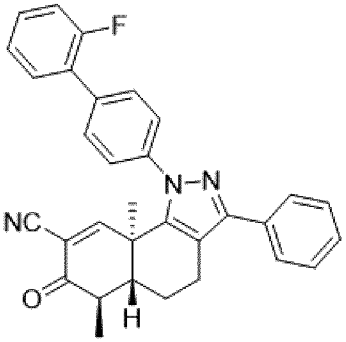
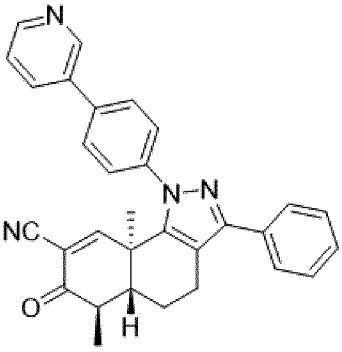
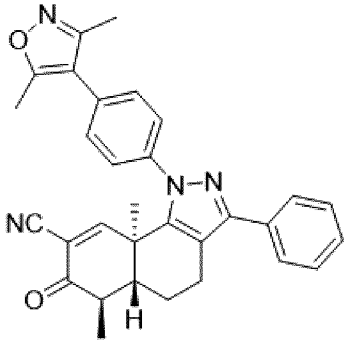
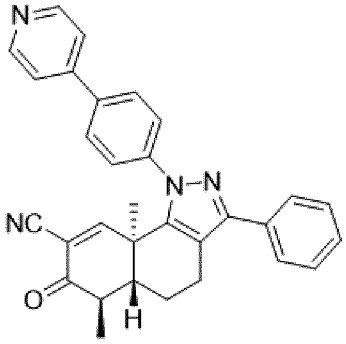
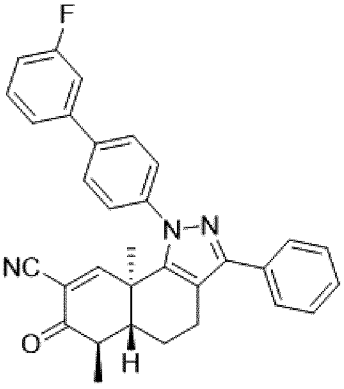
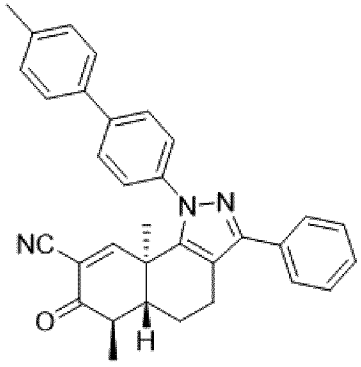
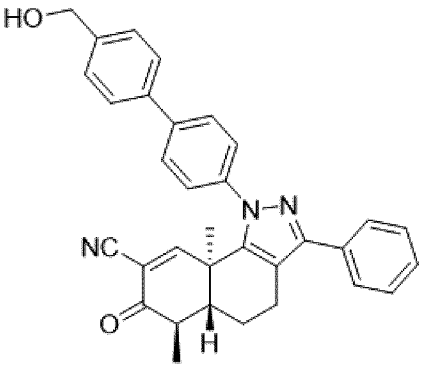
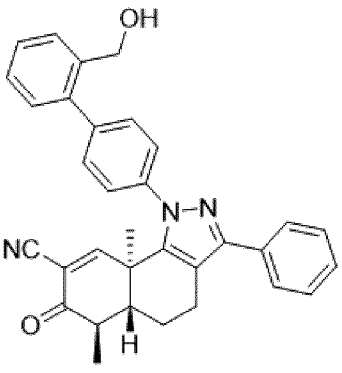
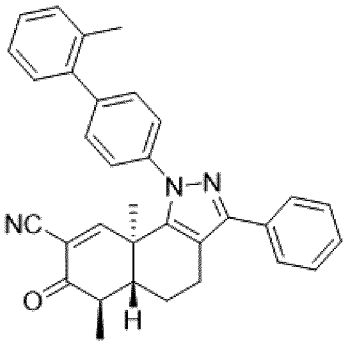
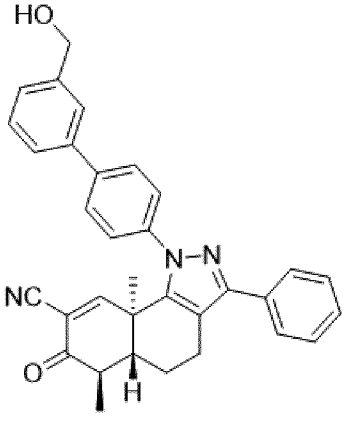
,


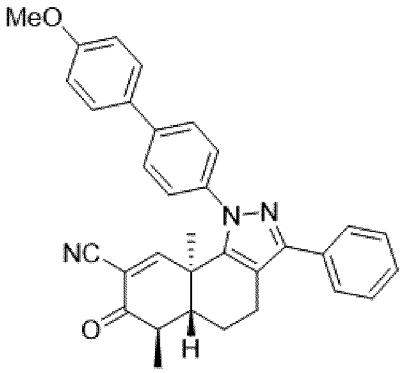
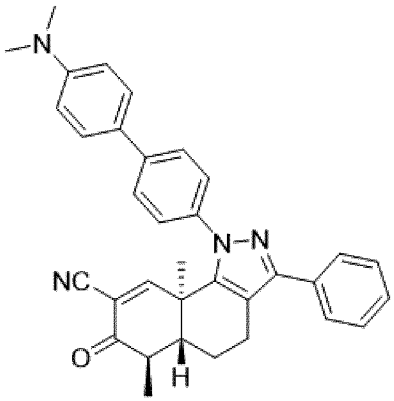
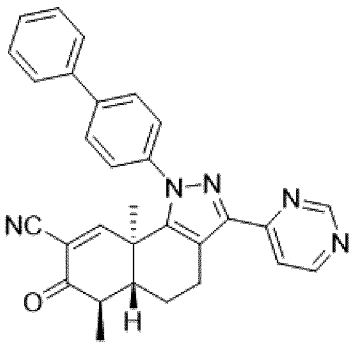
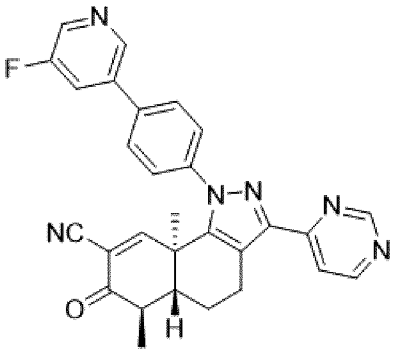
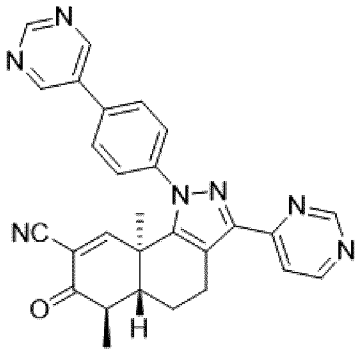
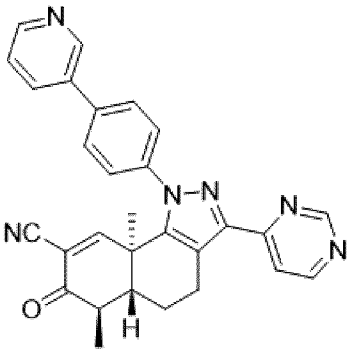
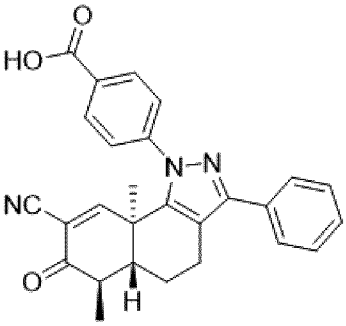
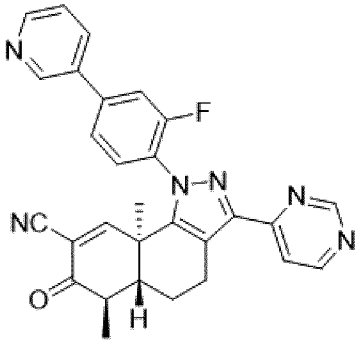
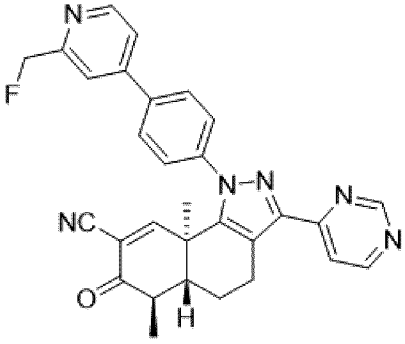
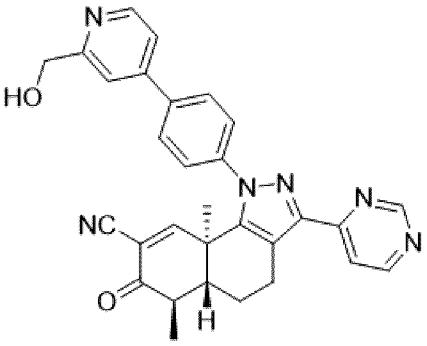
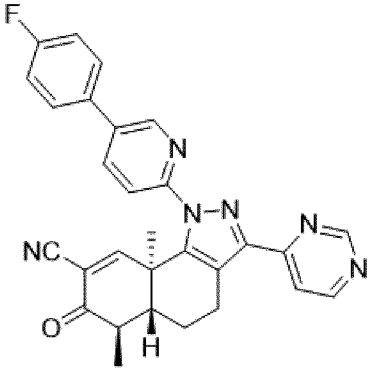
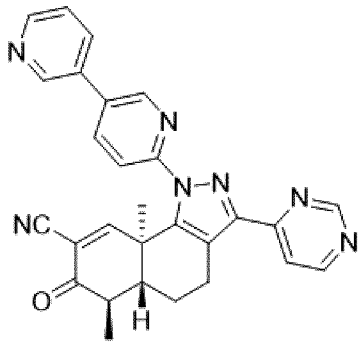
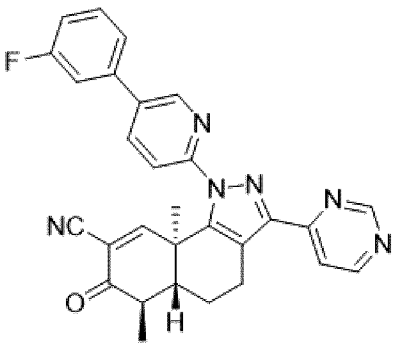
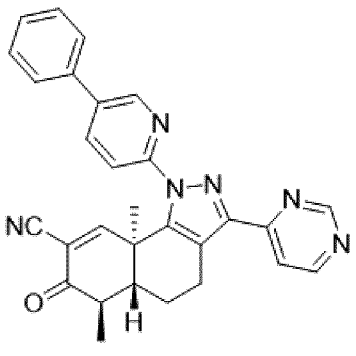
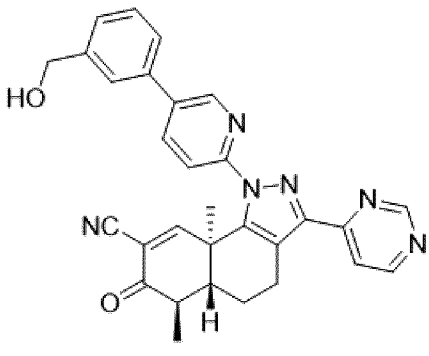
,


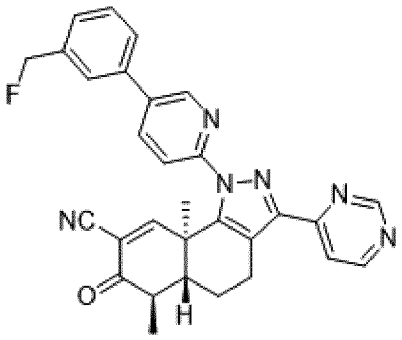
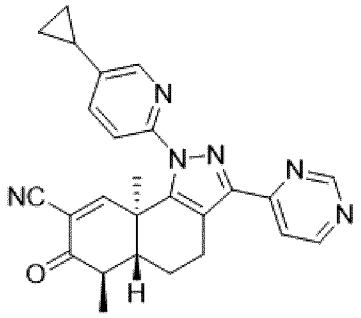
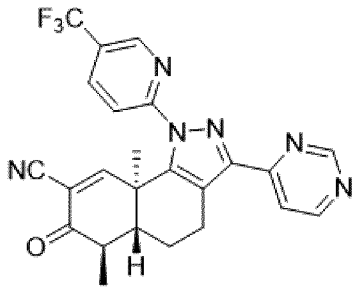
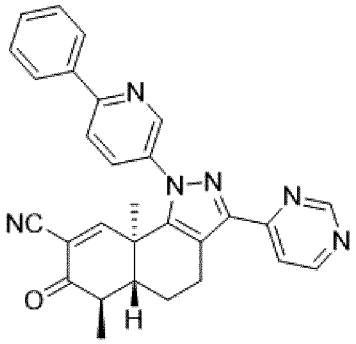
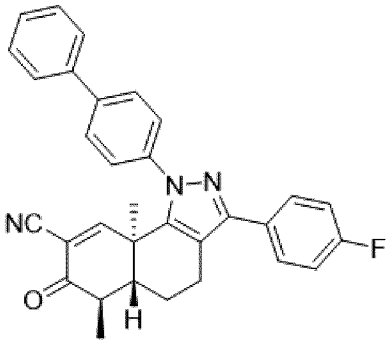
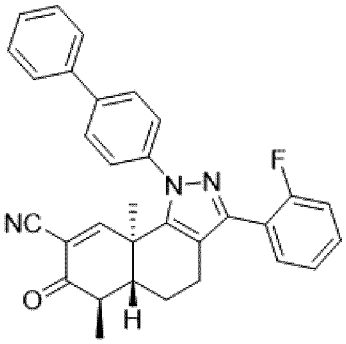
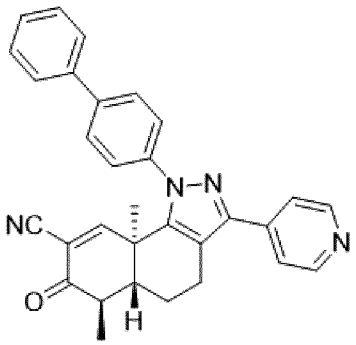
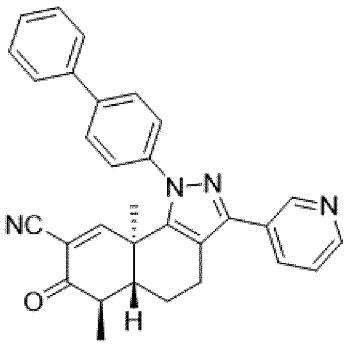
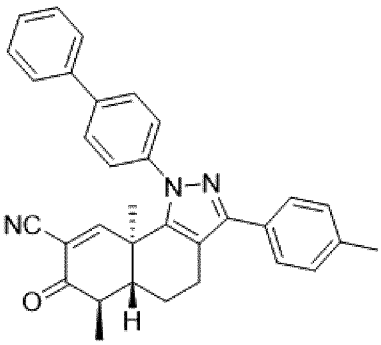
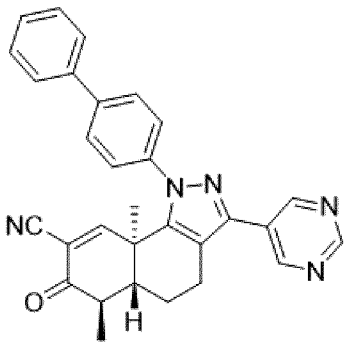
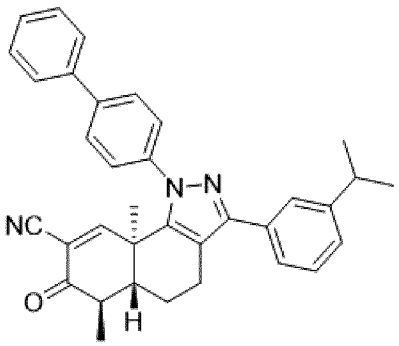
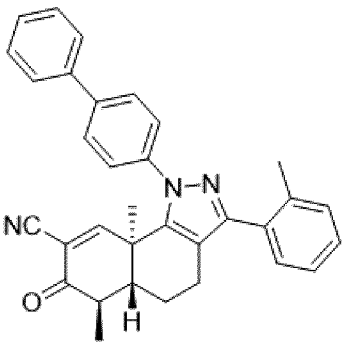
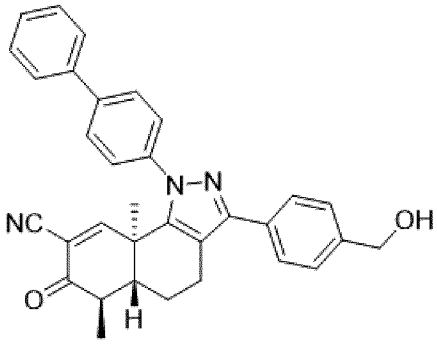
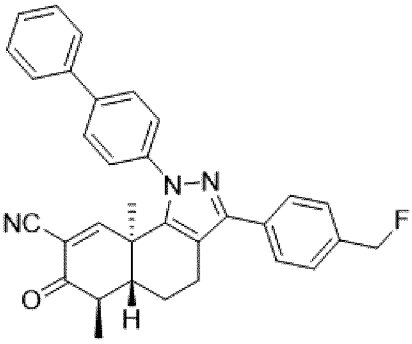
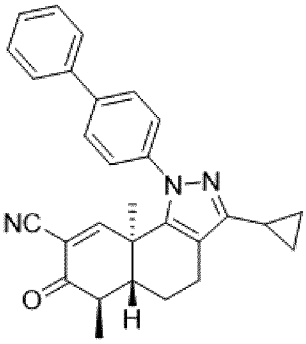
,


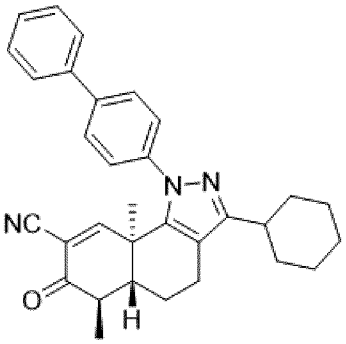
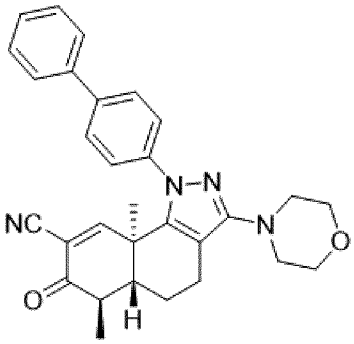
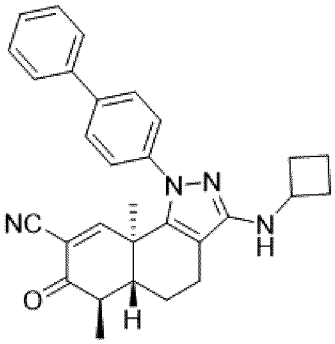
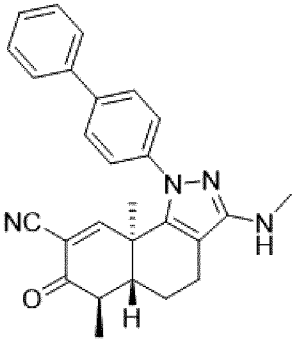
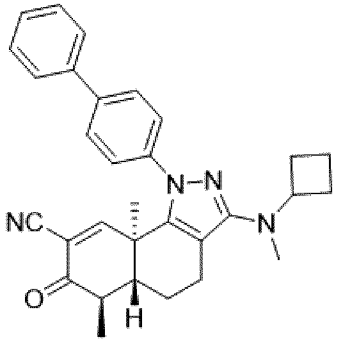
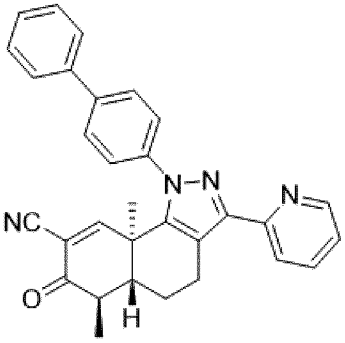
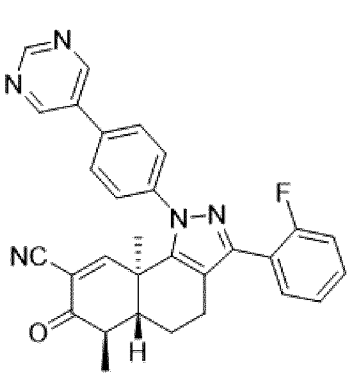
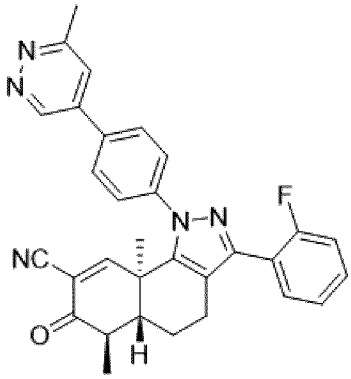
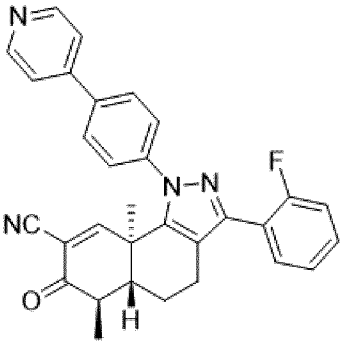
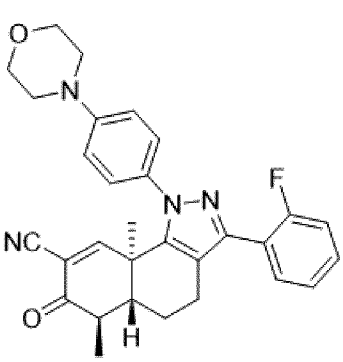
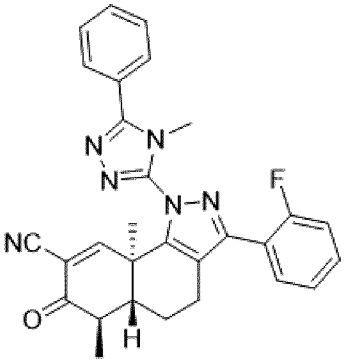
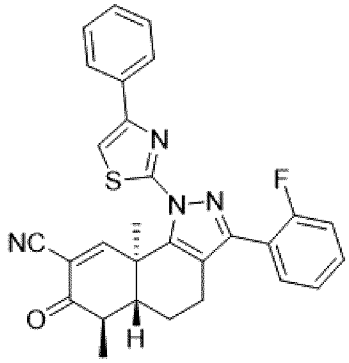
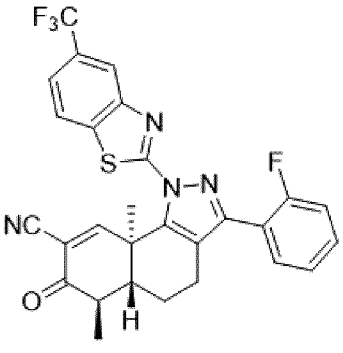
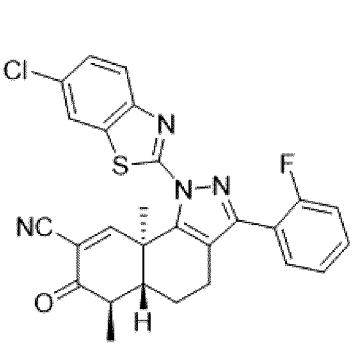
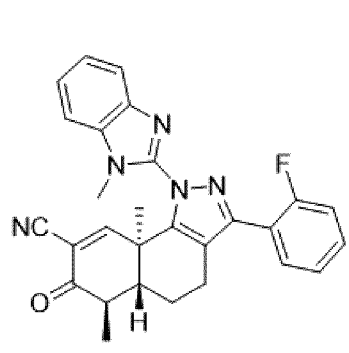
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

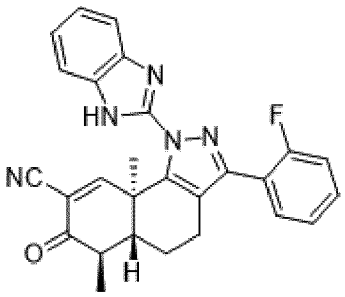
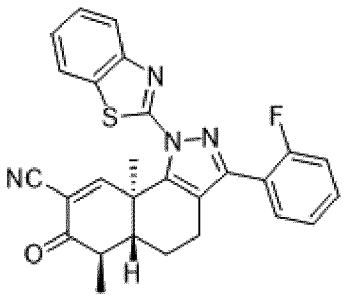
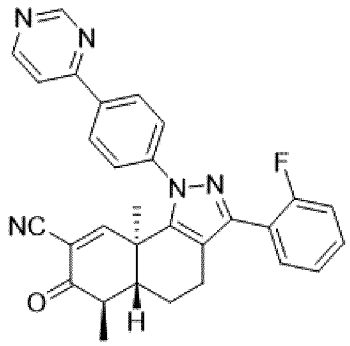
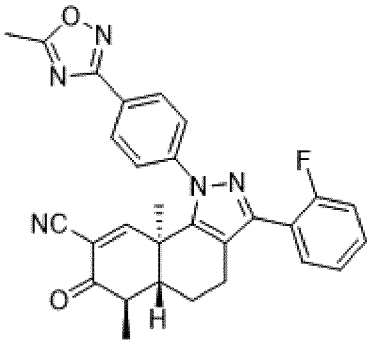
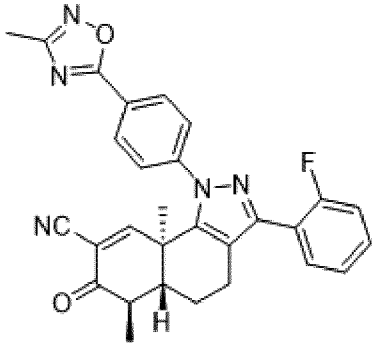
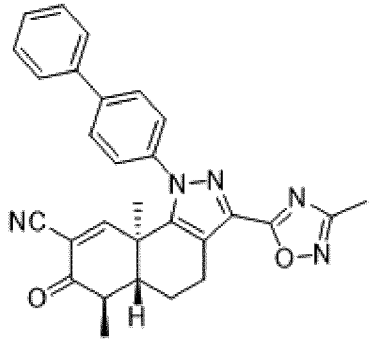
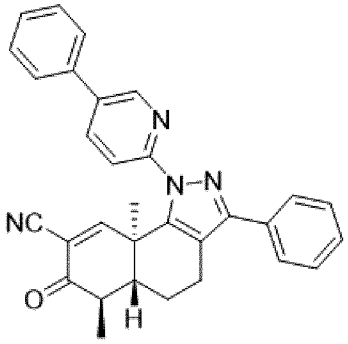
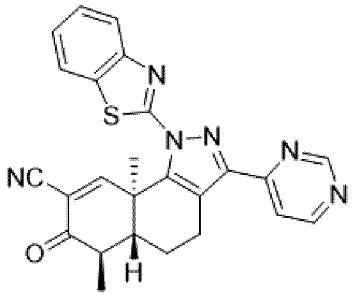
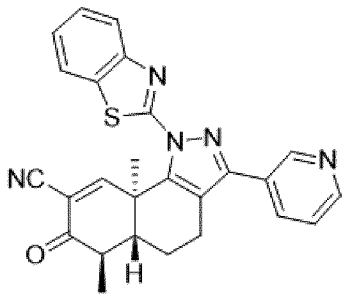
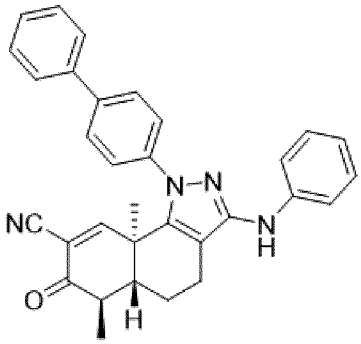
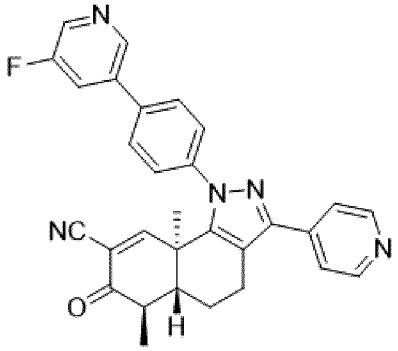
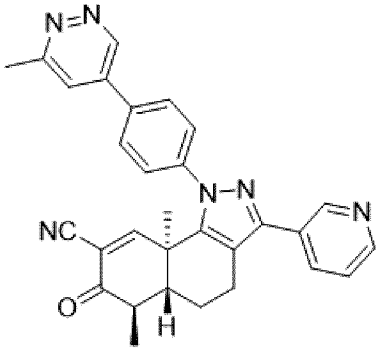
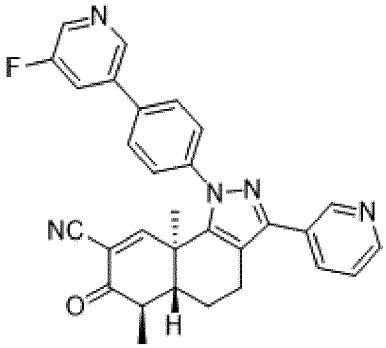
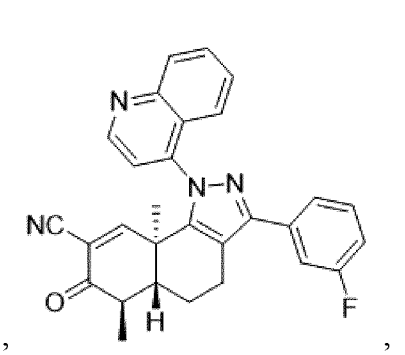
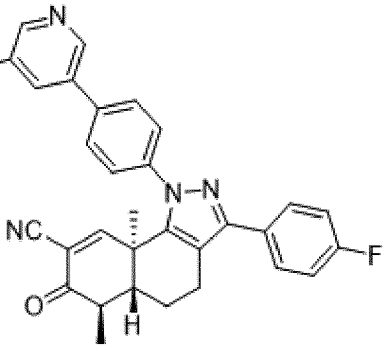

















,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

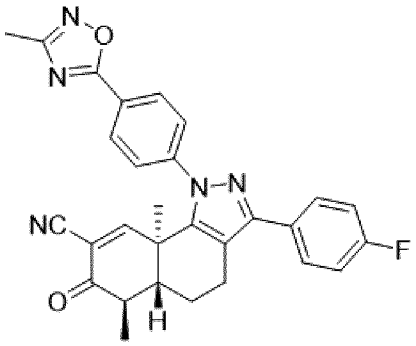
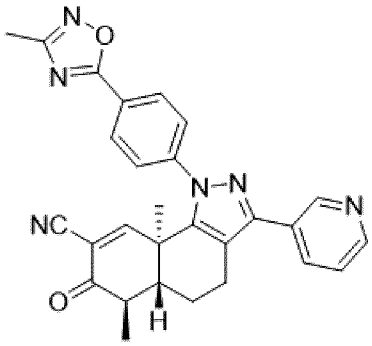
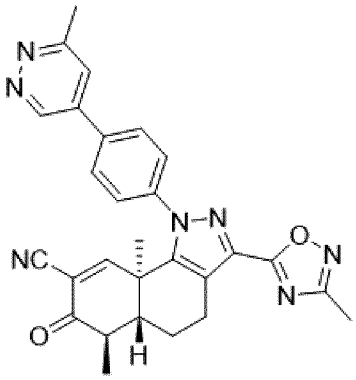
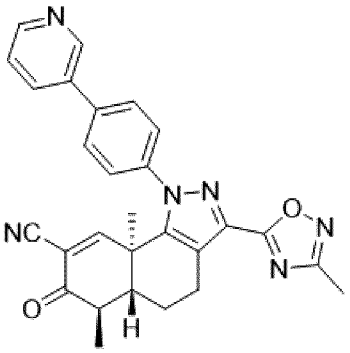
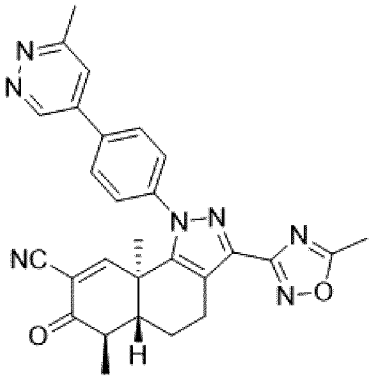
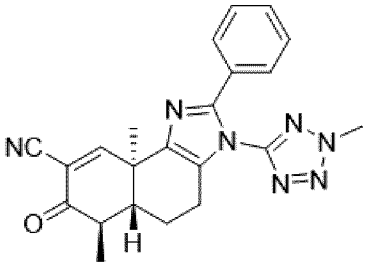
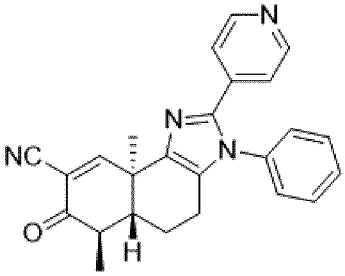
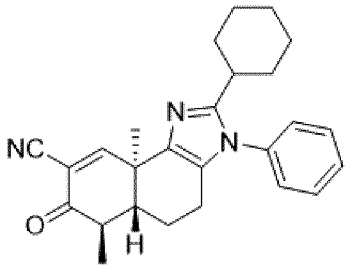
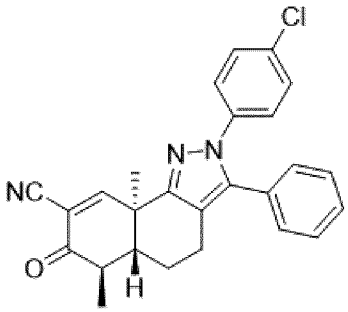
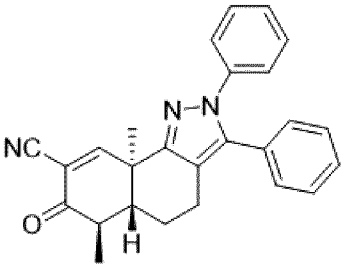
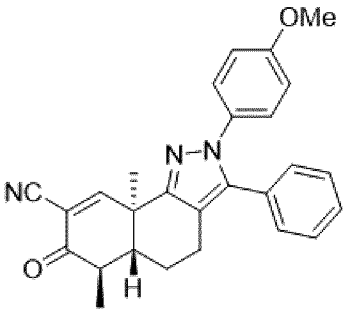
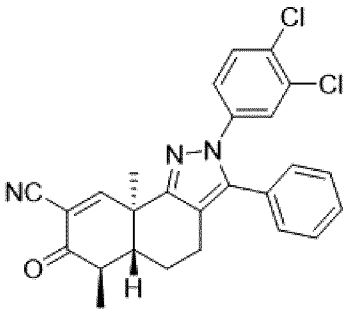
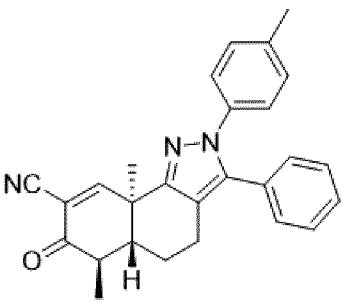
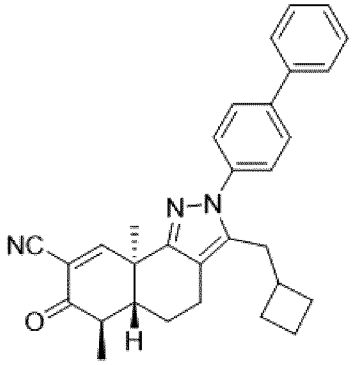
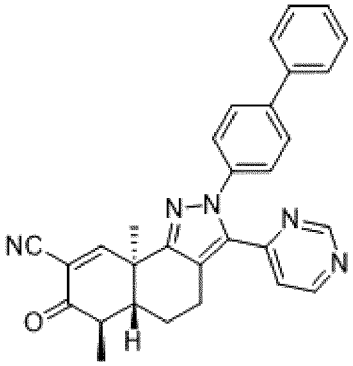
,

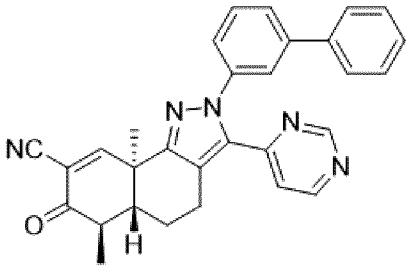
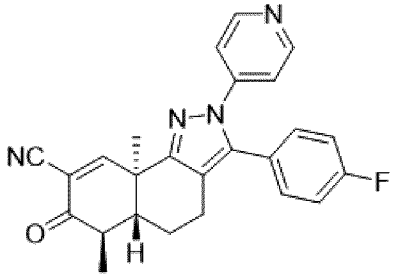
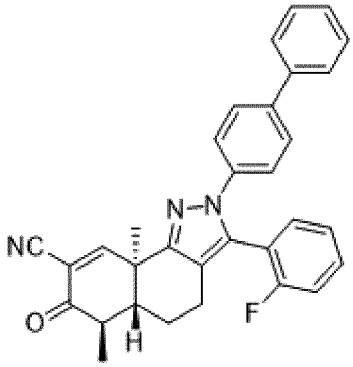
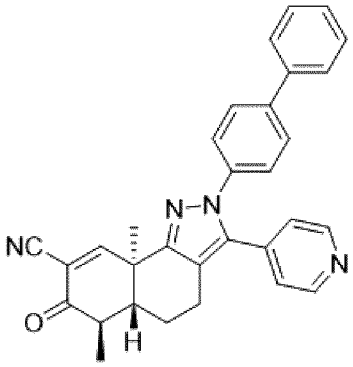
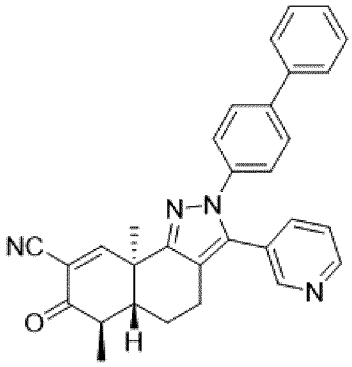
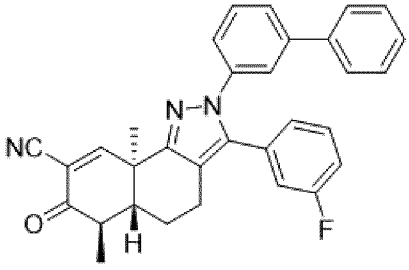
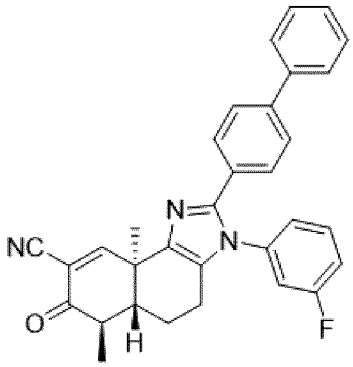
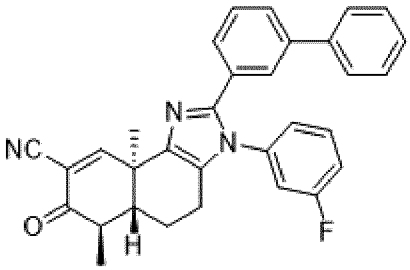
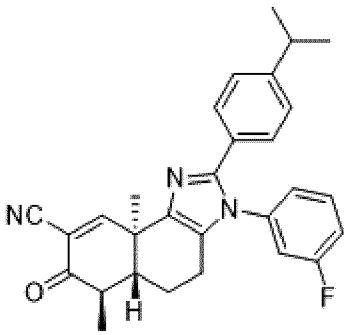
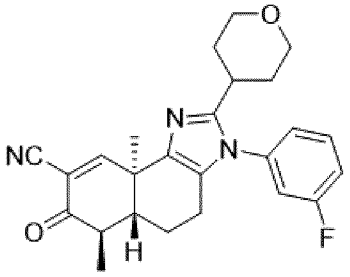
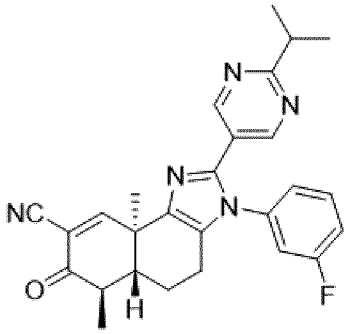
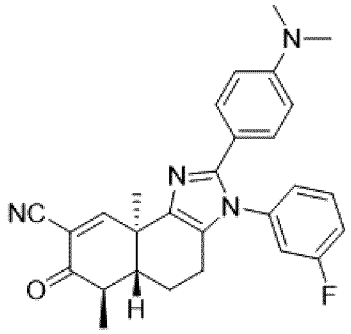
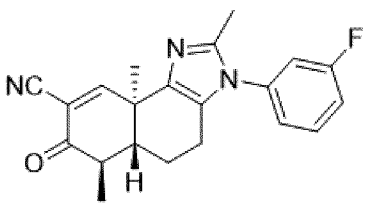
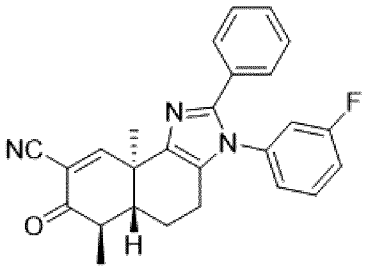
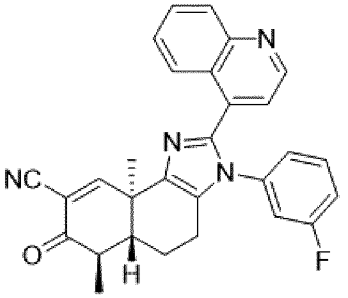

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

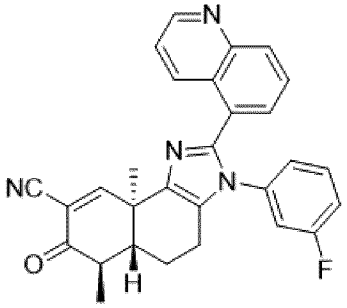
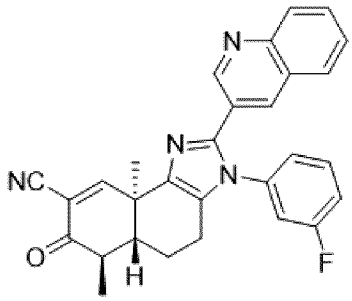
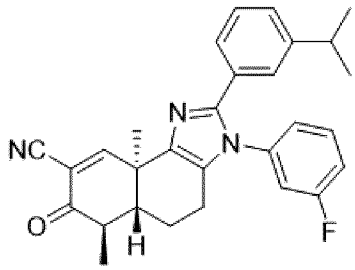
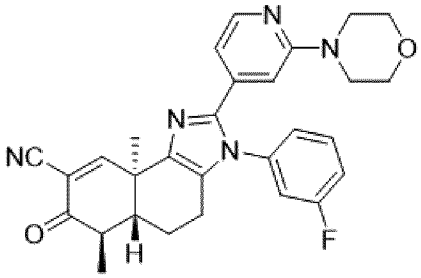
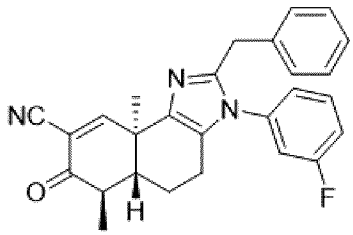
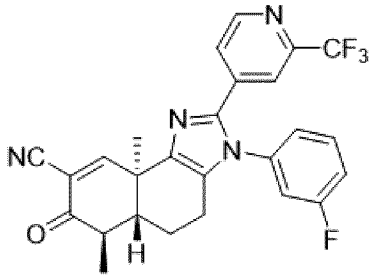
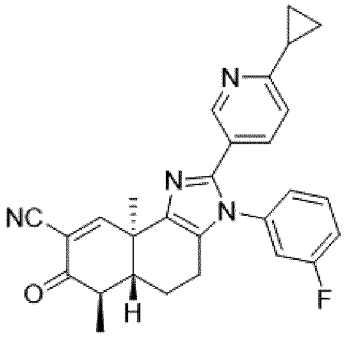
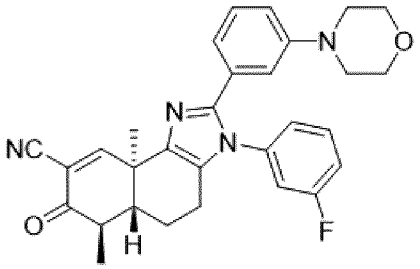
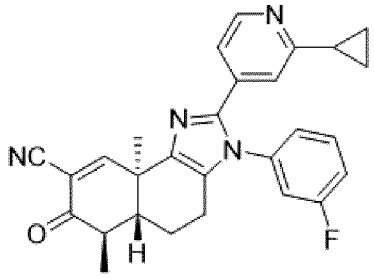
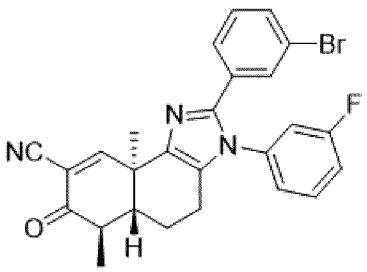
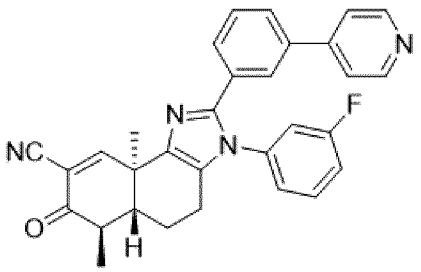
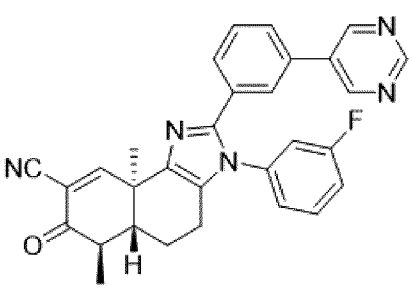
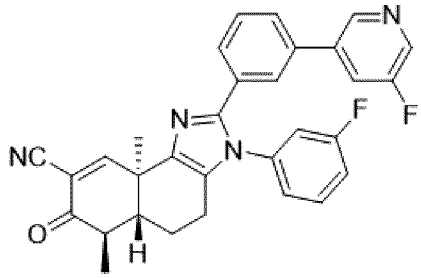
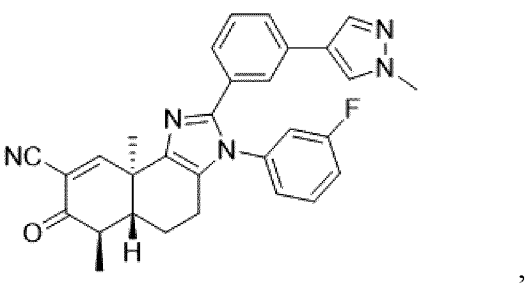
,

,

,

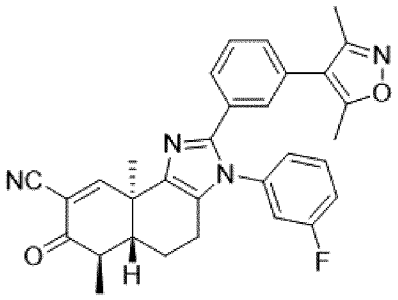
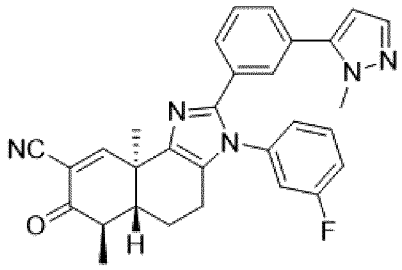
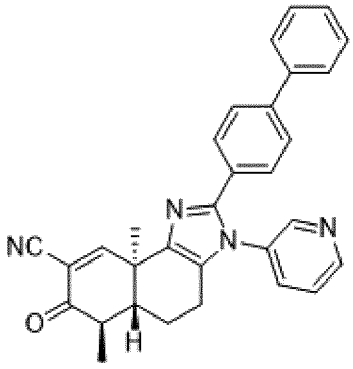
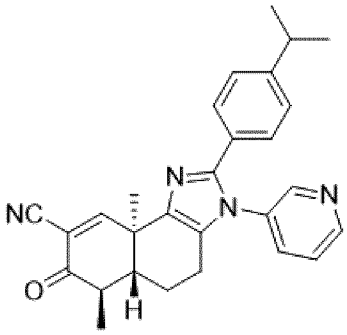
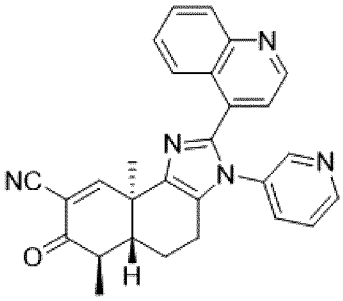
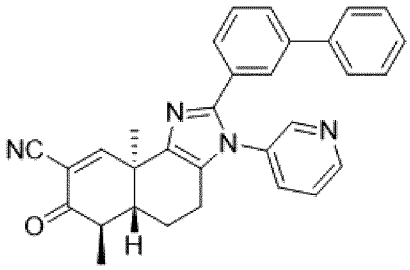
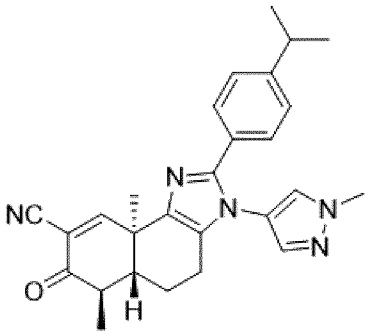
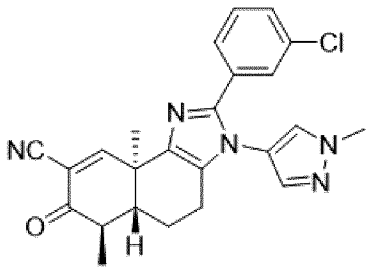
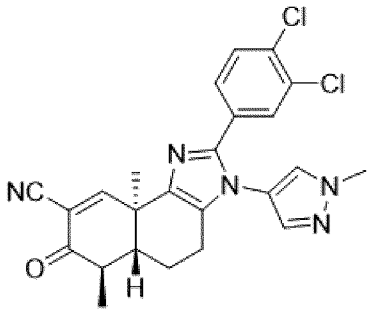
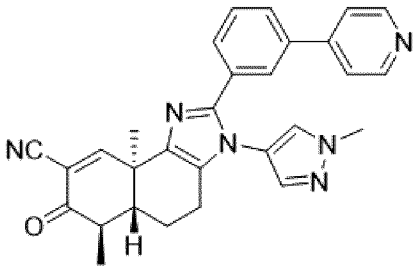
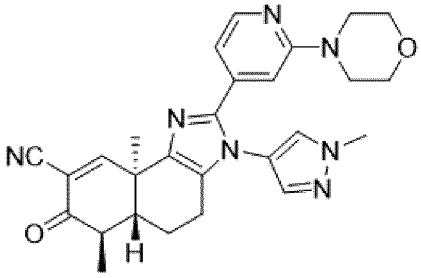
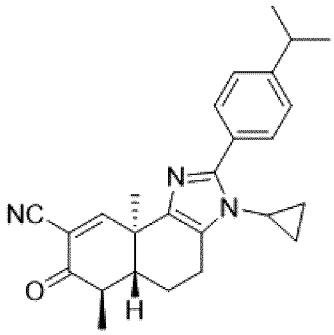
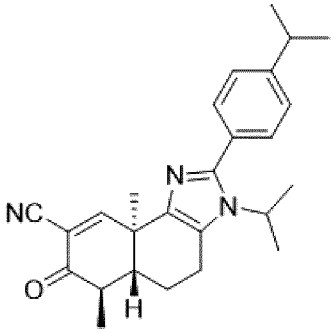
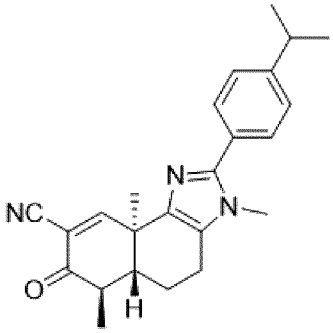
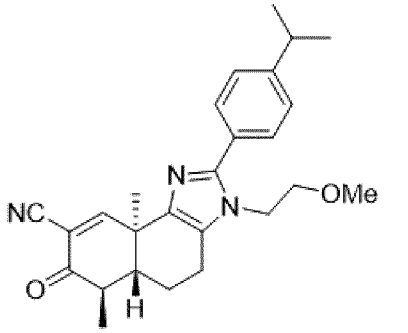

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

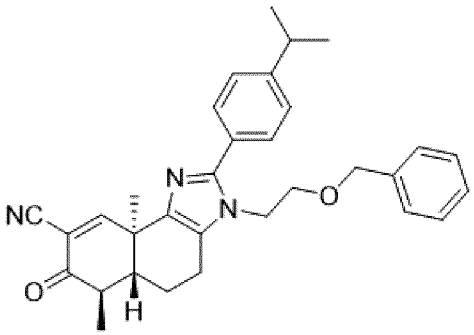
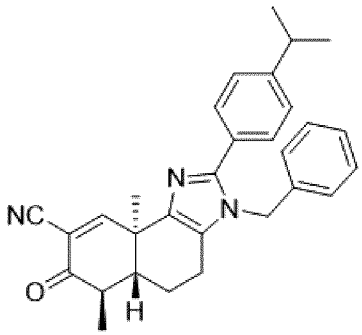
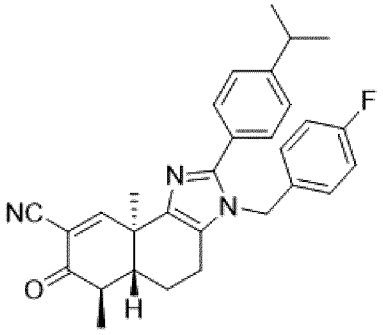
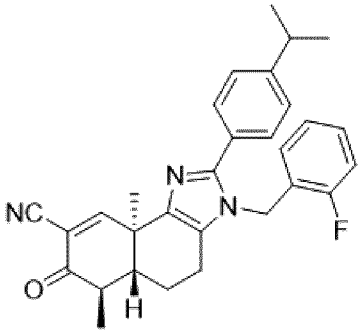
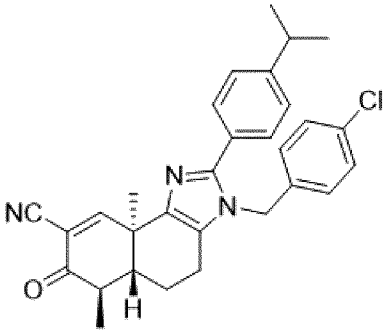
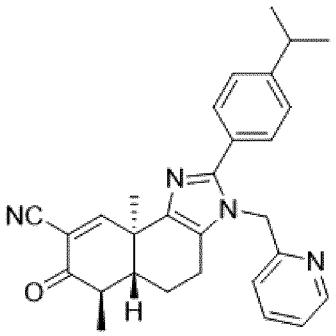
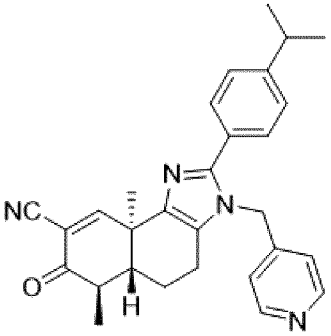
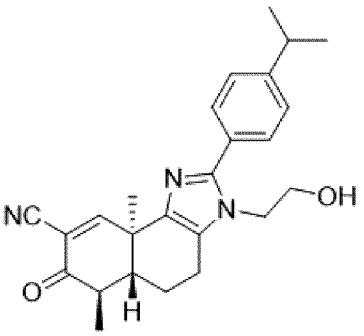
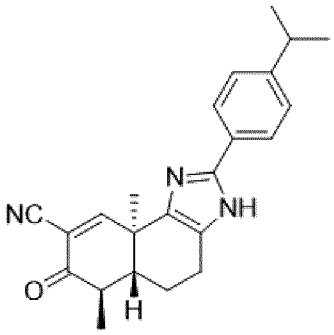
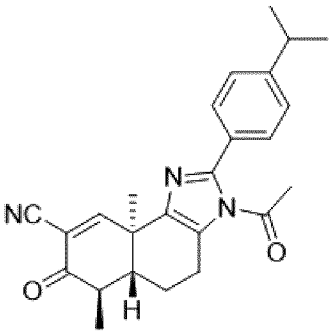
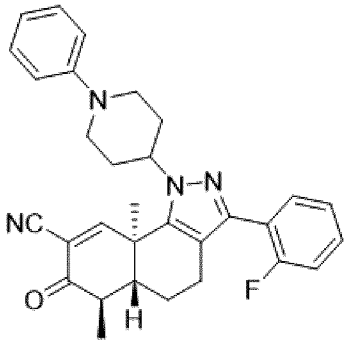
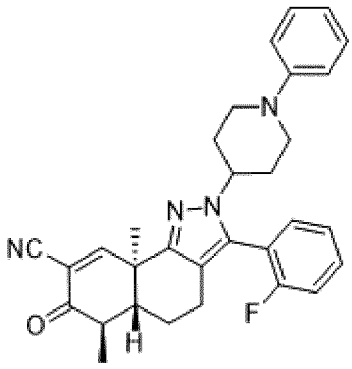
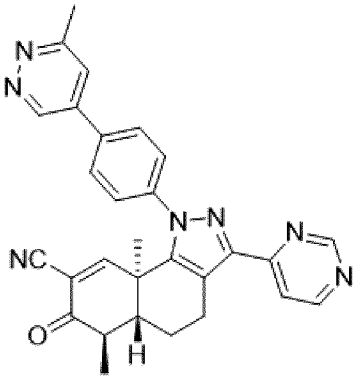
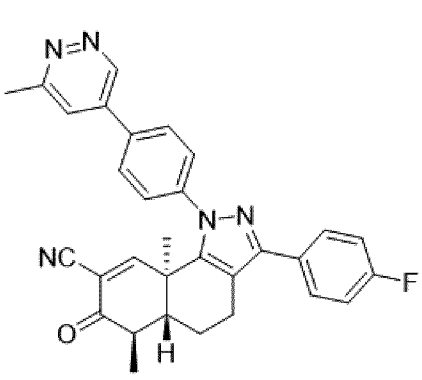
















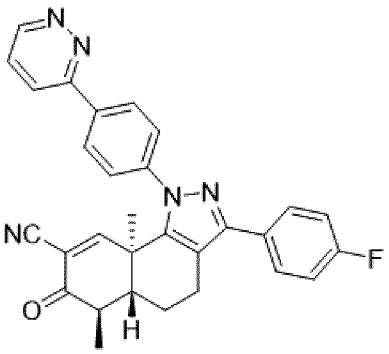
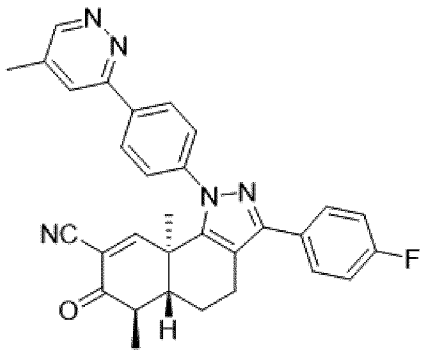
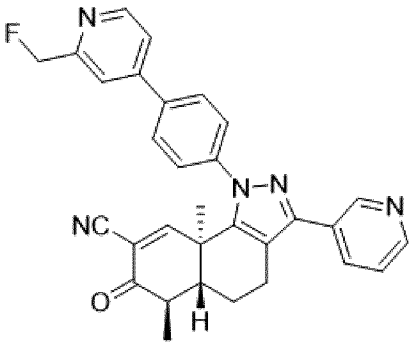
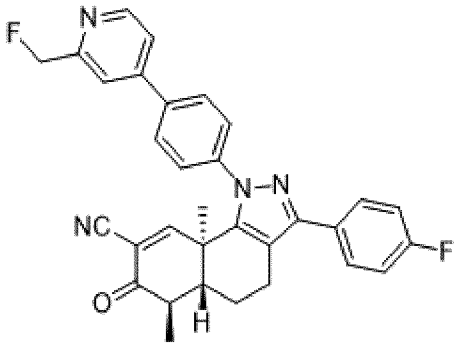
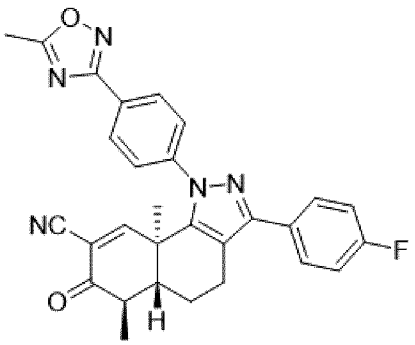
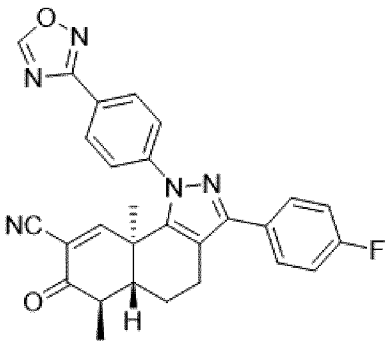
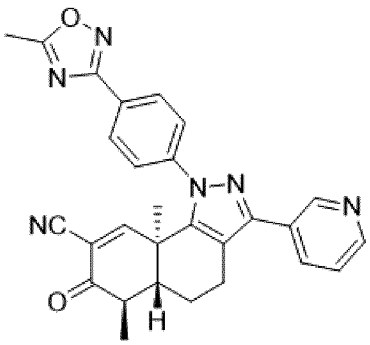
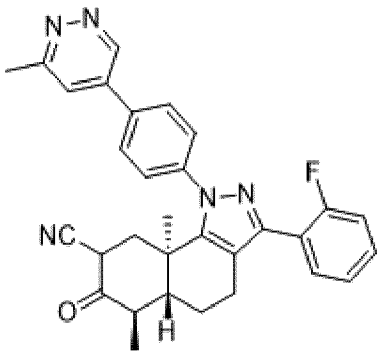
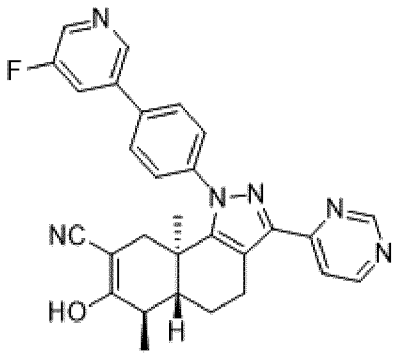

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

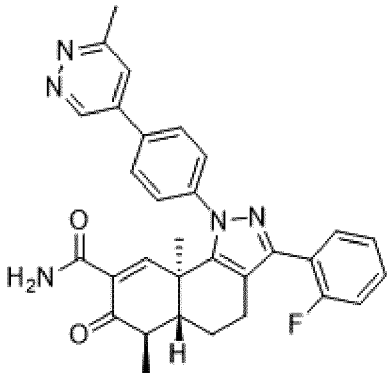
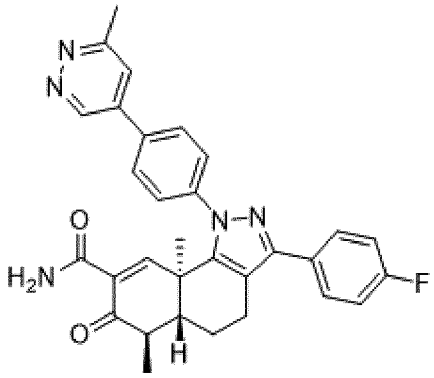
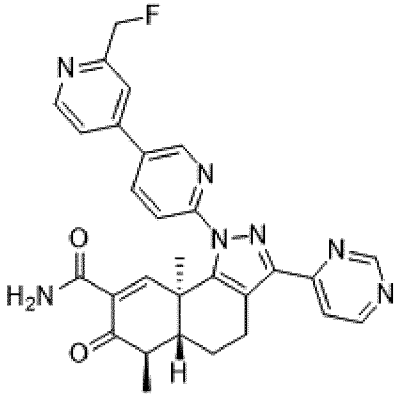
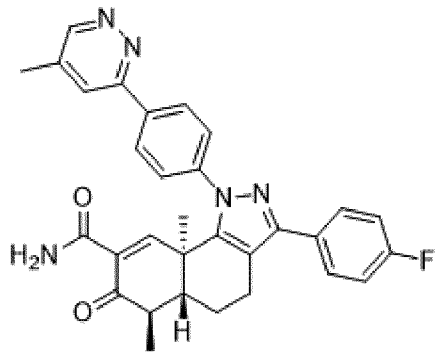
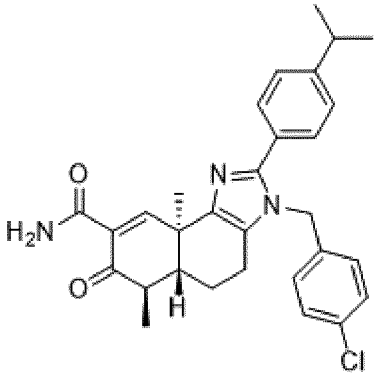
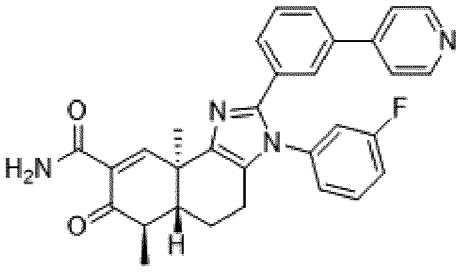
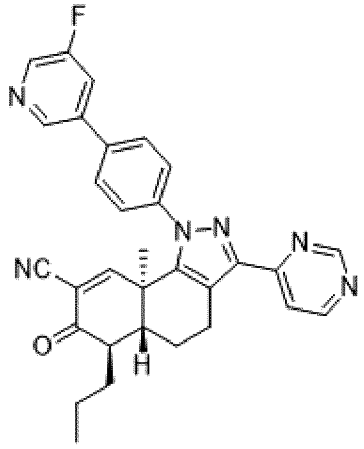
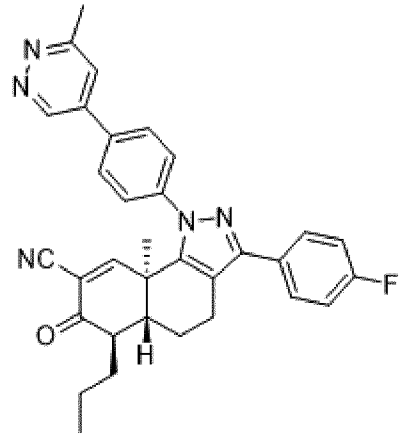
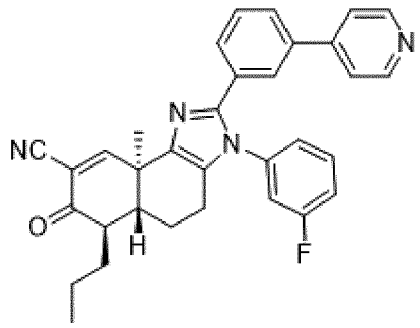

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

или

;

или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

140. Соединение по любому из пп. 1-138, дополнительно определяемое как:


,

,

,

,

,

,

,

,

или

или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

141. Соединение формулы:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-

2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5aR,6R,9aS)-1-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-цианофенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-фторфенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*1*H-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*2*H-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-

гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-2-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(5-метилпиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3-бромфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-циано-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-1-ил)бензойная кислота;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(фторметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-

(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*p*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(фторметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклопропил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-морфолино-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутиламино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(метиламино)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутил(метил)амино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-фенилтиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-(трифторметил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[g]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(фениламино)-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-2,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутилметил)-6,9a-диметил-7-оксо-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(диметиламино)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-бромфенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-хлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-

ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-циклопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-изопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3-(2-метоксиэтил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(бензилокси)этил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-бензил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-хлорбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ацетил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридазин-3-ил)фенил)-

4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил; или

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

142. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) соединение по любому из пп. 1-141; и

(b) вспомогательное вещество.

143. Фармацевтическая композиция по п. 142, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для введения: перорально, интраадипозально, внутриартериально, внутрисуставно, внутричерепно, внутрикожно, внутриочагово, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутриперикардиально, внутрибрюшинно, внутриплеврально, внутрипростатно, интраректально, интратекально, интратрахеально, интратуморально, внутрипуповинно, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, мукозально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, посредством катетера, посредством лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки или посредством локализованной перфузии.

144. Фармацевтическая композиция по п. 143, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

145. Фармацевтическая композиция по п. 143, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для введения посредством инъекции.

146. Фармацевтическая композиция по п. 145, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для внутриартериального введения, внутримышечного введения, внутрибрюшинного введения или внутривенного введения.

147. Фармацевтическая композиция по п. 143, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного введения.

148. Фармацевтическая композиция по п. 147, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного введения в кожу или в глаз.

149. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 142-148, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена в виде единичной дозы.

150. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из пп. 1-149.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что пациент представляет собой млекопитающее.

152. Способ по п. 151, отличающийся тем, что пациент представляет собой человека.

153. Способ по любому из пп. 150-152, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с повышенной выработкой цитокина IL-17.

154. Способ по любому из пп. 150-153, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с нарушением регуляции ангиогенеза.

155. Способ по любому из пп. 150-154, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, отторжение органа, бронхиальную астму, онкологическое заболевание, неврологическое расстройство, психическое расстройство, психоневрологическое расстройство, синдром хронической боли, воспалительный процесс, расстройство сетчатки или сердечно-сосудистое заболевание.

156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой онкологическое заболевание.

157. Способ по п. 155, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, рассеянный склероз, склеродермию, ревматоидный артрит, волчанку, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, витилиго, увеит, синдром сухого глаза, системный склероз, сахарный диабет 1 типа, миастению гравис и воспалительное заболевание кишечника.

158. Способ по п. 155, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой васкулит, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, сердечную недостаточность, легочную гипертензию или инсульт.

159. Способ по п. 155, отличающийся тем, что неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, синдром Гийена - Барре или другое неврологическое расстройство, связанное с нарушением регуляции воспалительной сигнализации или окислительным стрессом.

160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что нейродегенеративное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Хантингтона.

161. Способ по п. 155, отличающийся тем, что воспалительный процесс

представляет собой панкреатит, гепатит, легочный фиброз, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, дерматит, гастрит, эзофагит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, истощение мышечной ткани или остеоартрит.

162. Способ по п. 155, отличающийся тем, что синдром хронической боли представляет собой фибромиалгию или невропатическую боль.

163. Способ по п. 155, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой тяжелую воспалительную реакцию на патоген.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что тяжелая воспалительная реакция на патоген обусловлена энцефалитом, менингитом, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* или *Leishmania spp.*

165. Способ по п. 155, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой ожирение или состояние, связанное с ожирением.

166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что состояние, связанное с ожирением, представляет собой резистентность к инсулину или жировую болезнь печени.

167. Способ по п. 155, отличающийся тем, что расстройство сетчатки представляет собой макулярную дегенерацию или другое расстройство сетчатки.

168. Способ по п. 150, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с воспалением.

169. Способ по п. 168, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой ожирение, сахарный диабет 2 типа или осложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа.

170. Способ по п. 169, отличающийся тем, что осложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа представляет собой невропатию, снижение функции почек или хроническое заболевание почек, ретинопатию, диабетические язвы или сердечно-сосудистое заболевание.

171. Способ по п. 168, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой хроническое заболевание почек.

172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек является наследственным.

173. Способ по п. 171, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек обусловлено не связанной с наследственностью причиной.

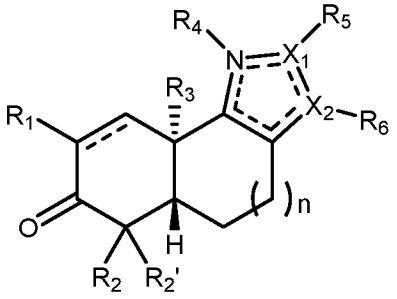
174. Способ по любому из пп. 150-164, включающий введение соединения один раз.

175. Способ по любому из пп. 150-164, включающий введение соединения два или более раз.

По доверенности

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где:

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

$алкокси_{(C\leq6)}$, $алкиламино_{(C\leq6)}$, $диалкиламино_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 представляет собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_3 представляет собой $алкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

$циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$,

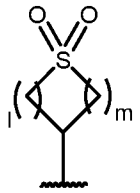
$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

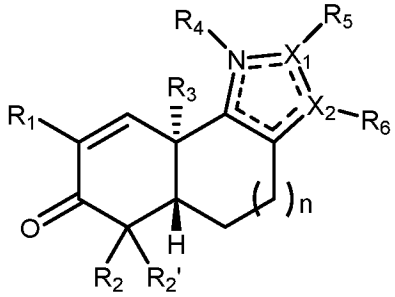
R_6 отсутствует или представляет собой амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, дополнительно определяемое как:



(II),

где:

n равен 0, 1 или 2;

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 представляет собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$,

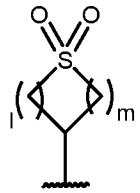
–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

R_6 отсутствует или представляет собой амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

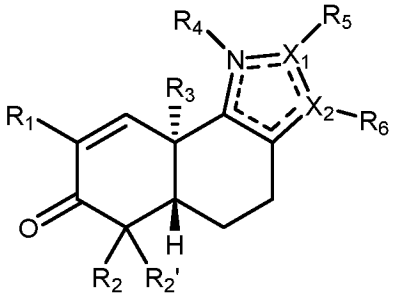
–алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$,

гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, дополнительно определяемое как:



(III),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси$_{(C\leq6)}$, алкиламино$_{(C\leq6)}$, диалкиламино$_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 представляет собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

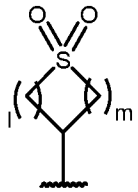
−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или

замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

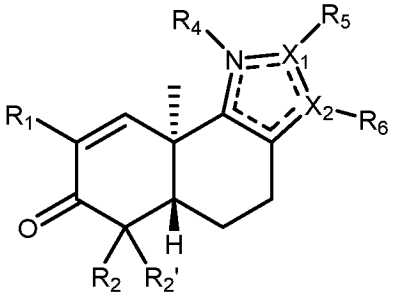
R_6 отсутствует или представляет собой амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, дополнительно определяемое как:



(IV),

где:

R_1 представляет собой циано, фтор, $-CF_3$ или $-C(O)R_a$, где

R_a представляет собой гидрокси или амино; или

$алкокси_{(C\leq6)}$, $алкиламино_{(C\leq6)}$, $диалкиламино_{(C\leq6)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2 представляет собой водород; или

$алкил_{(C\leq12)}$, $циклоалкил_{(C\leq12)}$, $алкенил_{(C\leq12)}$, $алкинил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq18)}$, $аралкил_{(C\leq18)}$, $гетероарил_{(C\leq18)}$, $гетероаралкил_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

$циклоалкил_{(C\leq12)}$, $гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$, $арил_{(C\leq12)}$, $аралкил_{(C\leq12)}$, $гетероарил_{(C\leq12)}$, $гетероаралкил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$, $-арендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq18)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-арендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-алкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$,

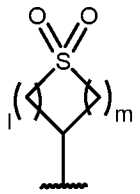
$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-гетероциклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероарендиил_{(C\leq12)}-циклоалкил_{(C\leq12)}$,

$-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-арил_{(C\leq12)}$,

$-гетероциклоалкандиил_{(C\leq12)}-гетероарил_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

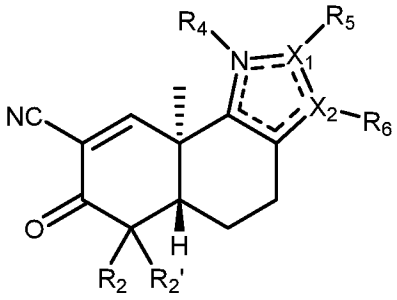
R_6 отсутствует или представляет собой амино; или

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, дополнительно определяемое как:



(V),

где:

R_2 представляет собой водород; или

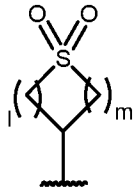
алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



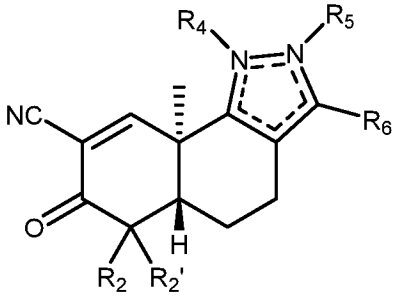
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3;

R_6 отсутствует или представляет собой амино; или алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1–3, дополнительно определяемое как:



(VI),

где:

R_2 представляет собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

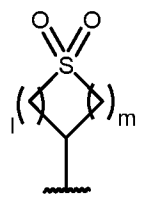
−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



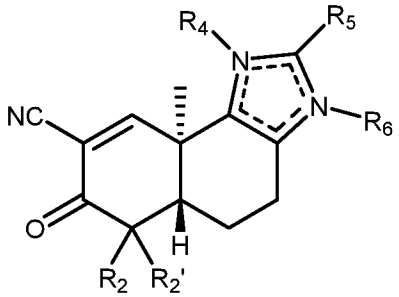
где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует или представляет собой

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1–3, дополнительно определяемое как:



(VII),

где:

R_2 представляет собой водород; или

алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, алкенил$_{(C\leq12)}$, алкинил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

R_2' представляет собой водород;

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

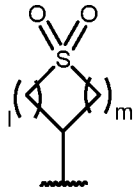
−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или

замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует или представляет собой

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$,

дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$,

ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$,

гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$,

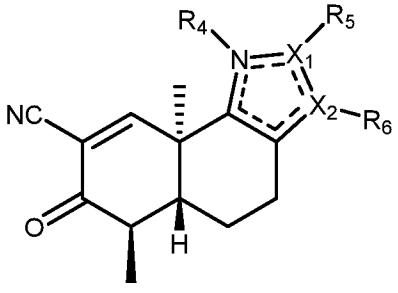
аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$,

алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1–4, дополнительно определяемое как:



(VIII),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$,

гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$,

−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

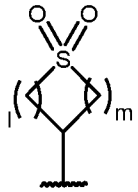
−гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$,

−гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или

замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует или представляет собой

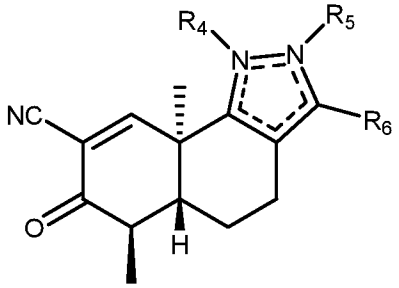
алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; и

X_1 и X_2, каждый, независимо представляют собой C или N при условии, что

X_2 представляет собой C, когда R_6 представляют собой амино, алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$ или диариламино$_{(C\leq12)}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1–4 и 8, дополнительно определяемое как:



(IX),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$,

гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–арендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$,

–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$,

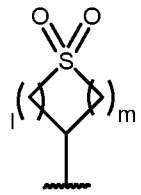
–гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

–гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–арил$_{(C\leq12)}$,

–гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$–гетероарил$_{(C\leq12)}$ или

замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

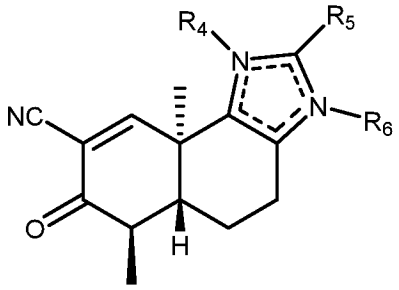
R_6 отсутствует или представляет собой

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$,

−алкандиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1–4 и 8, дополнительно определяемое как:



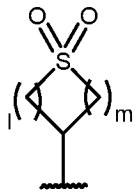
(X),

где:

R_4 и R_5, каждый, независимо отсутствуют или представляют собой

циклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −арендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−алкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−циклоалкил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−арил$_{(C\leq12)}$, −гетероциклоалкандиил$_{(C\leq12)}$−гетероарил$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп; или

группа формулы:



где l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3; и

R_6 отсутствует или представляет собой

алкиламино$_{(C\leq12)}$, диалкиламино$_{(C\leq12)}$, циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, дициклоалкиламино$_{(C\leq12)}$, алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$, ариламино$_{(C\leq12)}$, диариламино$_{(C\leq12)}$, алкил$_{(C\leq12)}$, циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq12)}$–циклоалкил$_{(C\leq12)}$, –алкандиил$_{(C\leq18)}$–аралкокси$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, аралкил$_{(C\leq18)}$, –арендиил$_{(C\leq18)}$–гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, –гетероарендиил$_{(C\leq12)}$–алкил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкил$_{(C\leq18)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$ или замещенную версию любой их этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1–4 и 8, где X_1 и X_2 оба представляют собой N.

12. Соединение по любому из пп. 1–4 и 8, где X_1 и X_2 оба не представляют собой N.

13. Соединение по любому из пп. 1–4, 8, 11 и 12, где любой из X_1 или X_2 представляет собой N.

14. Соединение по любому из пп. 1–4, 8 и 11–13, где X_1 представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 1–4, 8 и 11–13, где X_2 представляет собой N.

16. Соединение по любому из пп. 1–3, где R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

17. Соединение по п. 16, где R_3 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

18. Соединение по п. 18, где R_3 представляет собой метил.

19. Соединение по любому из пп. 1–4 и 11–18, где R_1 представляет собой циано.

20. Соединение по любому из пп. 1–4 и 11–18, где R_1 представляет собой $-C(O)R_a$.

21. Соединение по п. 20, где R_a представляет собой алкокси$_{(C\leq6)}$.

22. Соединение по п. 21, где R_a представляет собой метокси.

23. Соединение по п. 20, где R_a представляет собой амино.

24. Соединение по любому из пп. 1–7 и 11–23, где R_2 представляет собой водород.

25. Соединение по любому из пп. 1–7 и 11–23, где R_2' представляет собой водород и R_2 представляет собой водород или метил.

26. Соединение по любому из пп. 1–7 и 11–23, где R_2 представляют собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

27. Соединение по п. 26, где R_2 представляет собой алкил $_{(C\leq12)}$.

28. Соединение по п. 27, где R_2 представляет собой метил

29. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 отсутствует.

30. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

31. Соединение по п. 30, где R_4 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

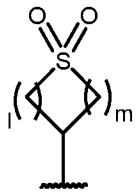
32. Соединение по п. 31, где R_4 представляет собой циклогексил.

33. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

34. Соединение по п. 33, где R_4 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

35. Соединение по п. 34, где R_4 представляет собой тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил или 1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил.

36. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой:



где:

l и m, каждый, равны 0, 1, 2 или 3.

37. Соединение по п. 36, где l равен 1 или 2.

38. Соединение по п. 36 или п. 37, где m равен 1 или 2.

39. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

40. Соединение по п. 39, где R_4 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

41. Соединение по п. 40, где R_4 представляет собой фенил, *о*-толил, *п*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, 4′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил или 2′-метил-[1,1′-бифенил]-4-ил.

42. Соединение по п. 39, где R_4 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

43. Соединение по п. 42, где R_4 представляет собой 4-(трифторметил)фенил, 4-цианофенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-карбоксифенил, 4′-метокси-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(диметиламино)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-фтор-[1,1′-бифенил]-4-ил, 2′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 3′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил, 4′-(гидроксиметил)-[1,1′-бифенил]-4-ил или 5-(3-(гидроксиметил)фенил.

44. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

45. Соединение по п. 44, где R_4 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

46. Соединение по п. 45, где R_4 представляет собой бензил.

47. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

48. Соединение по п. 47, где R_4 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

49. Соединение по п. 48, где R_4 представляет собой 4-морфолинофенил.

50. Соединение по любому из пп. 1–28, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

51. Соединение по п. 50, где R_4 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

52. Соединение по п. 51, где R_4 представляет собой пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, (пиридин-3-ил)фенил, (пиридин-4-ил)фенил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-4-ил)фенил, 4-(пиримидин-5-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 5-фенилпиридин-2-ил, [3,3′-бипиридин]-6-ил, 5-циклопропилпиридин-2-ил, 6-фенилпиридин-3-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 4-фенилоксазол-2-ил, 4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил, 4-

(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, 4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил, 4-(пиридазин-3-ил)фенил, 4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил, 1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил или бензо[*d*]тиазол-2-ил.

53. Соединение по п. 50, где R_4 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

54. Соединение по п. 53, где R_4 представляет собой 2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил, 5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил, 4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил, 4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил, 5-(трифторметил)бензо[*d*]оксазол-2-ил, 6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил или 4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил.

55. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

56. Соединение по п. 55, где R_5 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

57. Соединение по п. 56, где R_5 представляет собой циклогексил.

58. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

59. Соединение по п. 58, где R_5 представляет собой гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

60. Соединение по п. 59, где R_5 представляет собой тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

61. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

62. Соединение по п. 61, где R_5 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

63. Соединение по п. 62, где R_5 представляет собой фенил, *o*-толил, *n*-толил, [1,1′-бифенил]-4-ил, 4-изопропилфенил, нафтален-1-ил, [1,1′-бифенил]-3-ил или 3-изопропилфенил.

64. Соединение по п. 63, где R_5 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

65. Соединение по п. 64, где R_5 представляет собой 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметокси)фенил, 3-бромфенил, 3-хлорфенил, 4-(диметиламино)фенил.

66. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

67. Соединение по п. 66, где R_5 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

68. Соединение по п. 67, где R_5 представляет собой бензил.

69. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

70. Соединение по п. 69, где R_5 представляет собой −арендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

71. Соединение по п. 70, где R_5 представляет собой 3-морфолинофенил.

72. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

73. Соединение по п. 72, где R_5 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

74. Соединение по п. 73, где R_5 представляет собой пиридин-4-ил, хинолин-4-ил, хинолин-3-ил, хинолин-5-ил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиримидин-5-ил)фенил, 2-изопропилпиримидин-5-ил, 6-циклопропилпиридин-3-ил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил, 3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил или 2-циклопропилпиридин-4-ил.

75. Соединение по п. 72, где R_5 представляет собой замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

76. Соединение по п. 75, где R_5 представляет собой 2-(трифторметил)пиридин-4-ил или 3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил.

77. Соединение по любому из пп. 1–54, где R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

78. Соединение по п. 77, где R_5 представляет собой −гетероарендиил$_{(C\leq12)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

79. Соединение по п. 78, где R_5 представляет собой 2-морфолинопиридин-4-ил.

80. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой амино.

81. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкиламино$_{(C\leq12)}$.

82. Соединение по п. 81, где R_6 представляет собой алкиламино$_{(C\leq12)}$.

83. Соединение по п. 82, где R_6 представляет собой метиламино.

84. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$.

85. Соединение по п. 84, где R_6 представляет собой циклоалкиламино$_{(C\leq12)}$.

86. Соединение по п. 85, где R_6 циклобутиламино.

87. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$.

88. Соединение по п. 87, где R_6 представляет собой алкил(циклоалкил)амино$_{(C\leq12)}$.

89. Соединение по п. 88, где R_6 представляет собой метил(циклобутил)амино.

90. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$ или замещенный ариламино$_{(C\leq12)}$.

91. Соединение по п. 90, где R_6 представляет собой ариламино$_{(C\leq12)}$.

92. Соединение по п. 91, где R_6 фениламино.

93. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

94. Соединение по п. 93, где R_6 представляет собой алкил$_{(C\leq12)}$.

95. Соединение по п. 94, где R_6 представляет собой метил.

96. Соединение по п. 93, где R_6 представляет собой замещенный алкил$_{(C\leq12)}$.

97. Соединение по п. 96, где R_6 представляет собой 2-гидроксиэтил или 2-метоксиэтил.

98. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$ или замещенный ацил$_{(C\leq6)}$.

99. Соединение по п. 98, где R_6 представляет собой ацил$_{(C\leq6)}$.

100. Соединение по п. 99, где R_6 представляет собой $-C(O)CH_3$.

101. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

102. Соединение по п. 101, где R_6 представляет собой циклоалкил$_{(C\leq12)}$.

103. Соединение по п. 102, где R_6 представляет собой циклопропил или циклогексил.

104. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой $-$алкандиил$_{(C\leq18)}-$циклоалкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный $-$алкандиил$_{(C\leq18)}-$циклоалкил$_{(C\leq18)}$.

105. Соединение по п. 104, где R_6 представляет собой −алкандиил$_{(C\leq18)}$−циклоалкил$_{(C\leq18)}$.

106. Соединение по п. 105, где R_6 представляет собой циклобутилметил.

107. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$ или замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

108. Соединение по п. 107, где R_6 представляет собой арил$_{(C\leq18)}$.

109. Соединение по п. 108, где R_6 представляет собой фенил, *о*-толил, *п*-толил или 3-изопропилфенил.

110. Соединение по п. 107, где R_6 представляет собой замещенный арил$_{(C\leq18)}$.

111. Соединение по п. 110, где R_6 представляет собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(гидроксиметил)фенил, 3-фторфенил или 4-(фторметил)фенил.

112. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

113. Соединение по п. 112, где R_6 представляет собой аралкил$_{(C\leq18)}$.

114. Соединение по п. 113, где R_6 представляет собой бензил.

115. Соединение по п. 112, где R_6 представляет собой замещенный аралкил$_{(C\leq18)}$.

116. Соединение по п. 115, где R_6 представляет собой 2-фторбензил, 4-фторбензил или 4-хлорбензил.

117. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$ или замещенный −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

118. Соединение по п. 117, где R_6 представляет собой −арендиил$_{(C\leq18)}$−гетероциклоалкил$_{(C\leq12)}$.

119. Соединение по п. 118, где R_6 представляет собой 4-морфолинофенил.

120. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероарил$_{(C\leq18)}$.

121. Соединение по п. 120, где R_6 представляет собой гетероарил$_{(C\leq18)}$.

122. Соединение по п. 121, где R_6 представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метил-2*H*-тетразол-5-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил, пиридин-2-илметил, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил.

123. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$ или замещенный гетероаралкил$_{(C\leq18)}$.

124. Соединение по п. 123, где R_6 представляет собой гетероаралкил$_{(C\leq18)}$.

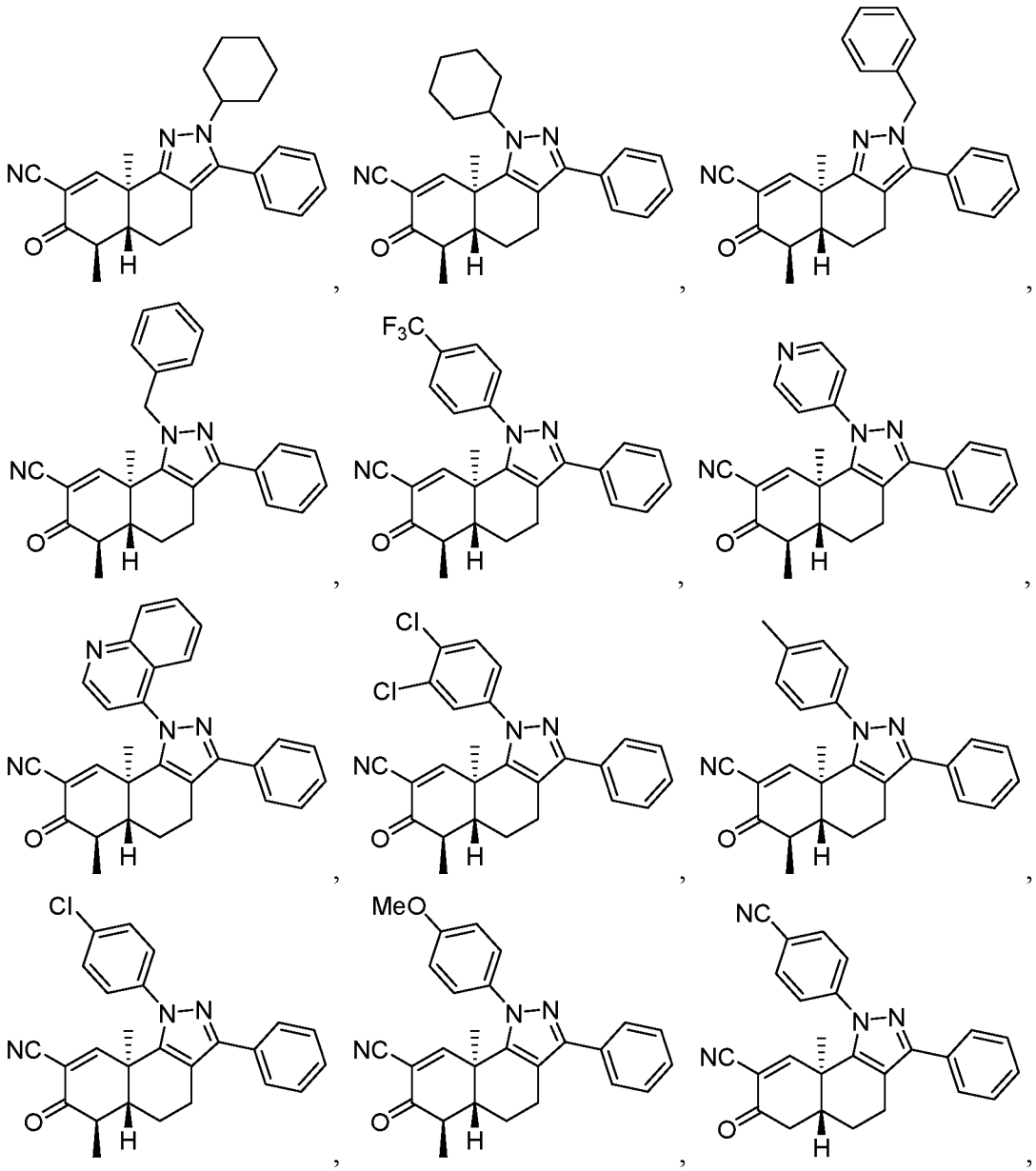
125. Соединение по п. 124, где R_6 представляет собой 2-пиридинилметил или 4-пиридинилметил.

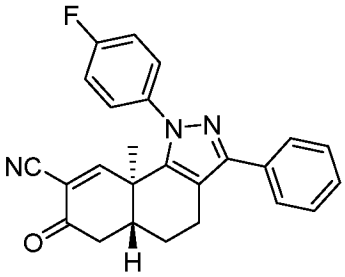
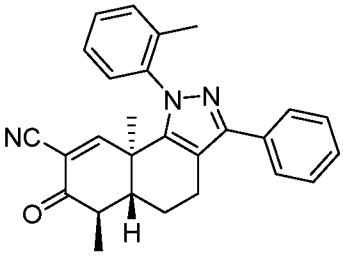
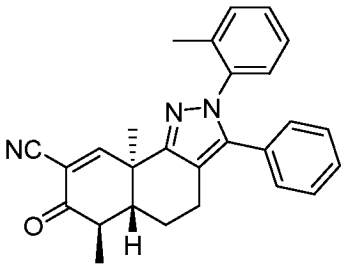
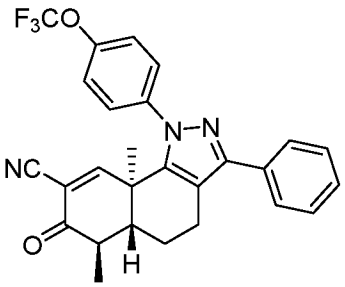
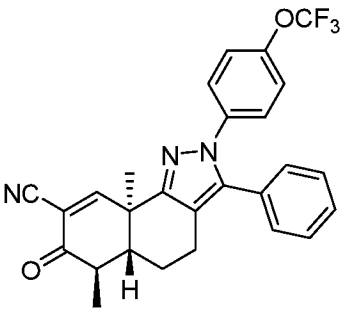
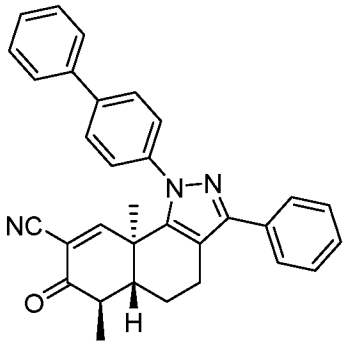
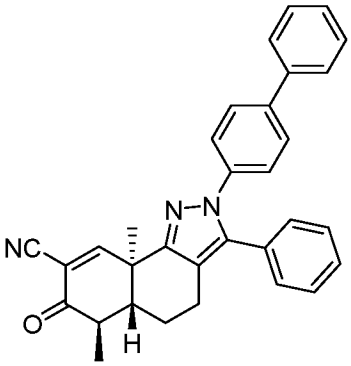
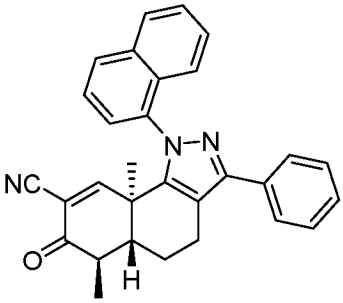
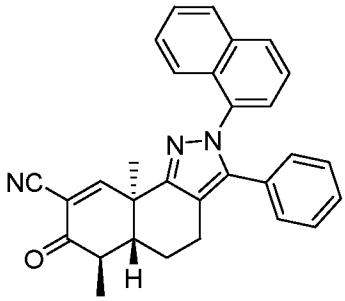
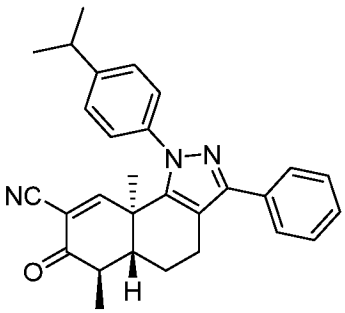
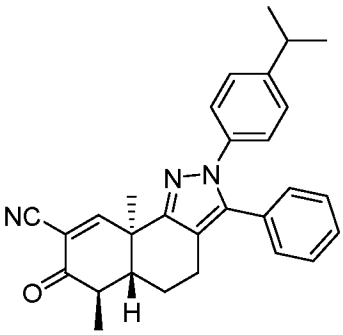
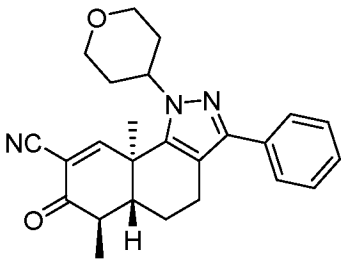
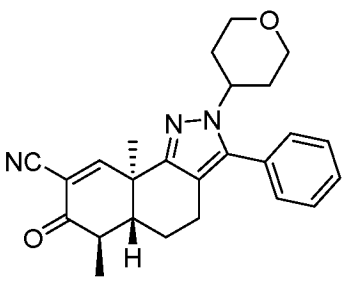
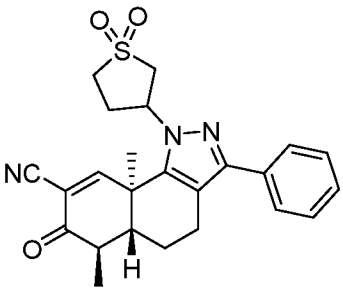
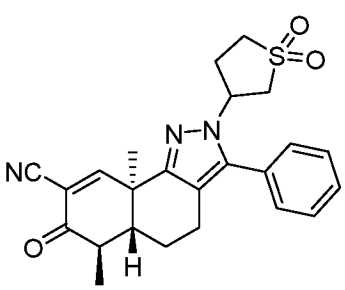
126. Соединение по любому из пп. 1–79, где R_6 представляет собой −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$ или замещенный −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$.

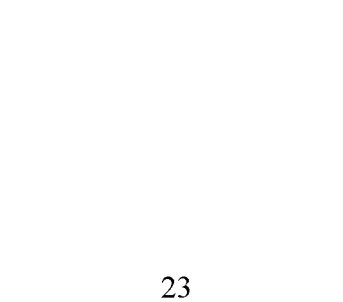
127. Соединение по п. 126, где R_6 представляет собой −алкандиил$_{(C\leq18)}$−аралкокси$_{(C\leq18)}$.

128. Соединение по п. 127, где R_6 представляет собой 2-(бензилокси)этил.

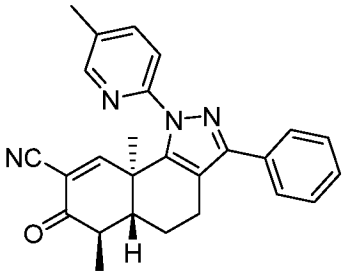
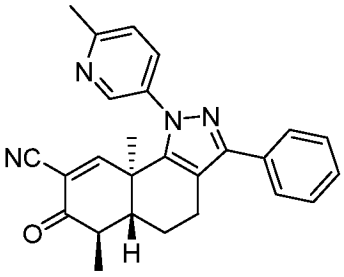
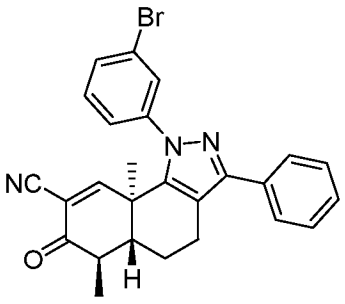
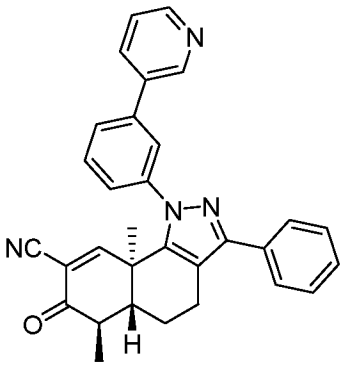
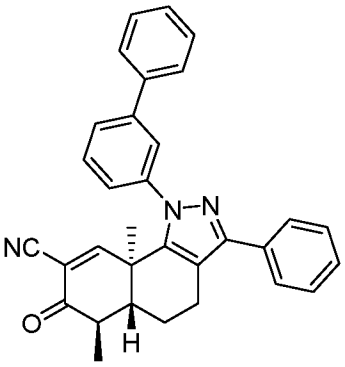
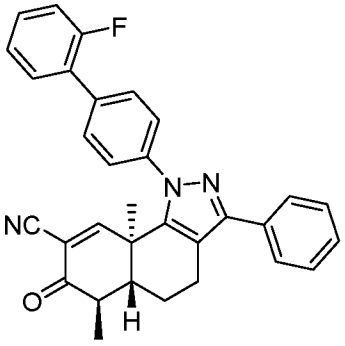
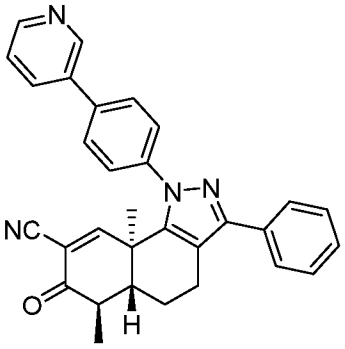
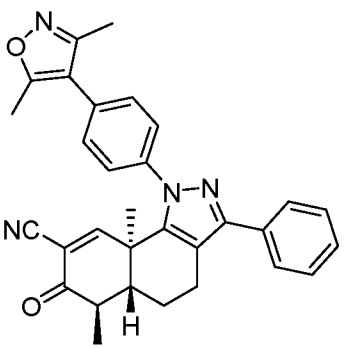
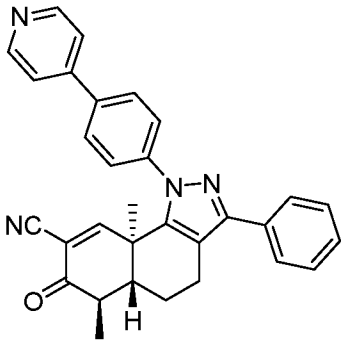
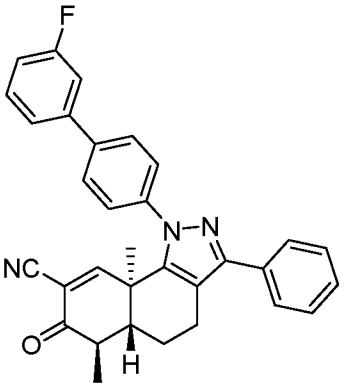
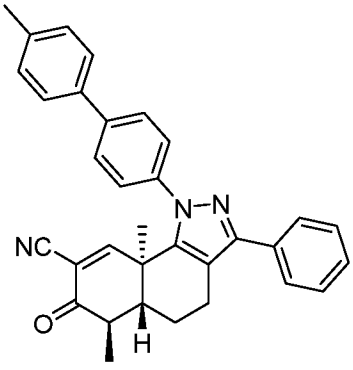
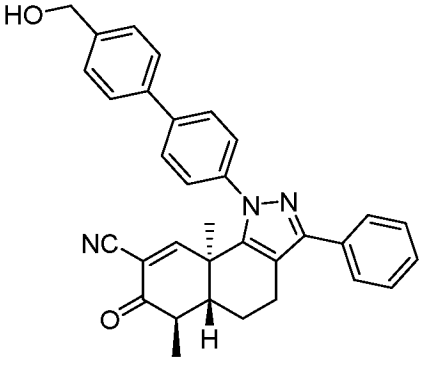
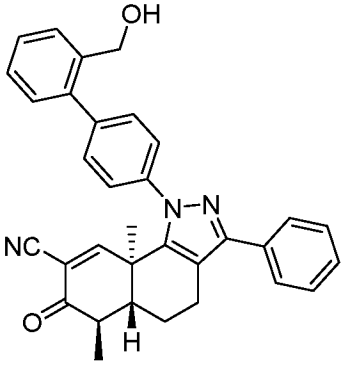
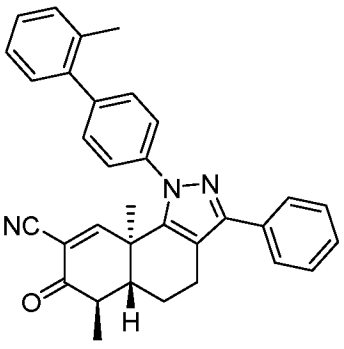
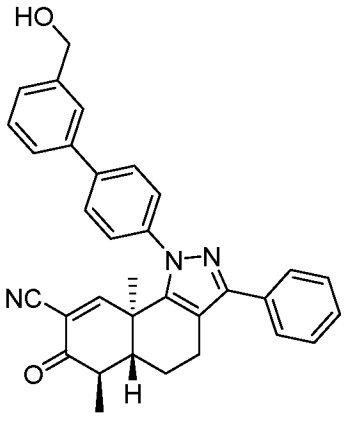
129. Соединение по любому из пп. 1–128, дополнительно определяемое как:

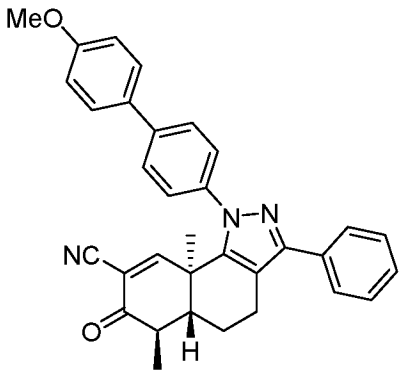
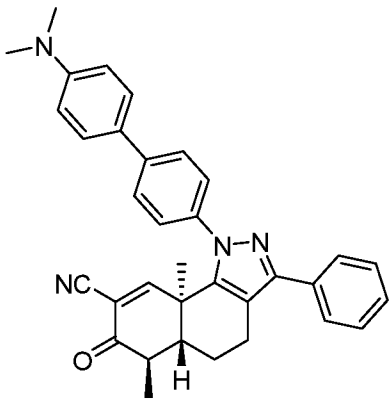
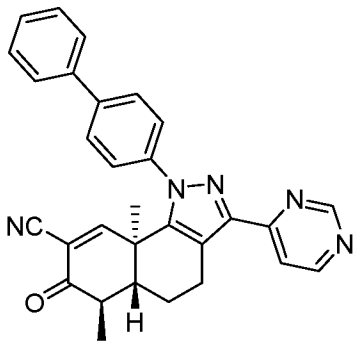
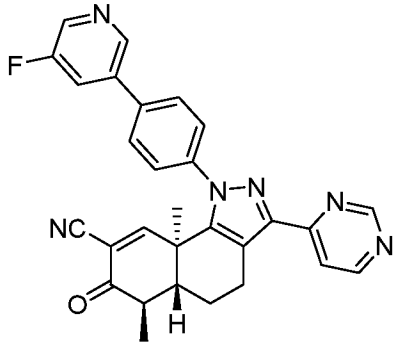
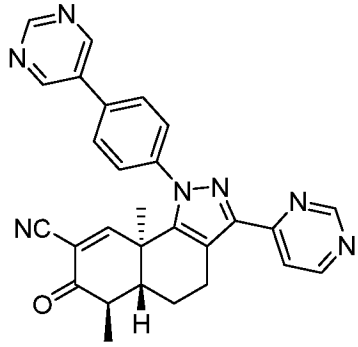
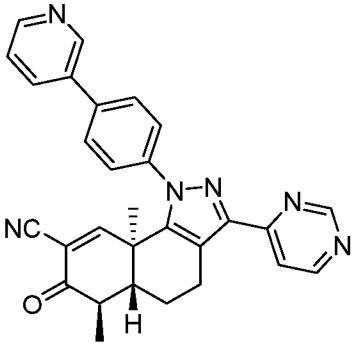
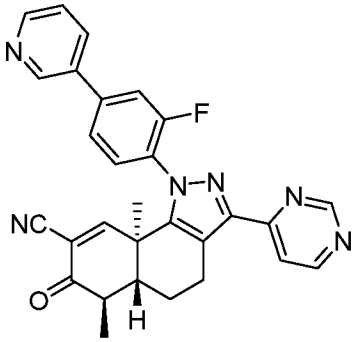
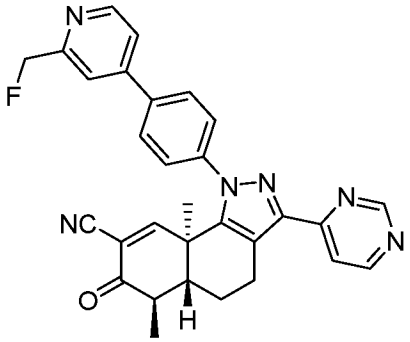
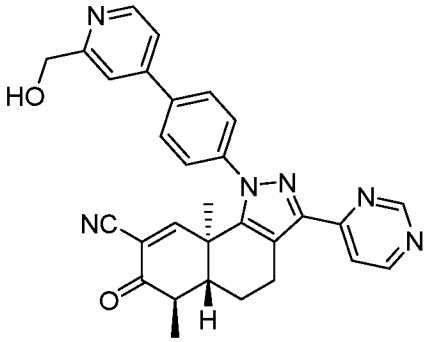
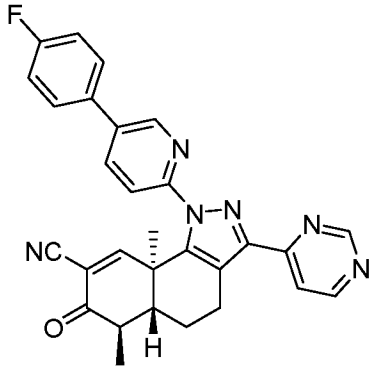
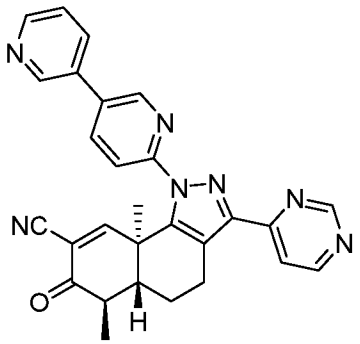
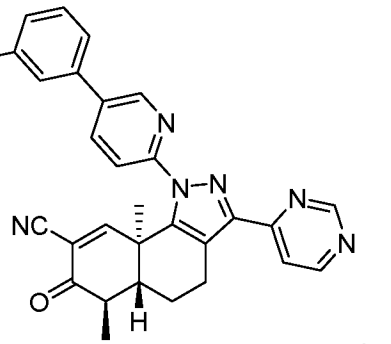
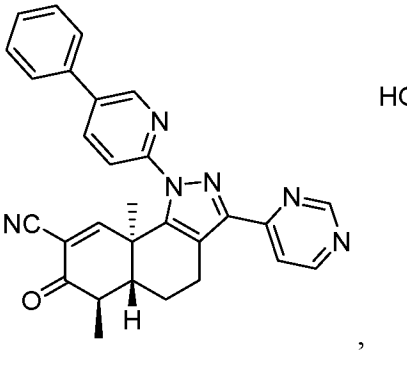
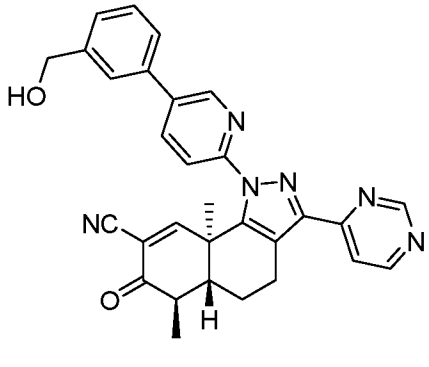
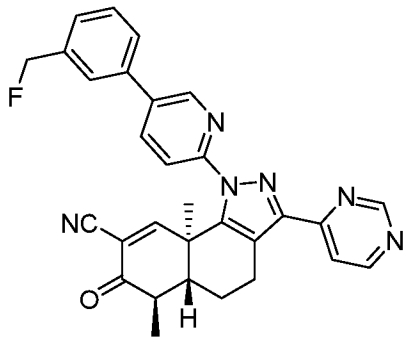


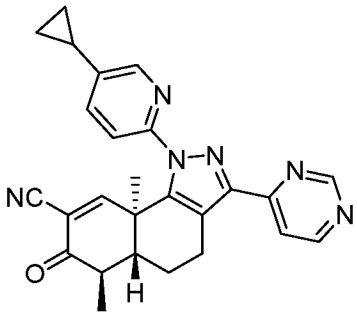
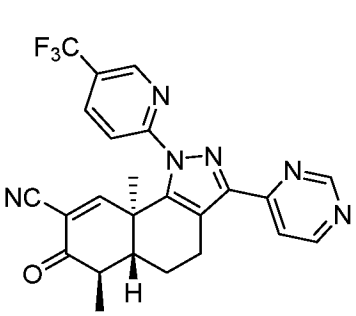
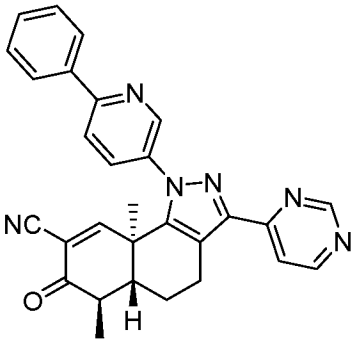
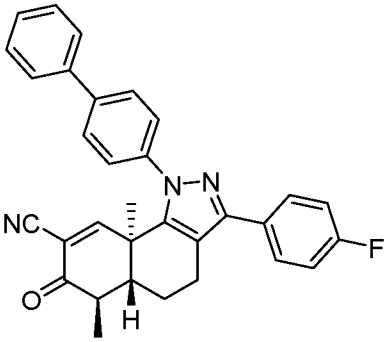
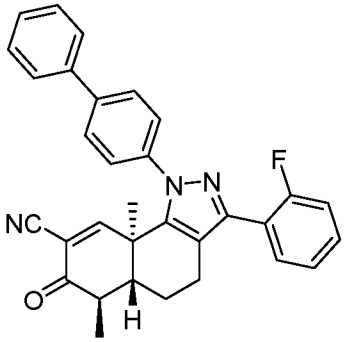
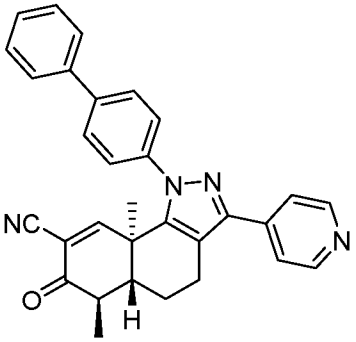
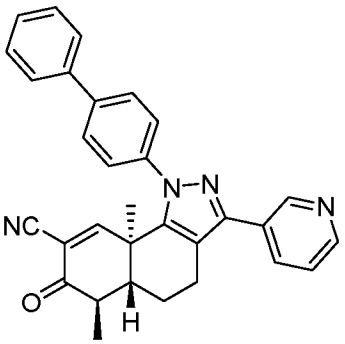
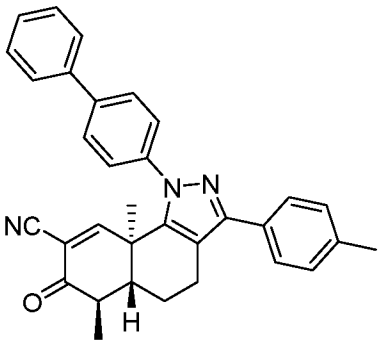
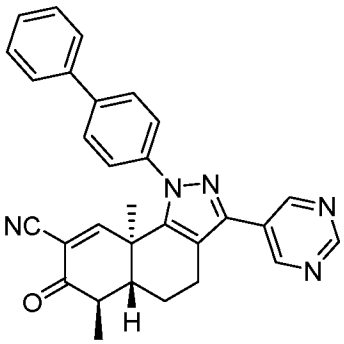
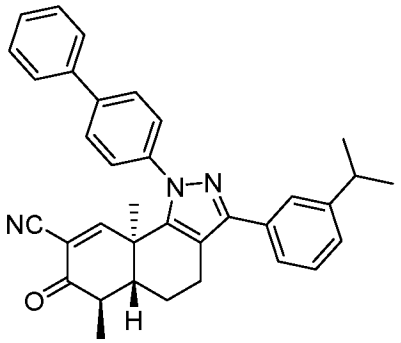
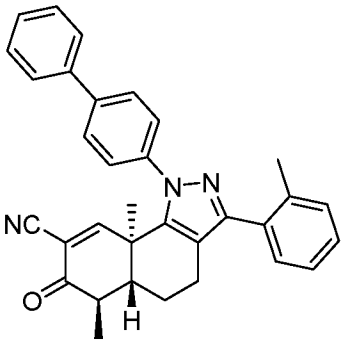
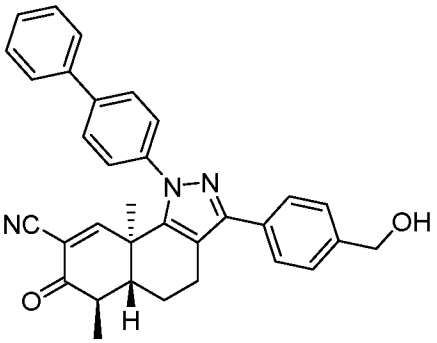
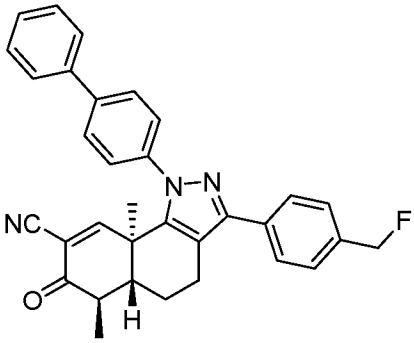
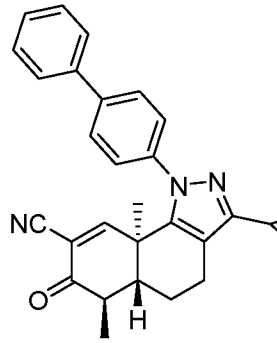
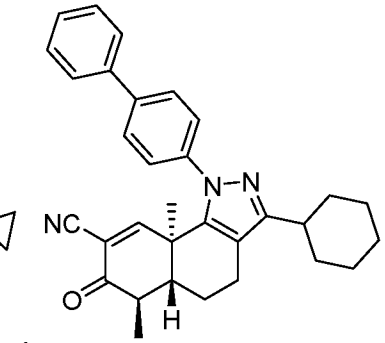

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

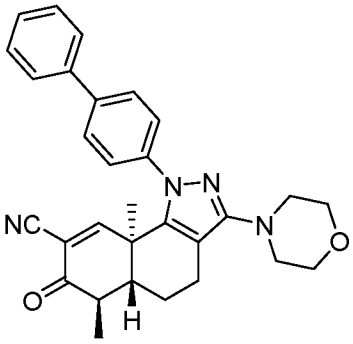
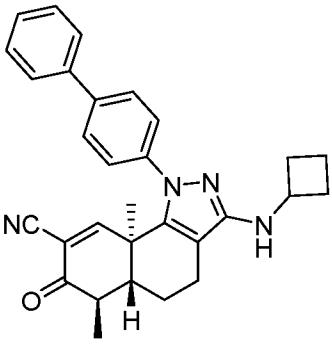
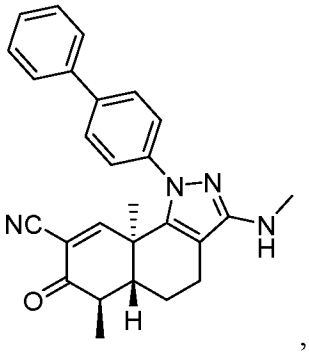
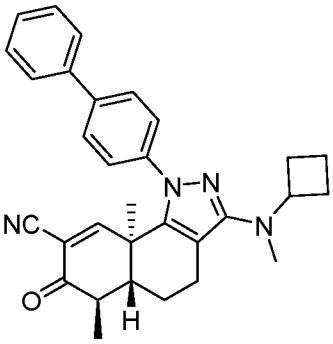
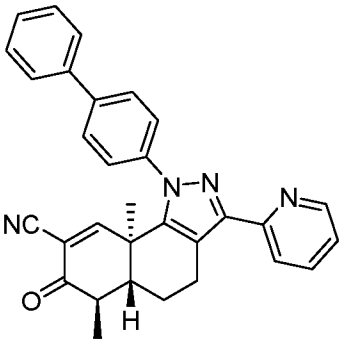
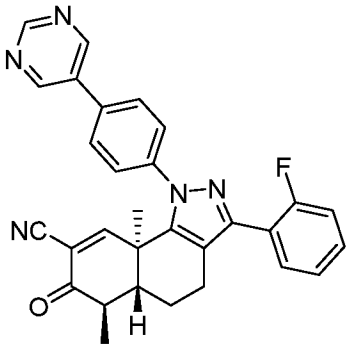
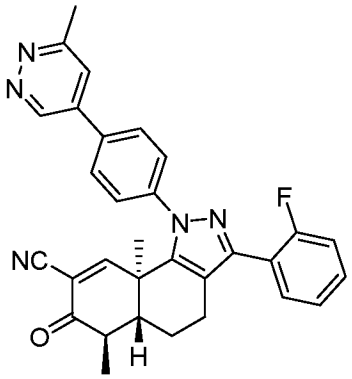
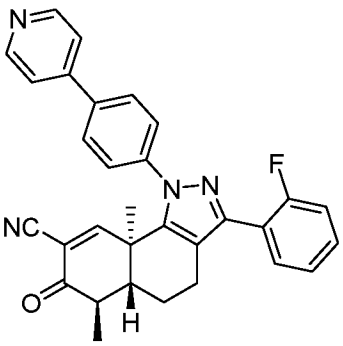
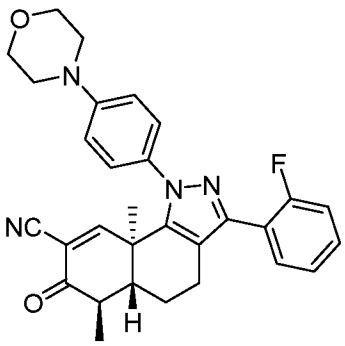
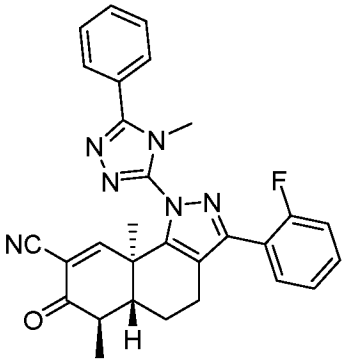
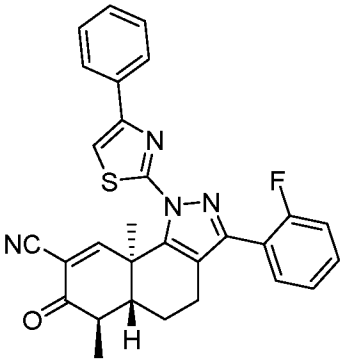
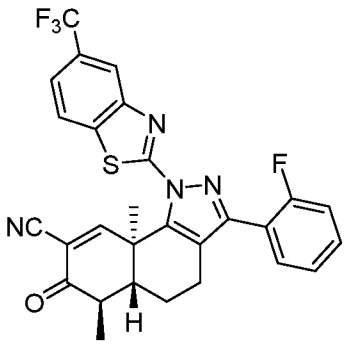
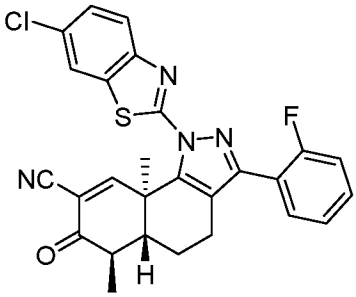
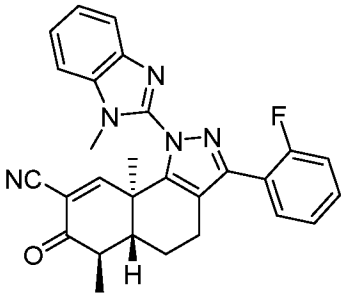
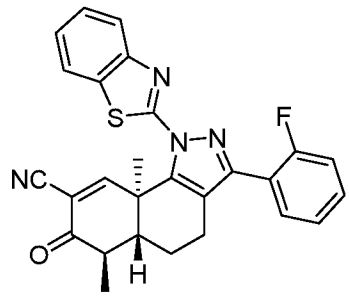
,

,

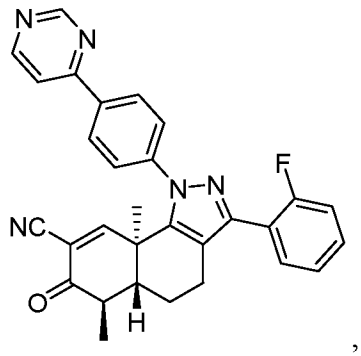
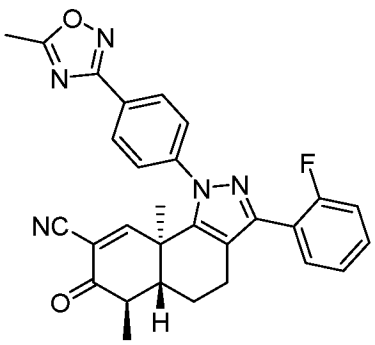
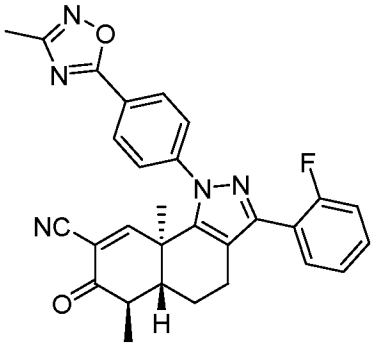
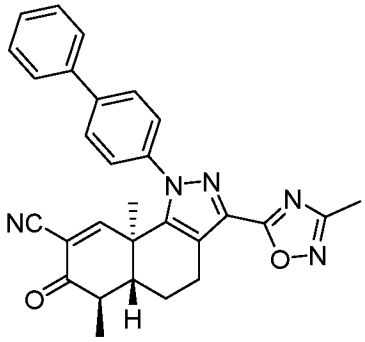
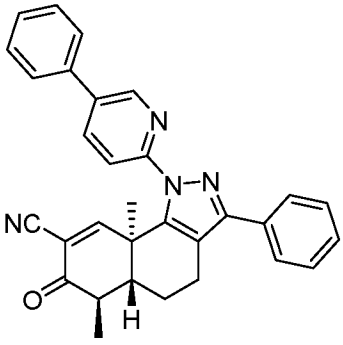
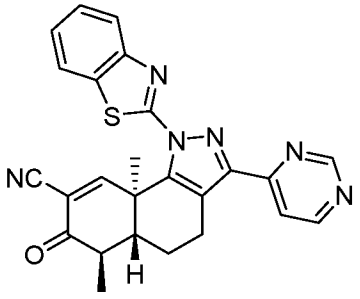
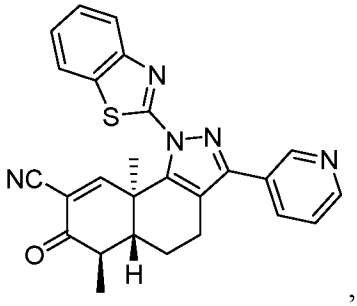
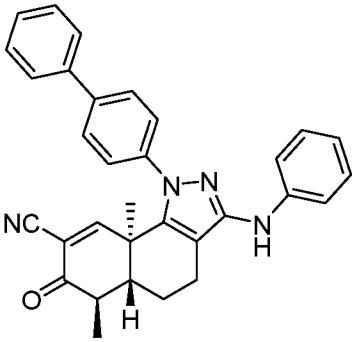
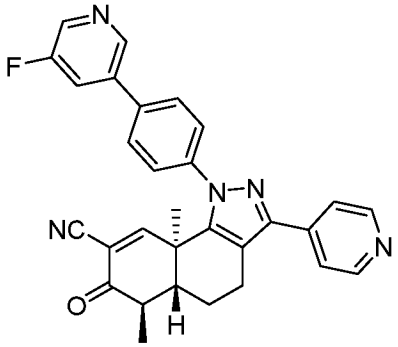
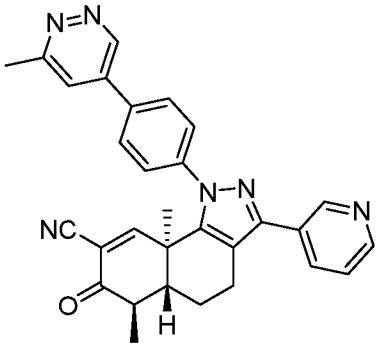
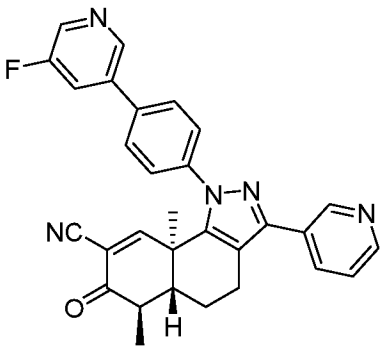
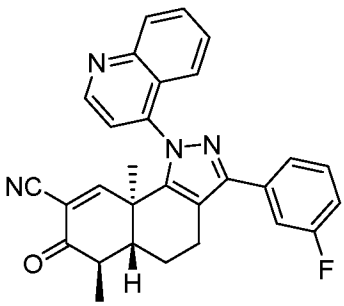
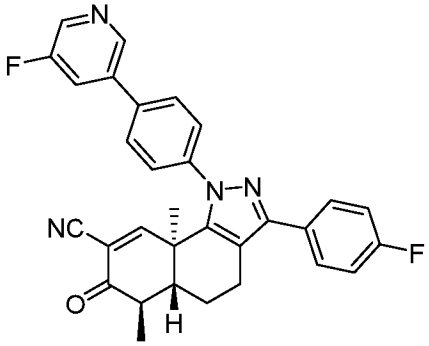
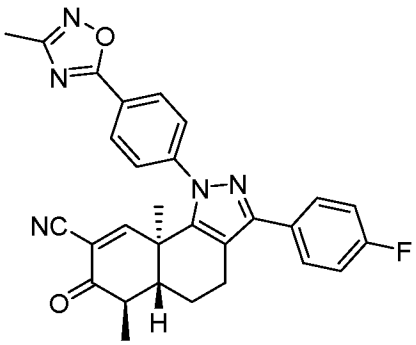
,

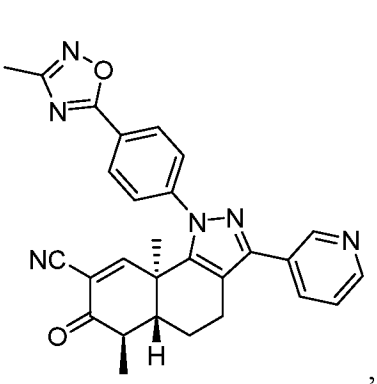
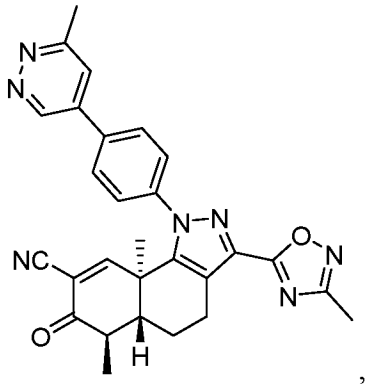
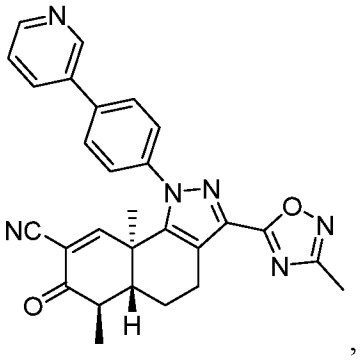
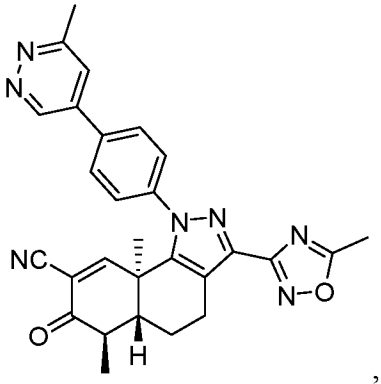
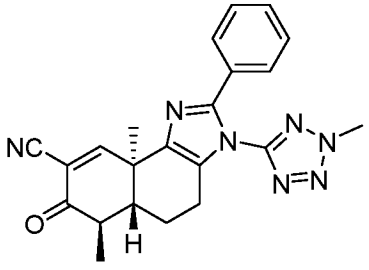
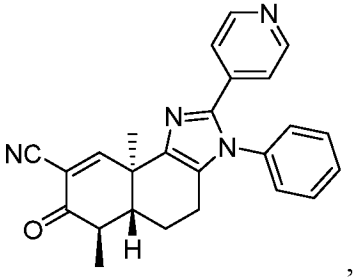
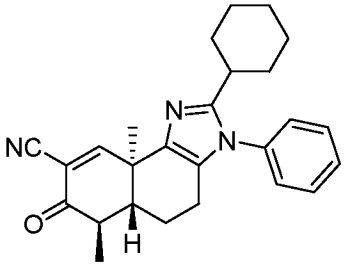
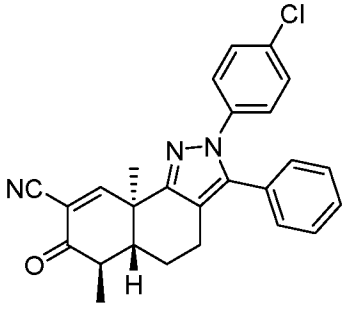
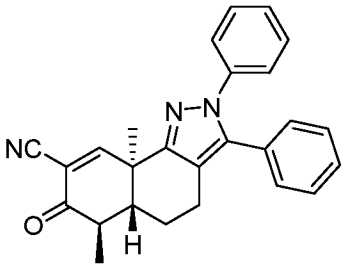
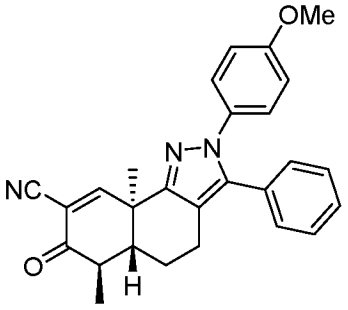
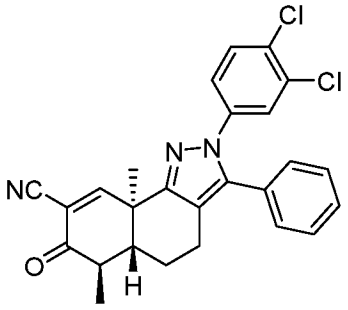
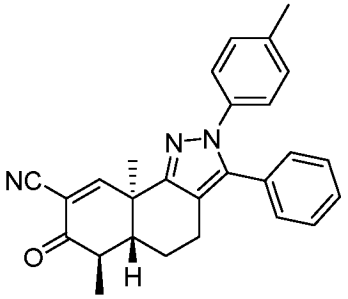
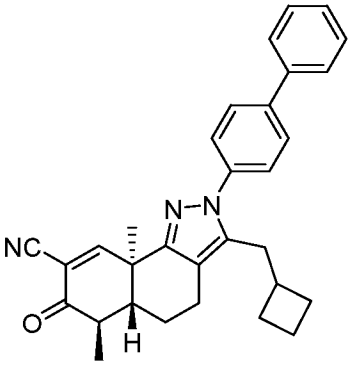
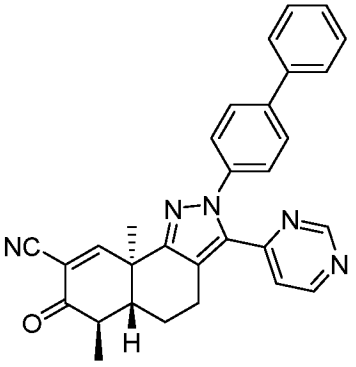
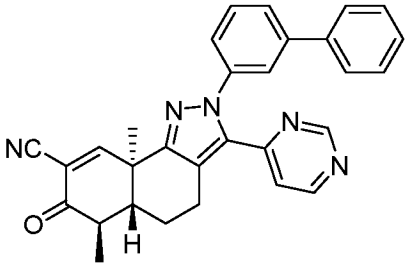

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

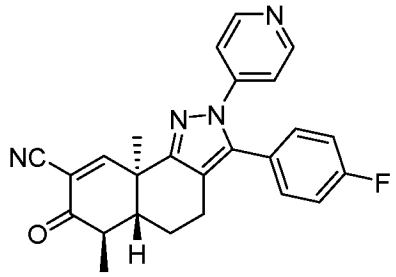
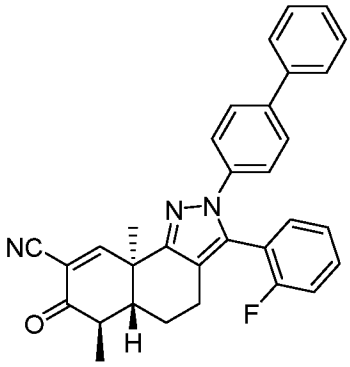
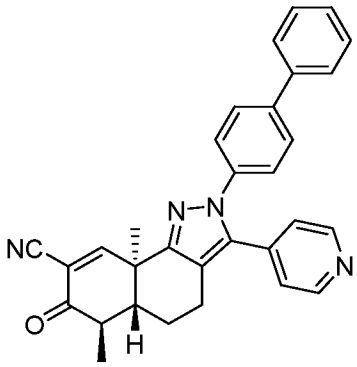
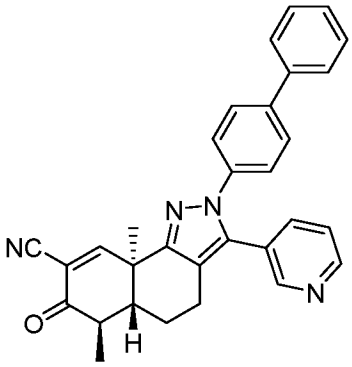
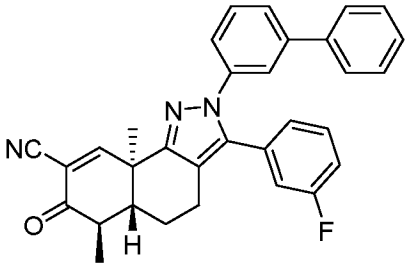
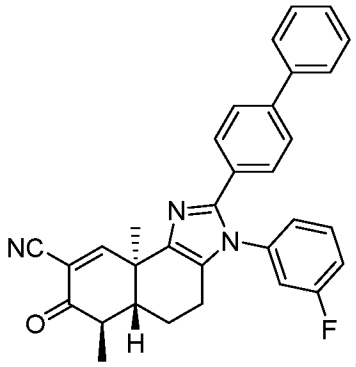
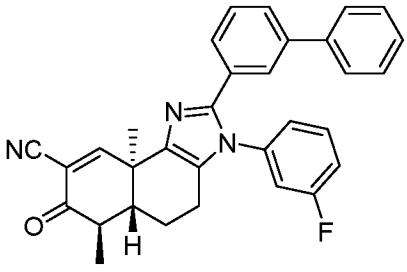
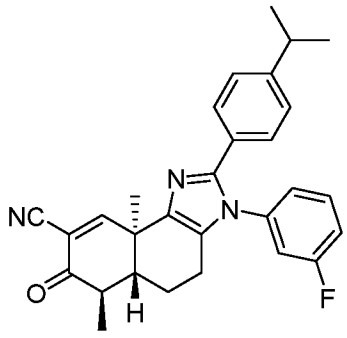
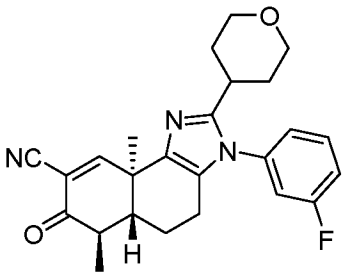
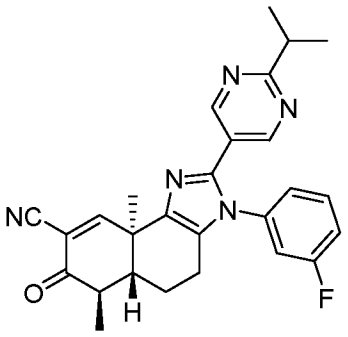
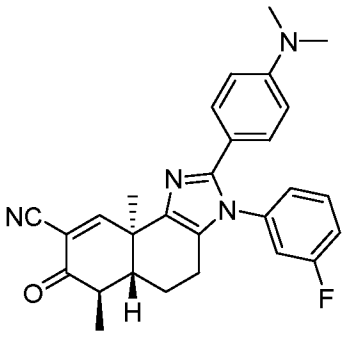
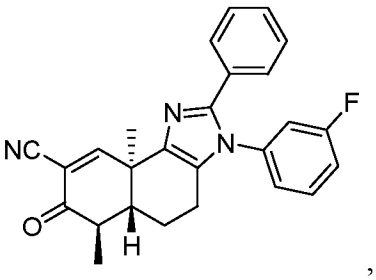
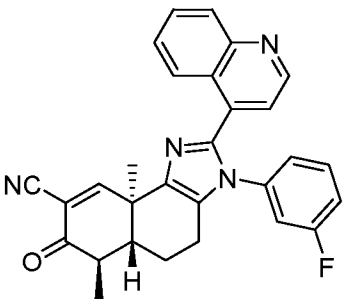
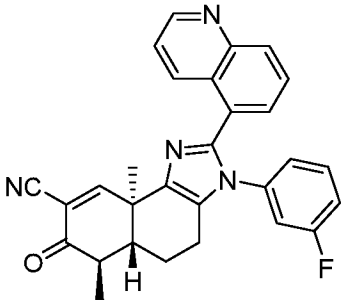
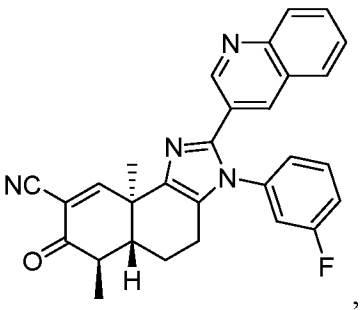
















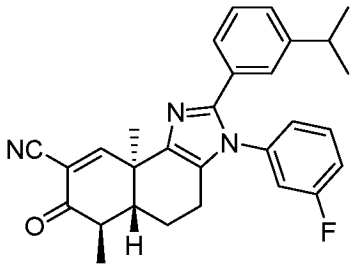
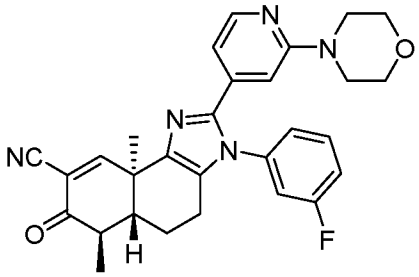
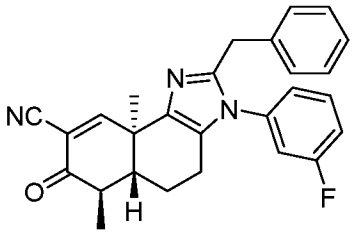
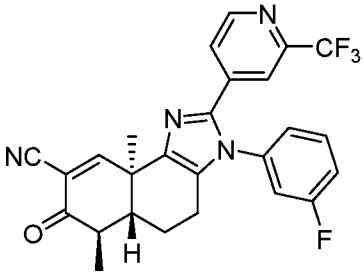
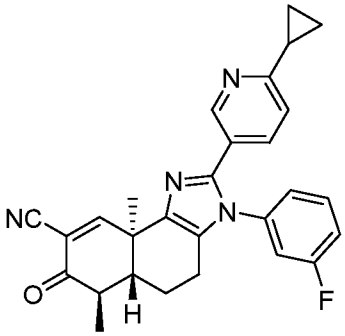
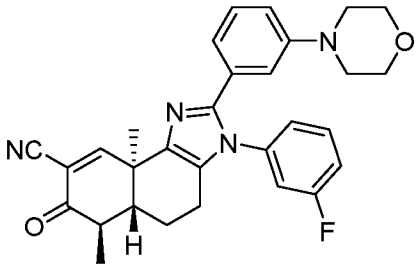
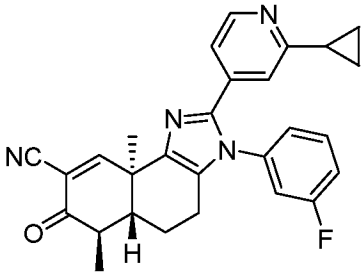
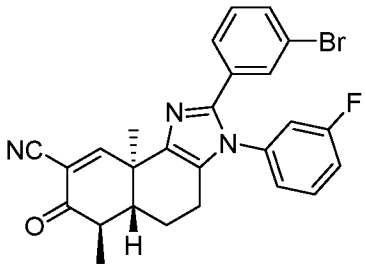
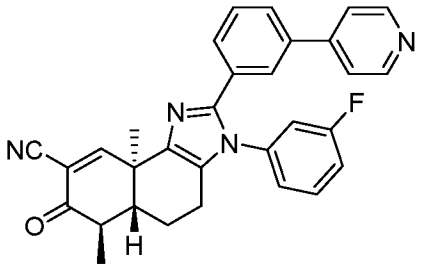
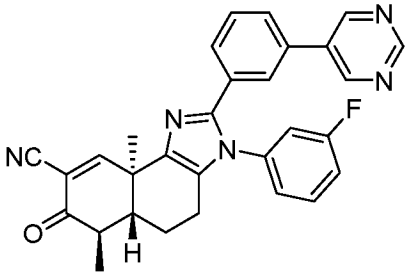
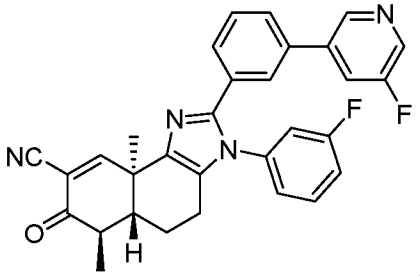
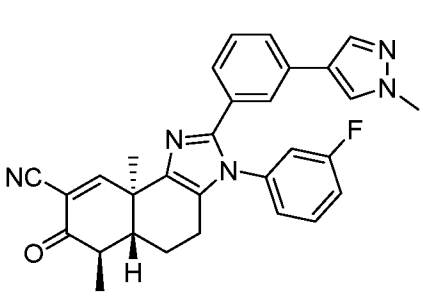
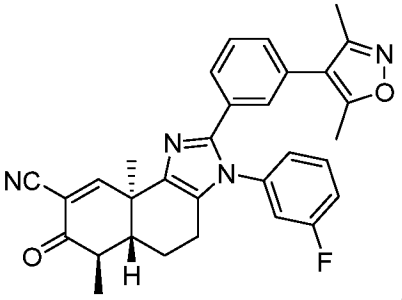
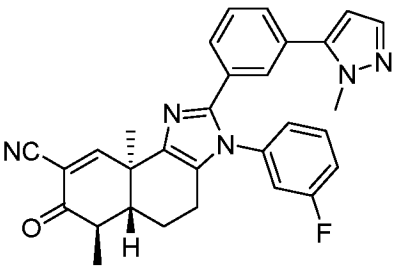
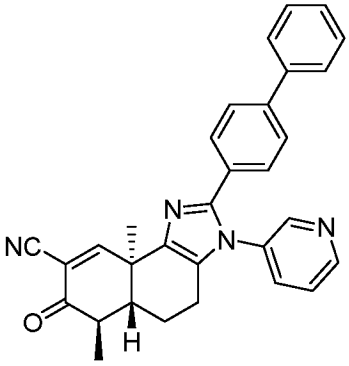
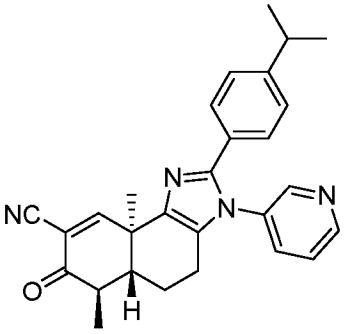

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

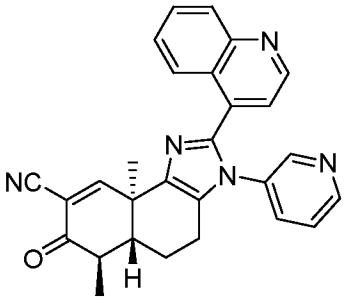
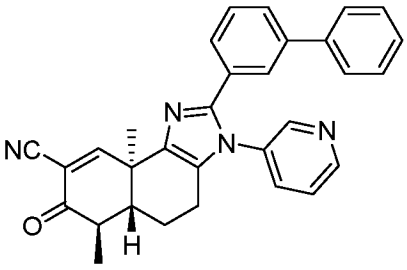
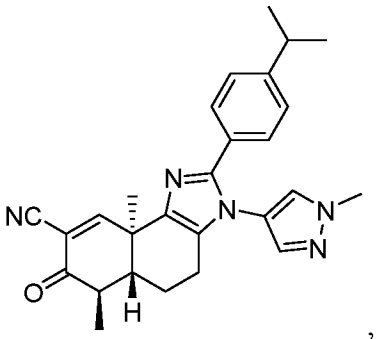
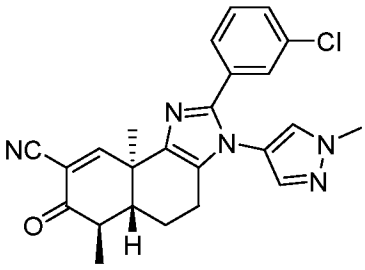
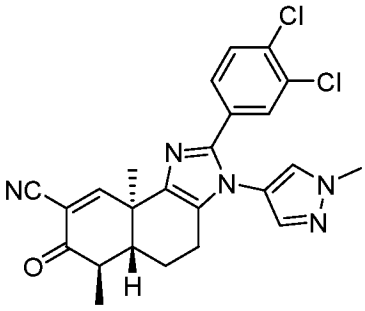
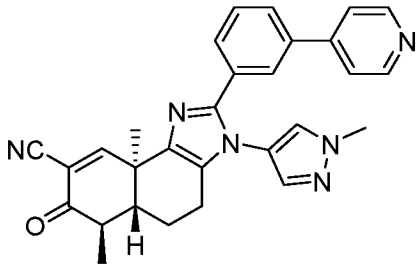
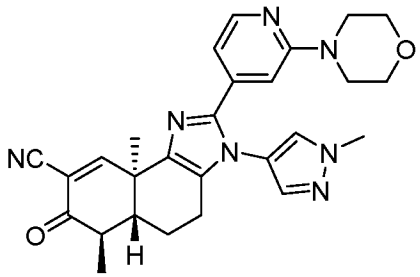
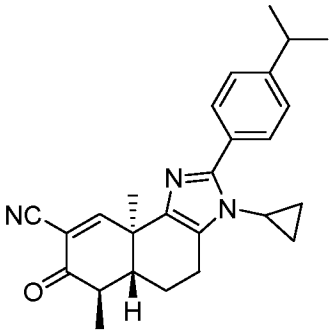
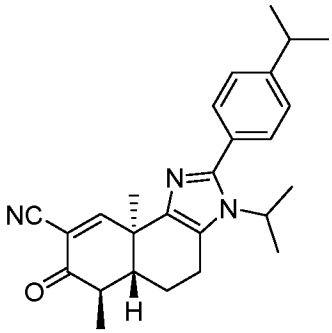
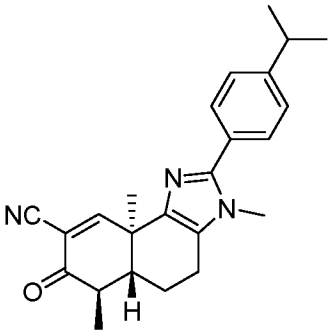
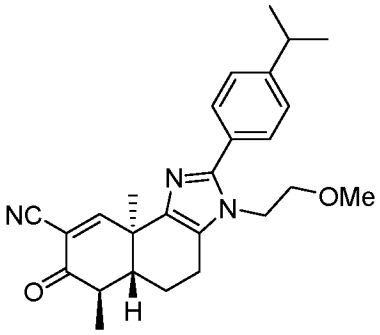
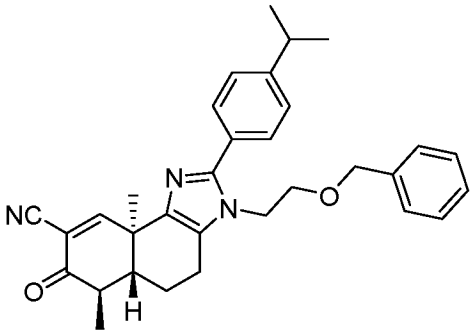
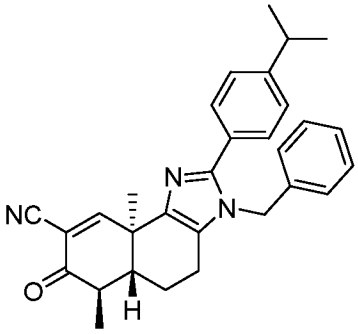
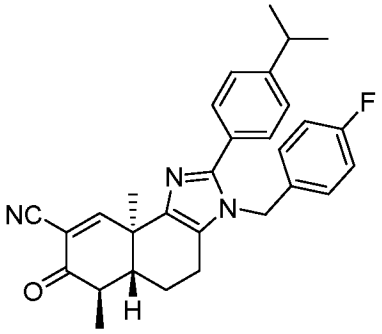
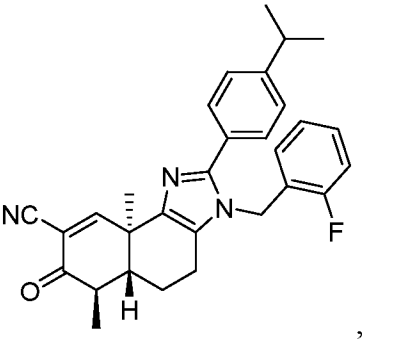

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

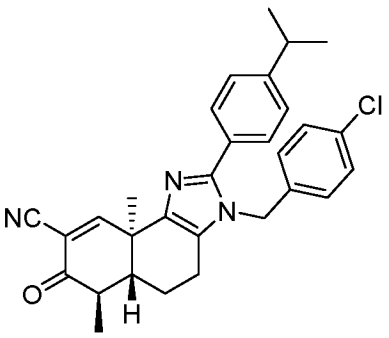
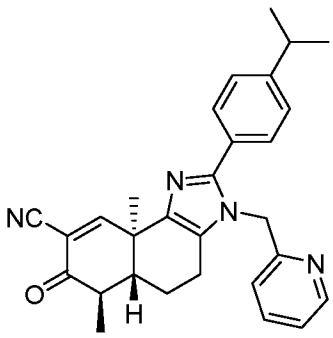
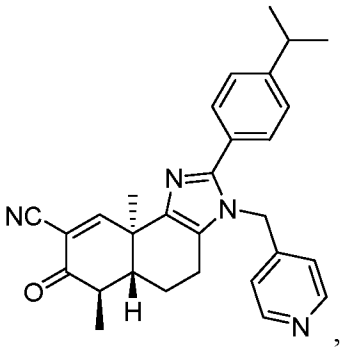
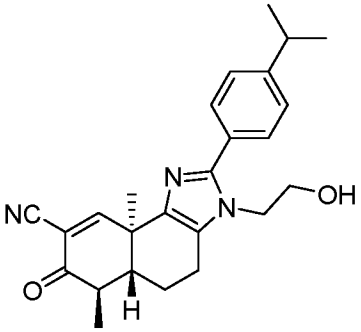
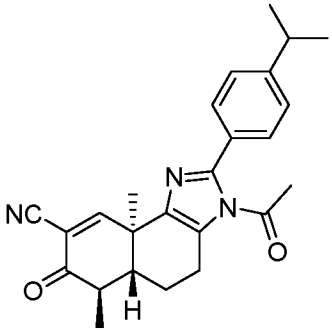
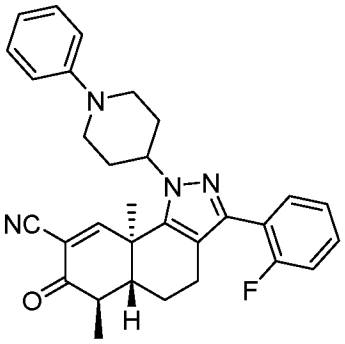
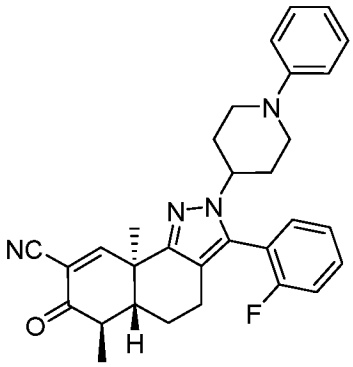
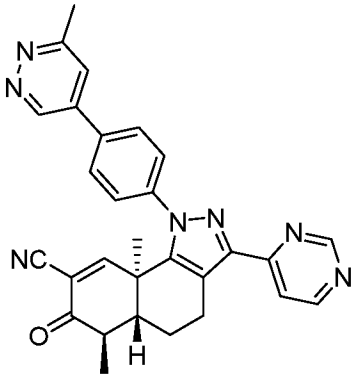
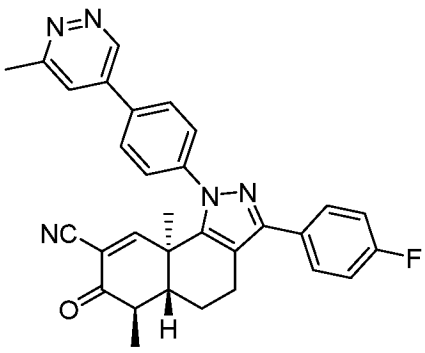
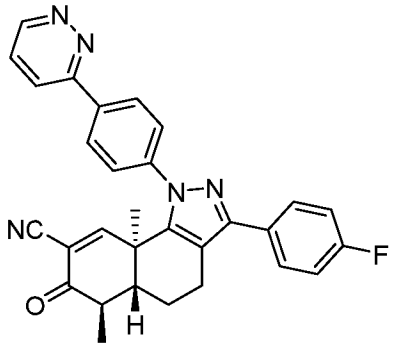
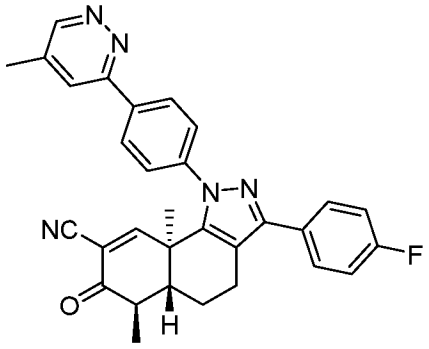
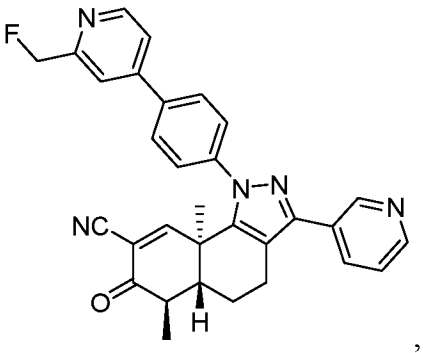
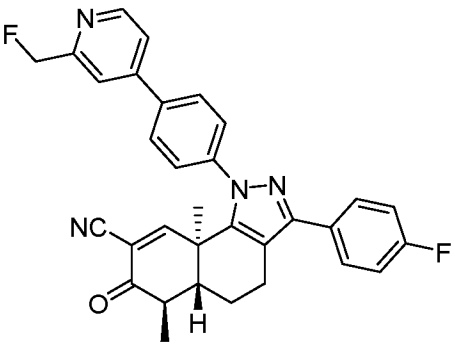

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

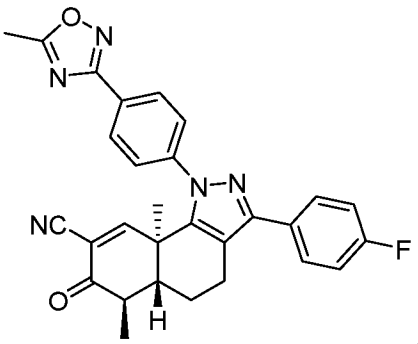
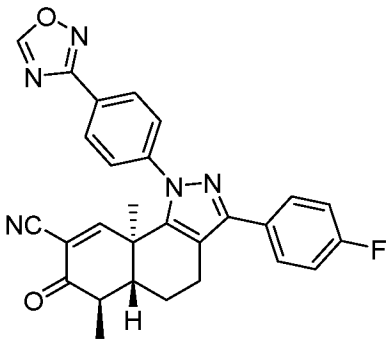
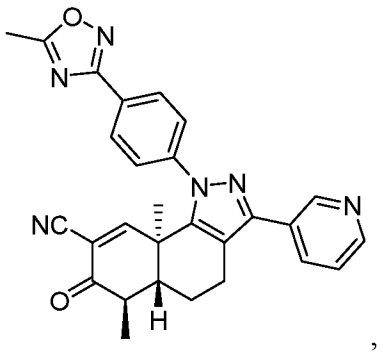
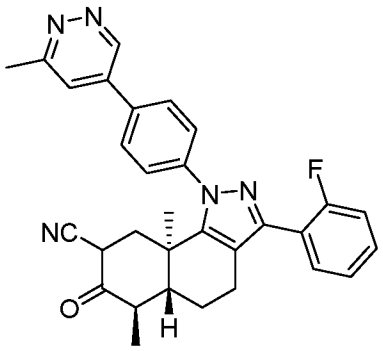
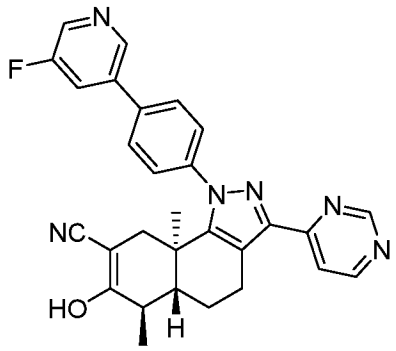

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

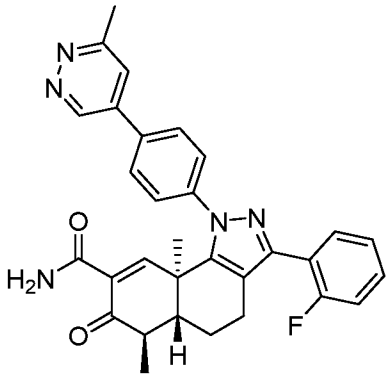
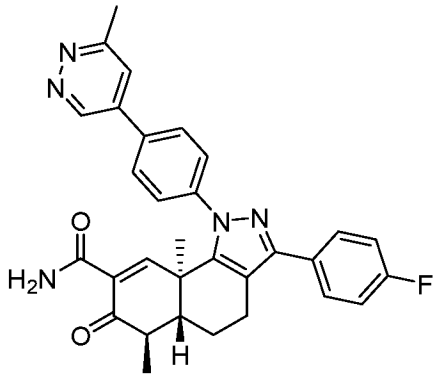
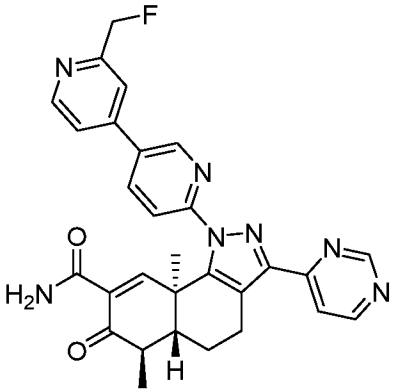
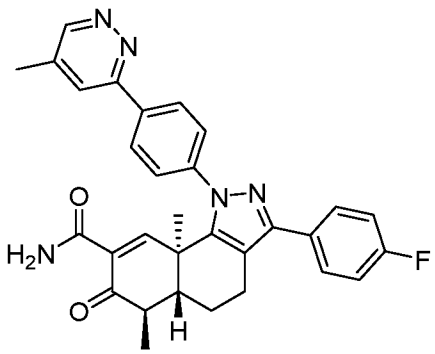
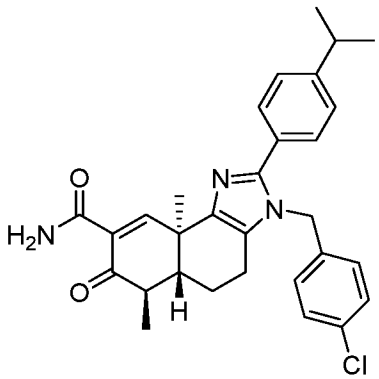

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

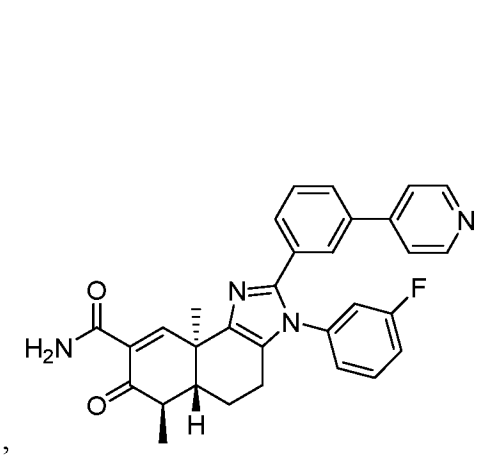
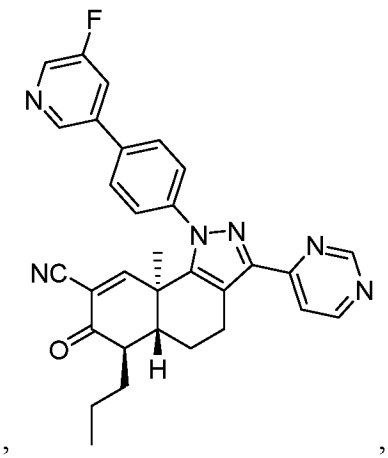
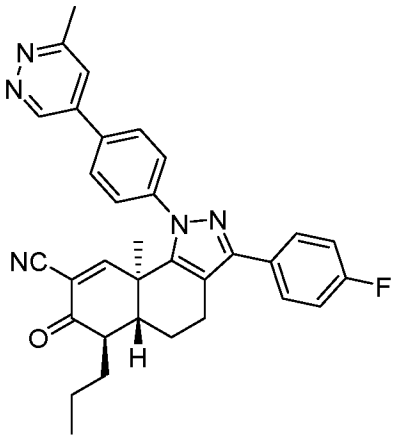
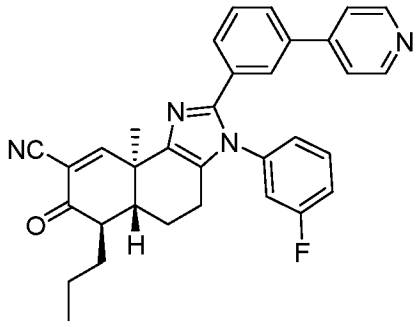

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

или

;

или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

130. Соединение по любому из пп. 1–128, дополнительно определяемое как:


,

,

,

,



,

,


или

или фармацевтически приемлемая соль любой из вышеприведенных формул.

131. Соединение формулы:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-бензил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5aR,6R,9aS)-1-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-цианофенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-фторфенил)-9a-метил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*1*Н-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-*2*Н-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-2-(нафтален-1-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(5-метилпиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3-бромфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-циано-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-1-ил)бензойная кислота;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(фторметил)фенил)пиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*p*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(*o*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(4-(фторметил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклопропил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-морфолино-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутиламино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(метиламино)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутил(метил)амино)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-метил-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-фенилтиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(5-(трифторметил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-хлорбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[g]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиримидин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-2-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(фениламино)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-7-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-циклогексил-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-хлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-2,3-дифенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-метоксифенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(*n*-толил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(циклобутилметил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(диметиламино)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-фенил-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-5-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хинолин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-бензил-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-морфолинофенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-бромфенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-фторфенил)-6,9a-диметил-2-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-2-(хинолин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-хлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-дихлорфенил)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-оксо-2-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(2-морфолинопиридин-4-ил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-циклопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-изопропил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3,6,9a-триметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-3-(2-метоксиэтил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(бензилокси)этил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-бензил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-хлорбензил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-2-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ацетил-2-(4-изопропилфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-3*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(1-фенилпиперидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-2*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-1-(4-(пиридазин-3-ил)фенил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)-6,9a-диметил-7-оксо-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-диметил-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-7-оксо-3-(пиридин-3-ил)-4,5,5a,6,7,9a-гексагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-6,9a-диметил-7-оксо-3-(пиримидин-4-ил)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил; или

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-фторфенил)-6,9a-диметил-1-(4-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)-7-оксо-4,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[*g*]индазол-8-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

132. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) соединение по любому из пп. 1–131; и

(b) вспомогательное вещество.

133. Фармацевтическая композиция по п. 132, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для введения: перорально, интраадипозально, внутриартериально, внутрисуставно, внутричерепно, внутрикожно, внутриочагово, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутриперикардиально, внутрибрюшинно, внутриплеврально, внутрипростатно, интраректально, интратекально, интратрахеально, интратуморально, внутрипуповинно, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, мукозально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, посредством катетера, посредством лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки или посредством локализованной перфузии.

134. Фармацевтическая композиция по п. 133, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

135. Фармацевтическая композиция по п. 133, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для введения посредством инъекции.

136. Фармацевтическая композиция по п. 135, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для внутриартериального введения, внутримышечного введения, внутрибрюшинного введения или внутривенного введения.

137. Фармацевтическая композиция по п. 133, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного введения.

138. Фармацевтическая композиция по п. 137, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для местного введения в кожу или в глаз.

139. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 132–138, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена в виде единичной дозы.

140. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из пп. 1–139.

141. Способ по п. 140, отличающийся тем, что пациент представляет собой млекопитающее.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что пациент представляет собой человека.

143. Способ по любому из пп. 140–142, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с повышенной выработкой цитокина IL-17.

144. Способ по любому из пп. 140–143, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с нарушением регуляции ангиогенеза.

145. Способ по любому из пп. 140–144, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, отторжение органа, бронхиальную астму, онкологическое заболевание, неврологическое расстройство, психическое расстройство, психоневрологическое расстройство, синдром хронической боли, воспалительный процесс, расстройство сетчатки или сердечно-сосудистое заболевание.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой онкологическое заболевание.

147. Способ по п. 145, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой псориаз, рассеянный склероз, склеродермию, ревматоидный артрит, волчанку,

псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, витилиго, увеит, синдром сухого глаза, системный склероз, сахарный диабет 1 типа, миастению гравис и воспалительное заболевание кишечника.

148. Способ по п. 145, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой васкулит, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, сердечную недостаточность, легочную гипертензию или инсульт.

149. Способ по п. 145, отличающийся тем, что неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, синдром Гийена — Барре или другое неврологическое расстройство, связанное с нарушением регуляции воспалительной сигнализации или окислительным стрессом.

150. Способ по п. 149, отличающийся тем, что нейродегенеративное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Хантингтона.

151. Способ по п. 145, отличающийся тем, что воспалительный процесс представляет собой панкреатит, гепатит, легочный фиброз, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, дерматит, гастрит, эзофагит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, истощение мышечной ткани или остеоартрит.

152. Способ по п. 145, отличающийся тем, что синдром хронической боли представляет собой фибромиалгию или невропатическую боль.

153. Способ по п. 145, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой тяжелую воспалительную реакцию на патоген.

154. Способ по п. 153, отличающийся тем, что тяжелая воспалительная реакция на патоген обусловлена энцефалитом, менингитом, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* или *Leishmania spp.*

155. Способ по п. 145, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой ожирение или состояние, связанное с ожирением.

156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что состояние, связанное с ожирением, представляет собой резистентность к инсулину или жировую болезнь печени.

157. Способ по п. 145, отличающийся тем, что расстройство сетчатки представляет собой макулярную дегенерацию или другое расстройство сетчатки.

158. Способ по п. 140, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с воспалением.

159. Способ по п. 158, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой ожирение, сахарный диабет 2 типа или осложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа.

160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что ос ложнение вследствие сахарного диабета 1 типа или 2 типа представляет собой невропатию, снижение функции почек или хроническое заболевание почек, ретинопатию, диабетические язвы или сердечно-сосудистое заболевание.

161. Способ по п. 158, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с воспалением, представляет собой хроническое заболевание почек.

162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек является наследственным.

163. Способ по п. 161, отличающийся тем, что хроническое заболевание почек обусловлено не связанной с наследственностью причиной.

164. Способ по любому из пп. 140–154, включающий введение соединения один раз.

165. Способ по любому из пп. 140–154, включающий введение соединения два или более раз.