

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 041119

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.09.15

(21) Номер заявки

201890767

(22) Дата подачи заявки

2016.09.23

(51) Int. Cl. C07J 63/00 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

(54) С4-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ОЛЕАНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ  
ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ IL-17 И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ  
КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/222,632

(32) 2015.09.23

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2016/053545

(87) WO 2017/053868 2017.03.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:

Висник Мелеэн, Цзян Синь, Хотема  
Марта Р., Ли Читасэ, Капрат Брэдли  
Вильям, Рорк Уильям Х., Болтон  
Гари (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2009146216

M. M. YORE ET AL.: "The synthetic  
triterpenoid 1-[2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-  
oyl]imidazole blocks nuclear factor- B activation through

direct inhibition of I B kinase", MOLECULAR CANCER  
THERAPEUTICS, vol. 5, no. 12, 1 December 2006  
(2006-12-01), pages 3232-3239, XP55321204, US ISSN:  
1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0444 page  
3233; figure 1; compounds TP303, TP304 page 3236,  
column 1, paragraph 1

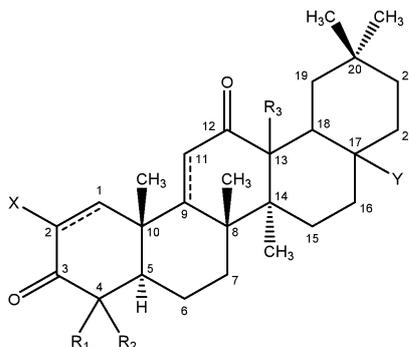
HONDA T ET AL.: "DESIGN,  
SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL EVALUATION  
OF BIOTIN CONJUGATES OF 2-CYANO-3,12-  
DIOXOOLEANA-1,9(11)-DIEN-28-OIC ACID FOR  
THE ISOLATION OF THE PROTEIN TARGETS",  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN  
CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 47, 1 January 2004  
(2004-01-01), pages 4923-4932, XP002537851, ISSN:  
0022-2623, DOI: 10.1021/JM049727E [retrieved on  
2004-08-18] page 4924; compound 6 page 4926; compounds  
28-33

SUBBA RAO G S R ET AL.: "Chemical  
modifications of natural triterpenes-glycyrrhetic and  
boswellic acids: evaluation of their biological activity",  
TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS,  
AMSTERDAM, NL, vol. 64, no. 51, 15 December 2008  
(2008-12-15), pages 11541-11548, XP025654713, ISSN:  
0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2008.10.035 [retrieved on  
2008-10-18] page 11542; compounds 7a, 7b page 11544;  
tables 1, 2

WO-A1-2013188818

WO-A1-2012125488

(57) В данном документе описаны С4-модифицированные производные олеаноловой кислоты формулы  
(I)



(I),

а также их аналоги, где переменные имеют значения, определенные в данном документе. Кроме  
того, в данном документе описаны фармацевтические композиции для ингибирования IL-17,

041119 B1

041119 B1

которые могут быть использованы для предупреждения и лечения заболеваний или расстройств, связанных с избыточной выработкой IL-17.

041119 B1

041119 B1

---

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/222632, поданной 23 сентября 2015 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

### **Уровень техники**

#### **Область техники**

Настоящее изобретение в целом относится к области биологии и медицины. Более конкретно оно касается соединений и композиций для ингибирования IL-17, которые могут быть использованы для лечения и предупреждения заболеваний и расстройств, таких как заболевания и расстройства, связанные с избыточной выработкой IL-17.

#### **Описание области техники**

Воспалительные заболевания, в частности аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз и рассеянный склероз, зачастую оказывают тяжелый и долговременный неблагоприятный эффект на физическое состояние и качество жизни. У многих пациентов указанные заболевания вызывают значительное ограничение дееспособности, и в некоторых случаях (например, волчанка и рассеянный склероз) могут быть опасными для жизни. Недавние достижения в области возможных методов лечения, такие как разработка терапевтических антител против фактора некроза опухоли (TNF), привели к улучшению результатов лечения и качества жизни многих пациентов. Однако значительное количество пациентов не достигает достаточного облегчения симптомов в результате указанных способов лечения, или не переносят их. Даже у пациентов, отвечающих на лечение, побочные эффекты могут быть существенными, и могут быть опасными для жизни вследствие подавления иммунитета или других осложнений.

Недавние исследования хронического воспаления и аутоиммунитета выявили важную роль, которую играет подгруппа Т-лимфоцитов, известная как клетки Th17. Указанные клетки вырабатывают воспалительный цитокин интерлейкин 17 (IL-17). Избыточные уровни IL-17 описаны при различных аутоиммунных заболеваниях, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные болезни кишечника, витилиго, синдром Шегрена и анкилозирующий спондилит (Miossec and Kolls, 2012; Yang et al., 2014; Gaffen et al., 2014). Существующие данные позволяют предположить, что IL-17 также играет важную роль в патологии васкулита, атеросклероза и воспалительных болезней легких, таких как кистозный фиброз и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD). IL-17 также участвует в патофизиологии эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофической склероз (ALS). Повышенные уровни IL-17 или клеток Th17 описаны у пациентов с психиатрическими и нейропсихиатрическими патологическими состояниями, включая шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, большую депрессию и аутизм. Повышение IL-17 участвует в других патологических состояниях, затрагивающих разрегулированную передачу сигналов воспаления, включая ожирение, инсулинорезистентность и жировую болезнь печени.

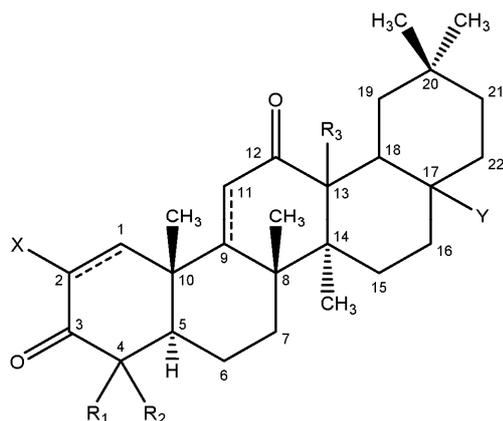
Несмотря на то, что клетки Th17 являются не единственным источником IL-17, было описано, что указанные клетки являются основным источником данного цитокина в тканях, подверженных повреждению вследствие аутоиммунного заболевания, такого как артрит суставов. Описано также, что повышенные уровни IL-17 ускоряют разрушение ткани, например, посредством стимуляции выработки матричных металлопротеиназ (источника повреждения соединительной ткани и хрящей) и увеличения экспрессии рецептора активатора лиганда NF-κB (RANKL), который стимулирует активность остеокластов и ускоряет повреждение кости.

Неадекватная активность клеток Th17, включая сверхвыработку IL-17, также участвует в патологиях, связанных с некоторыми вирусными и паразитарными инфекциями. Например, IL-17 участвует в развитии тяжелого невровоспаления, связанного с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и более высокой тяжести очаговых поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, промотировании избыточной воспалительной реакции и подавлении клиренса инфекционного агента (Waite and Skokos, 2012). Соответственно, терапевтические препараты, предупреждающие или ингибирующие избыточную выработку IL-17, или иным образом снижающие уровни циркулирующего в крови IL-17, будут иметь значительный потенциал для широкого ряда заболеваний или расстройств, включая заболевания или расстройства с воспалительной и аутоиммунной составляющей.

#### **Сущность изобретения**

В данном описании предложены новые соединения, включая С4-модифицированные производные олеаноловой кислоты, их фармацевтические композиции для ингибирования IL-17, которые могут быть использованы для предупреждения и лечения заболеваний или расстройств, связанных со сверхвыработкой IL-17.

В некоторых аспектах данного описания предложены соединения формулы



(I)

где

связь между атомами 1 и 2 представляет собой эпоксициклическую двойную связь или двойную связь;

связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой циано или  $-\text{CF}_3$ ;

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

где переменные  $R_2$  и Y имеют определение в соответствии с группой A или B, где для группы A:

$R_2$  представляет собой amino или гидрокси;

замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ , амидо $_{(C \leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(C \leq 8)}$  или диалкиламино $_{(C \leq 8)}$ ;

$-\text{OR}_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(\text{CH}_2)_m-(\text{OCH}_2)_n-\text{R}_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$ , алкилсилилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и n равен 0, 1, 2 или 3;

$-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_5'(\text{R}_6)$ , где:

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

$-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5''$ , где:

$R_5''$  представляет собой amino или гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

Y представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой amino; или

алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ , где  $R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_c$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ , где

z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-\text{NR}_7-$ , где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

для группы B:

$R_2$  представляет собой amino или гидрокси; или

галогеналкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>; или

-OR<sub>a</sub>, где

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>5</sub><sup>'''</sup>, где

R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-R<sub>5</sub><sup>'''</sup>, где:

R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой гидроксид; и

m<sub>2</sub> равен 2, 3 или 4;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5</sub><sup>''</sup>, где

R<sub>5</sub><sup>''</sup> представляет собой амино или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

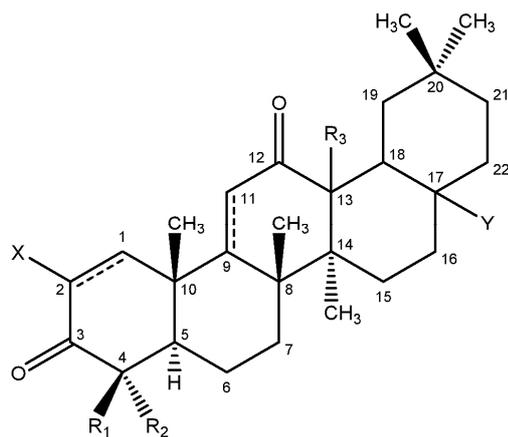
где термин "арил" относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная группа не имеет в составе других атомов, помимо углерода и водорода, где при наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными, и дополнительно, где арил может необязательно содержать одну или более алкильных<sub>(C≤6)</sub> групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу;

где термин "гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода или атом азота образует часть пятичленного ароматического кольца, причем три из кольцевых атомов представляет собой каждый независимо азот или кислород, и при этом гетероарильная группа не содержит в составе других атомов, помимо углерода, водорода, ароматического азота или ароматического кислорода, дополнительно, где гетероарил может необязательно содержать одну или более алкильных<sub>(C≤6)</sub> групп или фенильную группу, присоединенных к ароматическому кольцу;

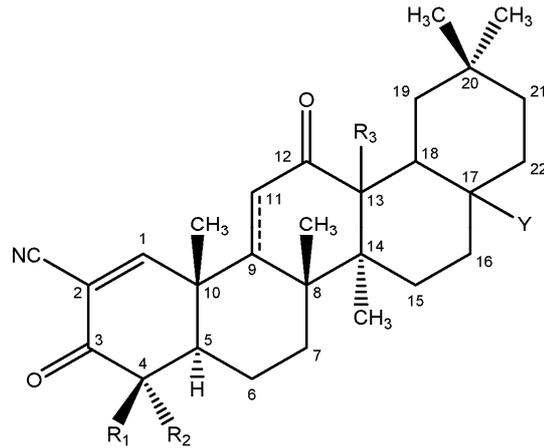
причем если термины алкил, алкандиил, алкилиден, циклоалкил, циклоалкандиил, алкенил, алкендиил, алкинил, арил, арендиил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, ацил, тиацил, алкокси, циклоалкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкокси, гетероарилокси, гетероциклоалкокси, ацилокси, алкилтио, ацилтио, алкиламино, диалкиламино, циклоалкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, аралкиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, алкоксиамино, алкилсульфониламино, амидо и алкилимино использованы с модификатором "замещенный", то один или более атомов водорода независимо замещены группами -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

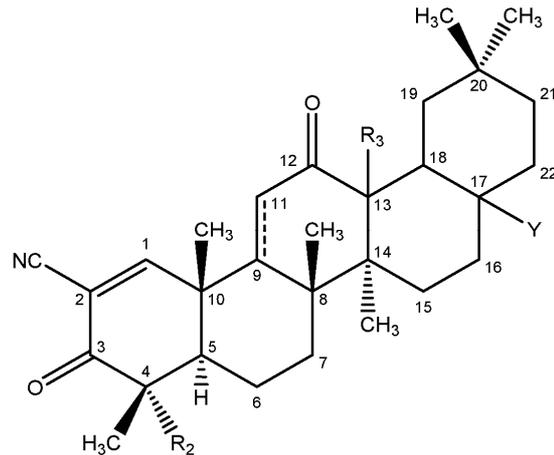
В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



где  
 связь между атомами 1 и 2 представляет собой эпоксированную двойную связь или двойную связь;  
 связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;  
 X представляет собой циано или  $-CF_3$ ;  
 $R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;  
 $R_2$  представляет собой amino; или  
 гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ , амидо $_{(C \leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(C \leq 8)}$  или диалкиламино $_{(C \leq 8)}$ ;  
 $-OR_a$ , где  
 $R_a$  представляет собой водород или алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(CH_2)_s NR_5'(R_6)$ , где  
 $s$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ ; и  
 $R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или  
 $-(CH_2)_q C(O)R_5''$ , где  
 $R_5''$  представляет собой amino или гидрокси; или  
 алкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и  
 $q$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или  
 алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 $R_3$  связан с Y, как описано ниже; и  
 Y представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(CH_2)_p C(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой: гидрокси или amino; или  
 алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-NR_d C(O)R_e$ , где  
 $R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;  
 $R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или  
 алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_z C(O)R_f$ , где  
 $z$  равен 0-6; и  
 $R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7$ ; где  
 $R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



где  
 связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;  
 R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 R<sub>2</sub> представляет собой amino; или  
 гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>;  
 -OR<sub>a</sub>, где  
 R<sub>a</sub> представляет собой водород или алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где  
 s равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и  
 R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5</sub>'', где  
 R<sub>5</sub>'' представляет собой amino, или гидрокси; или  
 алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и  
 q равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидрокси; или  
 алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 R<sub>3</sub> связан с Y, как описано ниже; и  
 Y представляет собой арил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где p равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой  
 гидрокси или amino; или  
 алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, где  
 R<sub>d</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 R<sub>e</sub> представляет собой гидрокси или amino; или  
 алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним образует -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>C(O)R<sub>f</sub>, где  
 z равен 0-6; и  
 R<sub>f</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-;  
 где  
 R<sub>7</sub> представляет собой водород или алкил<sub>(C≤8)</sub>; или  
 его фармацевтически приемлемая соль.  
 В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



где

связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$R_2$  представляет собой amino; или

гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ , амидо $_{(C \leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(C \leq 8)}$  или диалкиламино $_{(C \leq 8)}$ ;

$-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород или алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

$-(CH_2)_q-C(O)-R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой amino или гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой

гидрокси или amino; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

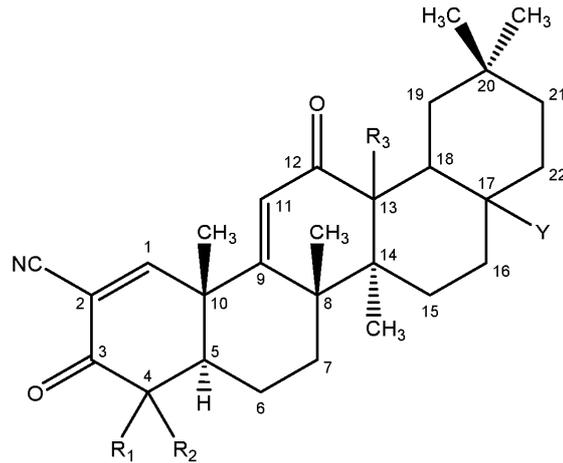
Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7-$ ; где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой амино; или

алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или амино; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где

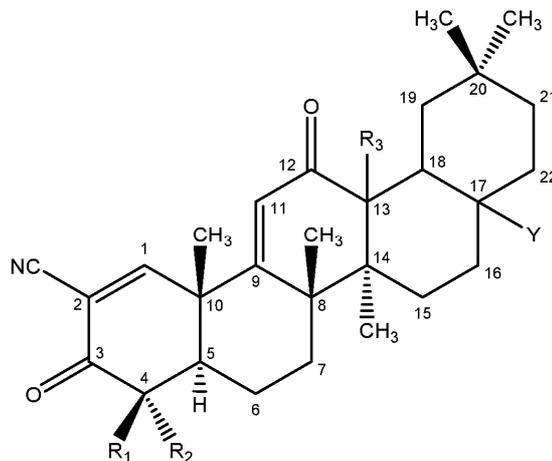
z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7-$ , где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



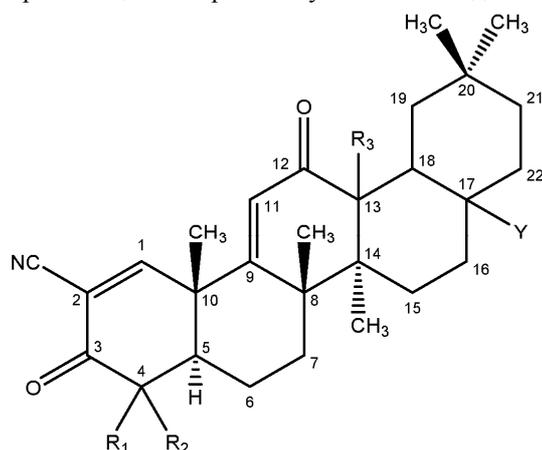
(IX)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или  
 алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $R_3$  представляет собой водород или гидроксид; или  
 алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 $R_3$  связан с Y, как описано ниже; и  
 Y представляет собой арил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой  
 амина; или  
 алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-NR_dC(O)R_e$ , где  
 $R_d$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 $R_e$  представляет собой гидроксид или амина; или  
 алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где  
 z равен 0-6; и  
 $R_f$  представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-, где  
 $R_7$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.  
 В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как

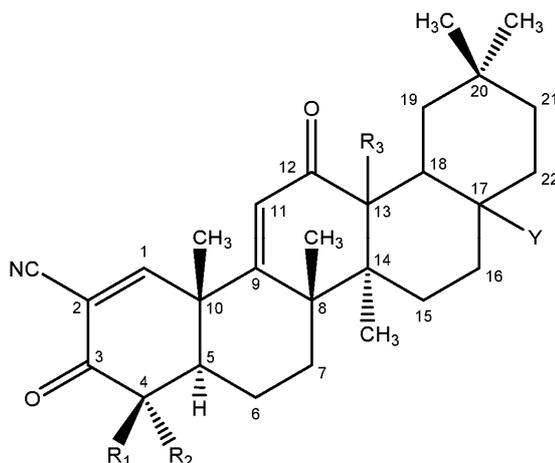


(VIII)

где  
 $R_1$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где  
 s равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $R_5'$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и  
 $R_6$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 $R_3$  представляет собой водород или гидроксид; или  
 алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 $R_3$  связан с Y, как описано ниже; и  
 Y представляет собой арил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой: амина; или  
 алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-NR_dC(O)R_e$ , где  
 $R_d$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;  
 $R_e$  представляет собой гидроксид или амина; или  
 алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где  
 z равен 0-6; и  
 $R_f$  представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-, где  
 $R_7$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(IX)

где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

R<sub>3</sub> связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил<sub>(C≤12)</sub> гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где

p равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой

амино; или

алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, где

R<sub>d</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>e</sub> представляет собой гидроксид или амино; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним образует -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>C(O)R<sub>f</sub>, где

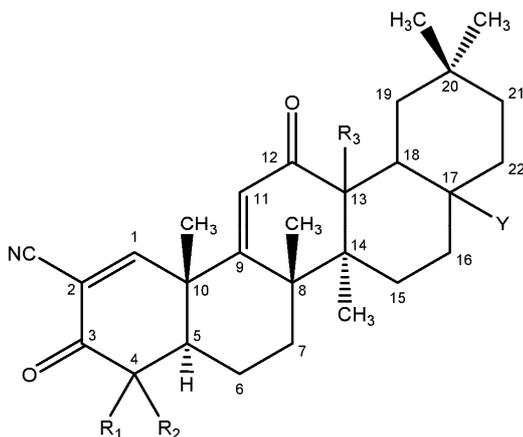
z равен 0-6; и

R<sub>f</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-, где

R<sub>7</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

$R_2$  представляет собой amino или гидроксид; или галогеналкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>; или

$-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_m-R_5'''$ , где

$R_5'''$  представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и

$m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4; или

$-(CH_2)_{m_2}-R_5'''$ , где

$R_5'''$  представляет собой гидроксид; и

$m_2$  равен 2, 3 или 4;

$-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где

$s$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>,  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-(CH_2)_q-C(O)-R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой amino или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

$q$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_3$  представляет собой водород или гидроксид; или

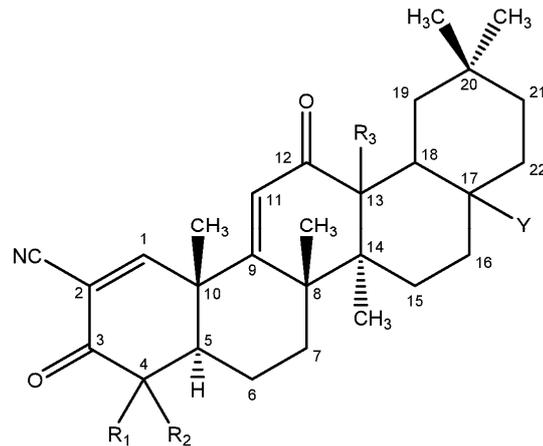
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

$Y$  представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)R_c$ , где  $o$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$R_3$  представляет собой водород или гидроксид; или

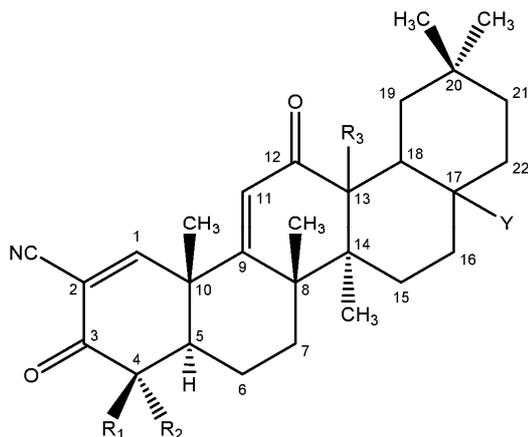
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

$Y$  представляет собой  $-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(IX)

где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой -OR<sub>a</sub>, где

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидрокси; или

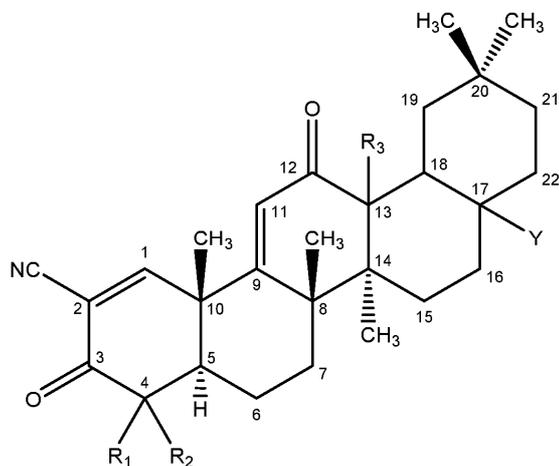
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где p равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой гидрокси; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(VIII)

где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидрокси; или

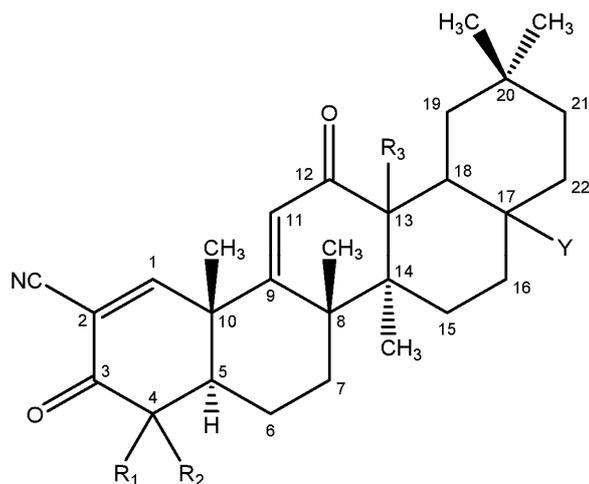
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой гидрокси; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



(VIII)

где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5</sub>'', где

R<sub>5</sub>'' представляет собой амино или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой

гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации связь между атомами 1 и 2 представляет собой эпоксирированную двойную связь. В других вариантах реализации связь между атомами 1 и 2 представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>1</sub> представляет собой водород. В других вариантах реализации R<sub>1</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации R<sub>1</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>1</sub> представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой амино. В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>2</sub> представляет собой гидроксиметил, дифторметил, ацетоксиметил, метоксиэтил, метоксиметил, метилкарбоксиметил, 2-гидроксиэтил или 1-гидроксиэтил. В некоторых вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой галогеналкил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>2</sub> представляет собой дифторметил. В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>2</sub> представляет собой 2-метилоксадиазол. В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой амидо<sub>(C≤8)</sub> или замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>2</sub> представляет собой N-ацетамид.

В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>, где R<sub>5</sub> представляет собой гидроксид или алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и n равен 0, 1, 2 или 3. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub> представляет собой метокси. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub> представляет собой -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub> представляет собой трет-бутилдиметилсилилокси. В некоторых вариантах реализации m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В других вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации n равен 0. В других вариантах реализации n равен 1.

В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>5</sub>''', где R<sub>5</sub>''' представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и m равен 0, 1, 2, 3 или 4. В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-R<sub>5</sub>''', где R<sub>5</sub>''' представляет собой гидроксид; и m<sub>2</sub> равен 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub>''' представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>

или замещенный алкокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой метокси. В других вариантах реализации R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой ацилокси<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах реализации R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>, например R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой трет-бутилдиметилсилилокси. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В других вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m<sub>2</sub> равен 2 или 3.

В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где: s равен 0, 1, 2, 3 или 4; R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации s равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации s равен 0. В других вариантах реализации s равен 1. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub>' представляет собой водород. В других вариантах реализации R<sub>5</sub>' представляет собой ацил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub>' представляет собой ацетил. В других вариантах реализации R<sub>5</sub>' представляет собой -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub>' представляет собой трет-бутилоксикарбонил. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>6</sub> представляет собой водород.

В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5</sub>", где R<sub>5</sub>" представляет собой amino или гидрокси; или алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub>" представляет собой amino. В других вариантах реализации R<sub>5</sub>" представляет собой алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub>" представляет собой метиламино. В других вариантах реализации R<sub>5</sub>" представляет собой диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub>" представляет собой диметиламино. В других вариантах реализации изобретения R<sub>5</sub>" представляет собой гидрокси. В других вариантах реализации R<sub>5</sub>" представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>5</sub>" представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации q равен 0.

В других вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой -OR<sub>a</sub>, где R<sub>a</sub> представляет собой водород или алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп. В некоторых вариантах реализации R<sub>a</sub> представляет собой водород. В других вариантах реализации R<sub>a</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах реализации R<sub>a</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>.

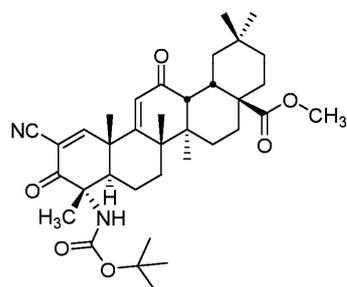
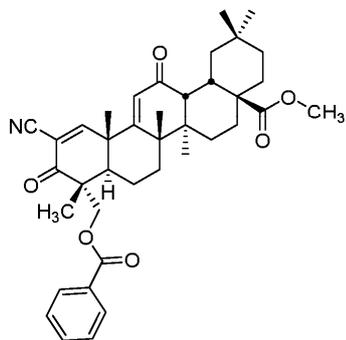
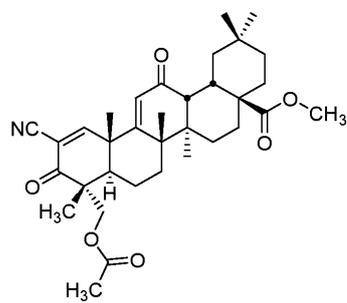
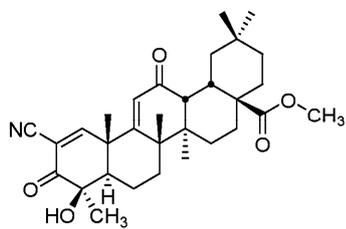
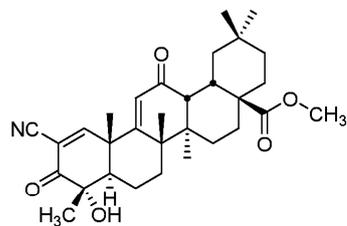
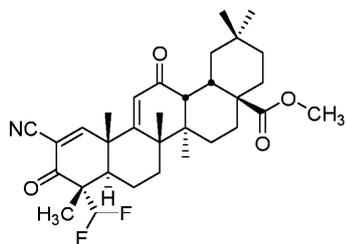
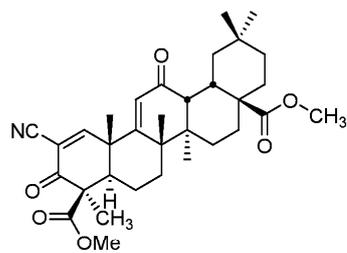
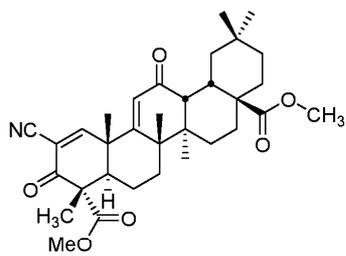
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, например, Y представляет собой 3-метил-1,2,4-оксадиазол или 2-метил-1,3,4-оксадиазол.

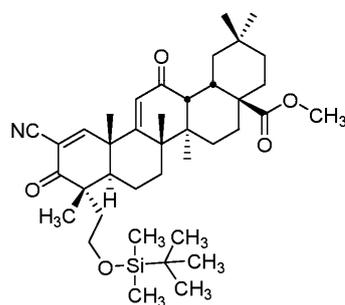
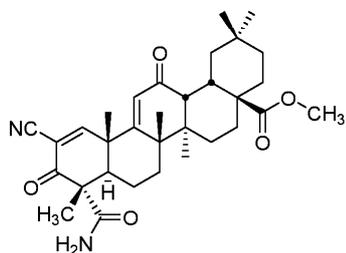
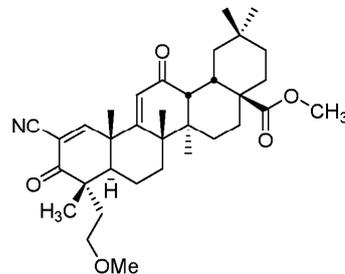
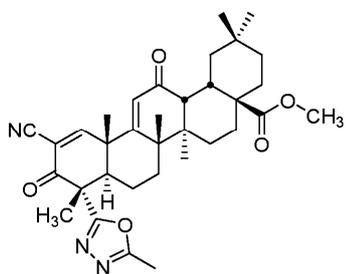
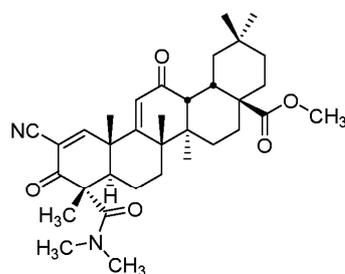
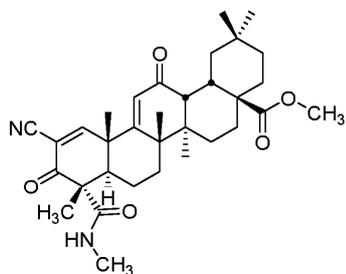
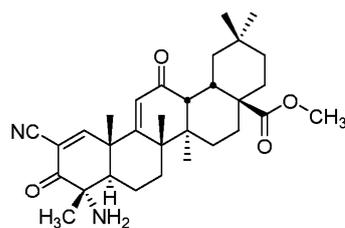
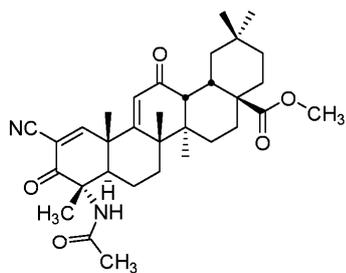
В других вариантах реализации Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой amino; или алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп. В некоторых вариантах реализации изобретения o равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации o равен 0. В некоторых вариантах реализации R<sub>c</sub> представляет собой алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации R<sub>c</sub> представляет собой алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>c</sub> представляет собой этиламино. В других вариантах реализации R<sub>c</sub> представляет собой замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>c</sub> представляет собой 2,2,2-трифторэтиламино. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>c</sub> представляет собой диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенный диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации R<sub>c</sub> представляет собой диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>c</sub> представляет собой диметиламино.

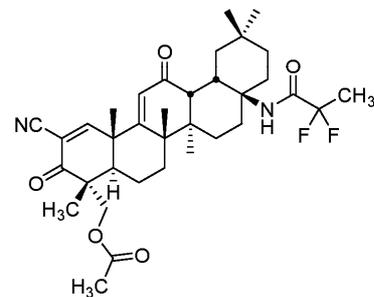
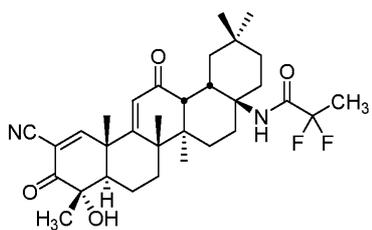
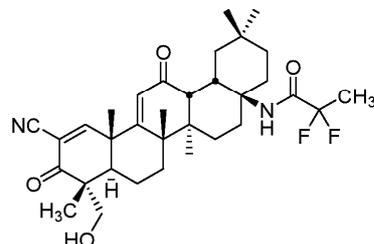
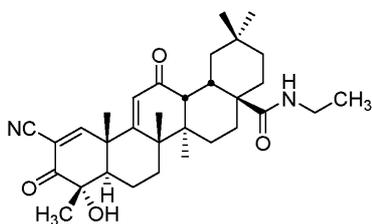
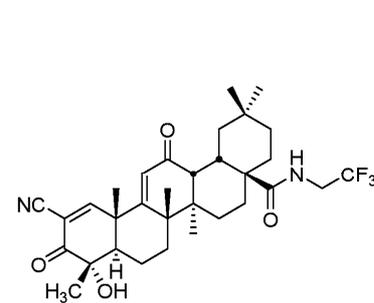
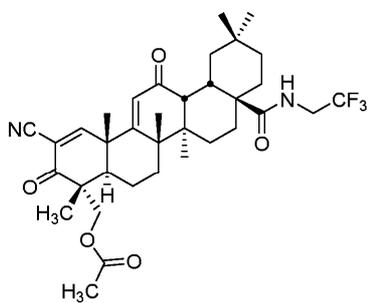
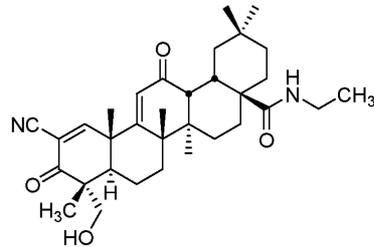
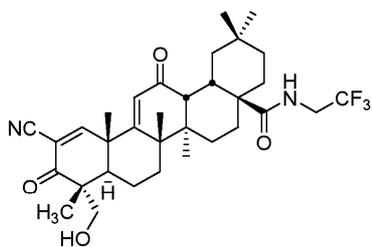
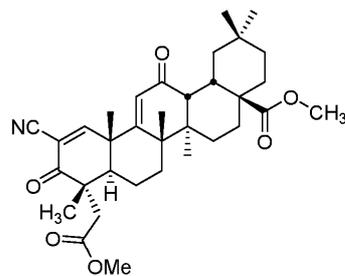
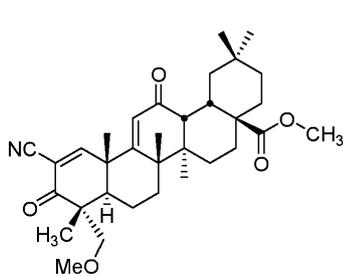
В других вариантах реализации Y представляет собой -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, где R<sub>d</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; R<sub>e</sub> представляет собой гидрокси или amino; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп. В некоторых вариантах реализации R<sub>d</sub> представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>e</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации R<sub>e</sub> представляет собой замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>e</sub> представляет собой 1,1-дифторэтил. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>e</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкокси<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации R<sub>e</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, например, R<sub>e</sub> представляет собой метокси.

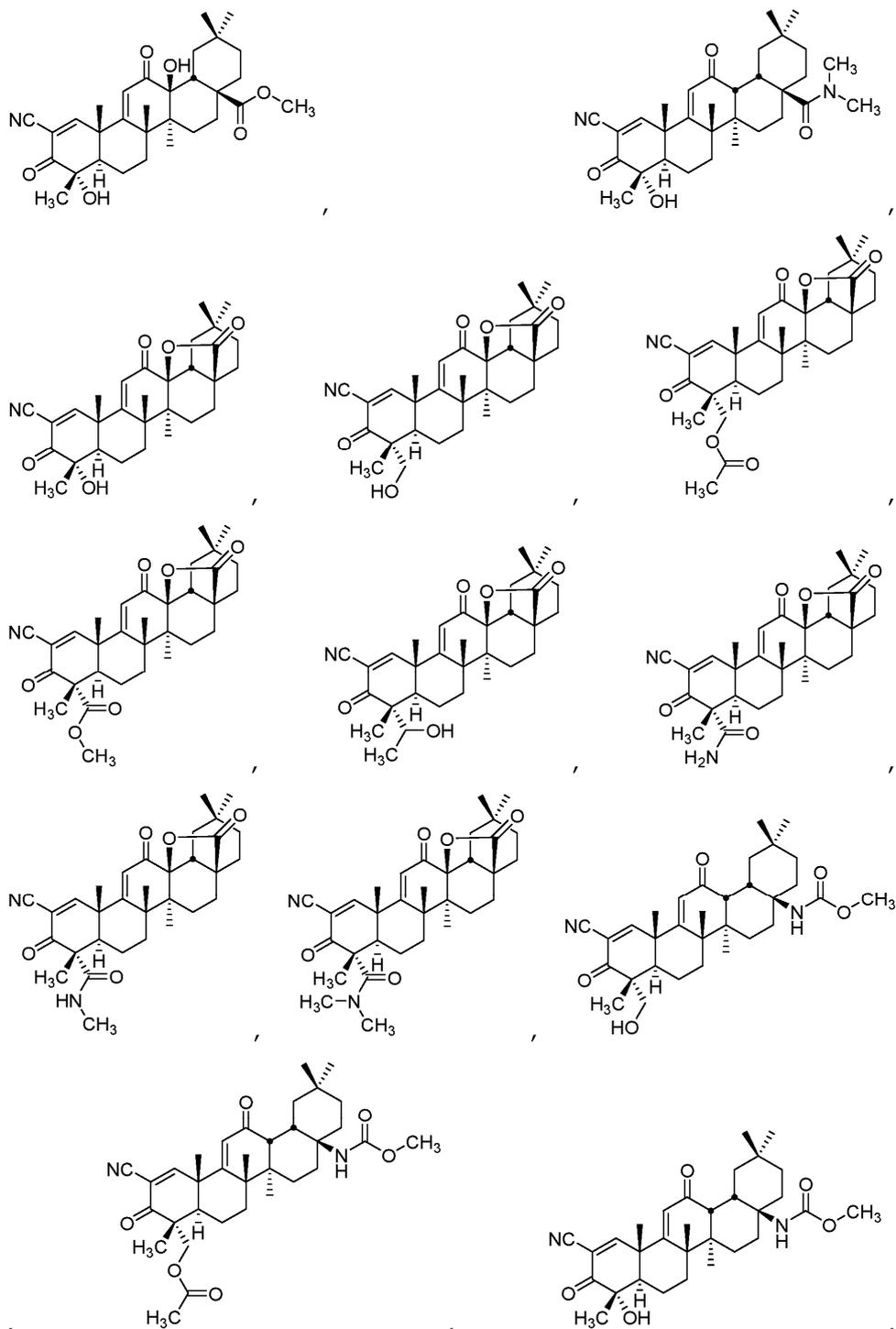
В других вариантах реализации Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>C(O)R<sub>f</sub>, где z равен 0-6; и R<sub>f</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-; где R<sub>7</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>. В некоторых вариантах реализации z равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации z равен 0. В некоторых вариантах реализации R<sub>f</sub> представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>3</sub> представляет собой водород. В других вариантах реализации R<sub>3</sub> представляет собой гидрокси.

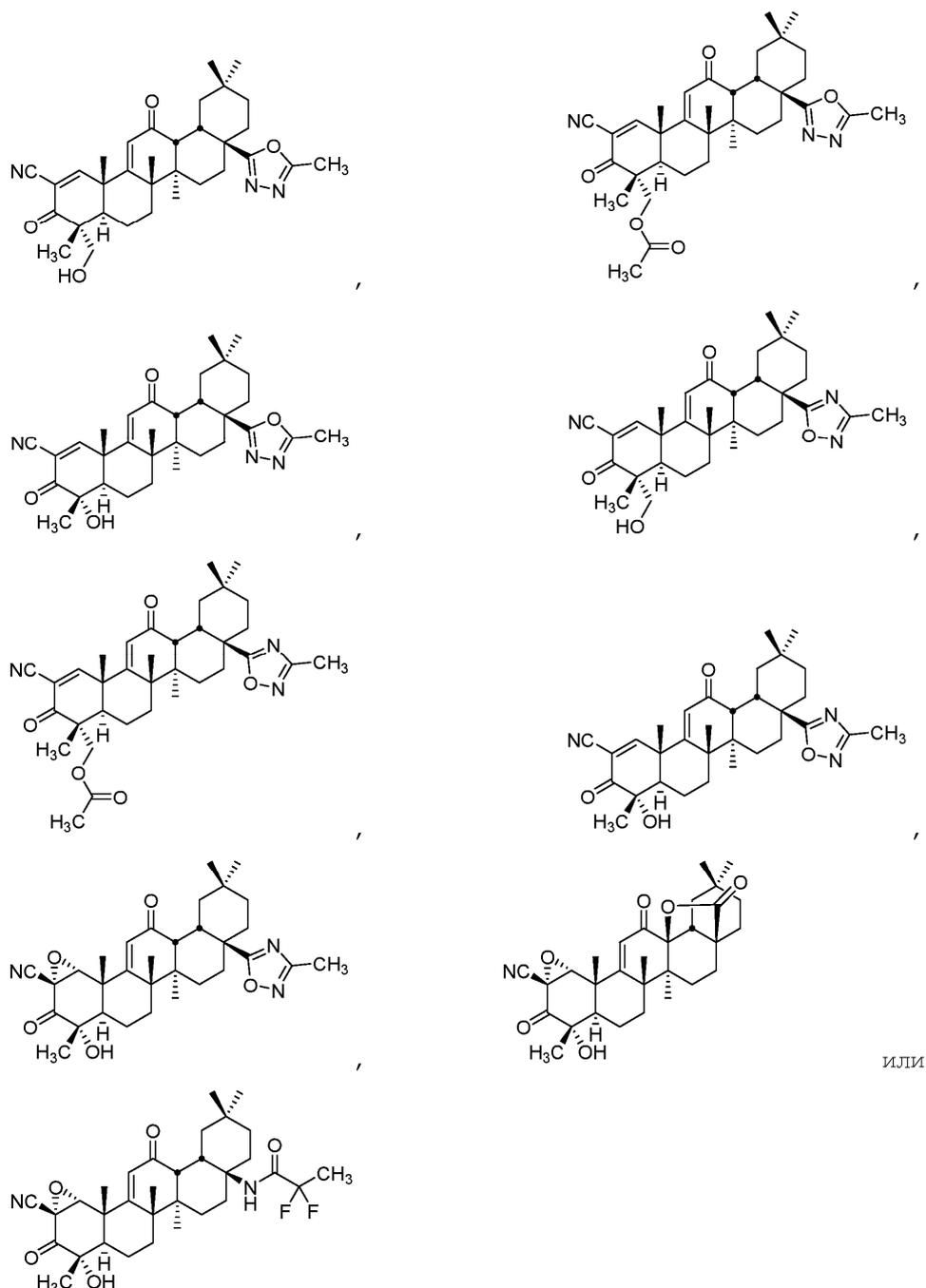
В некоторых вариантах реализации изобретения 4 атом углерода находится в σ-ориентации. В других вариантах реализации изобретения 4 атом углерода находится в ν-ориентации. В некоторых вариантах реализации 4 атом углерода находится в S-конфигурации. В других вариантах реализации 4 атом углерода находится в R-конфигурации. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как





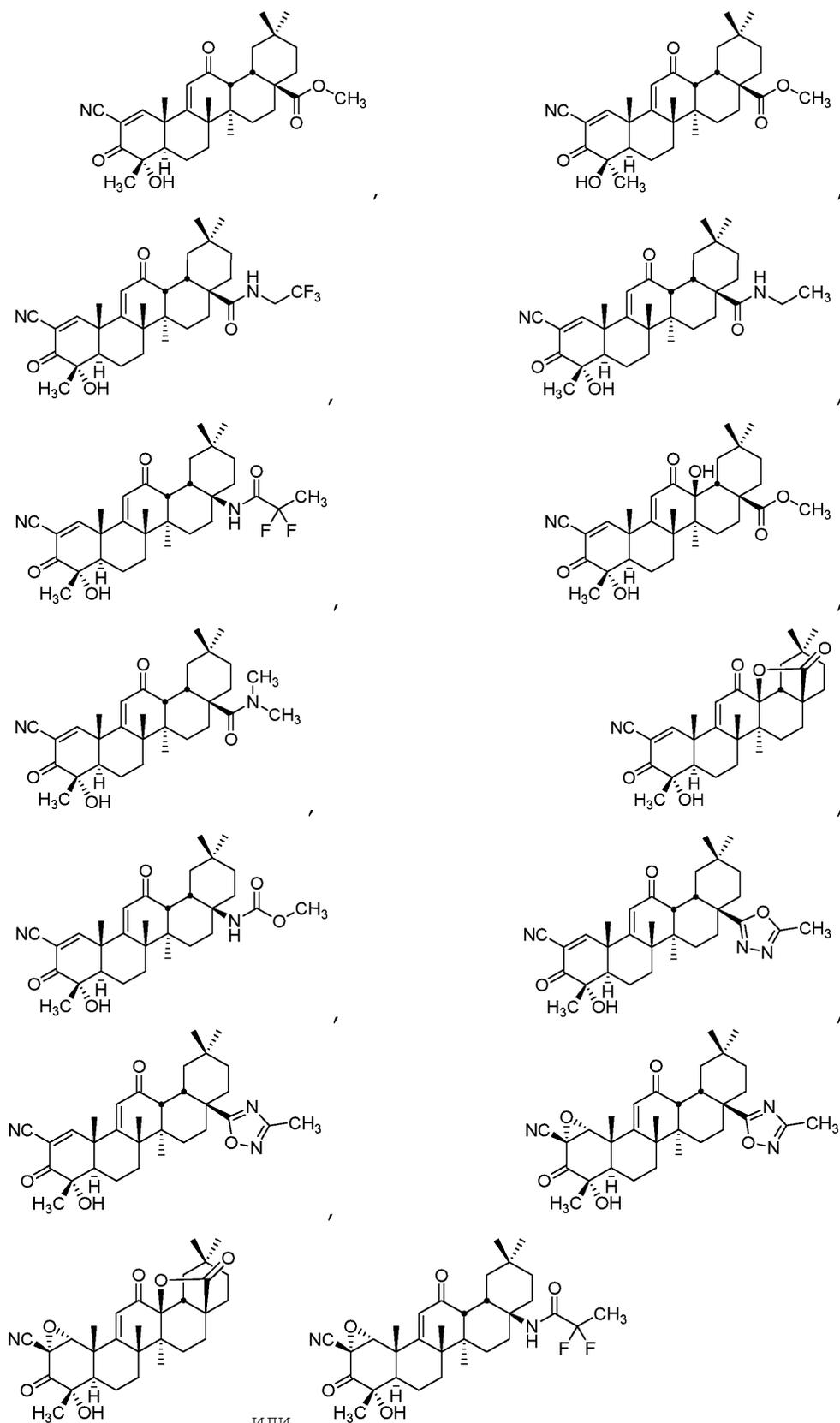






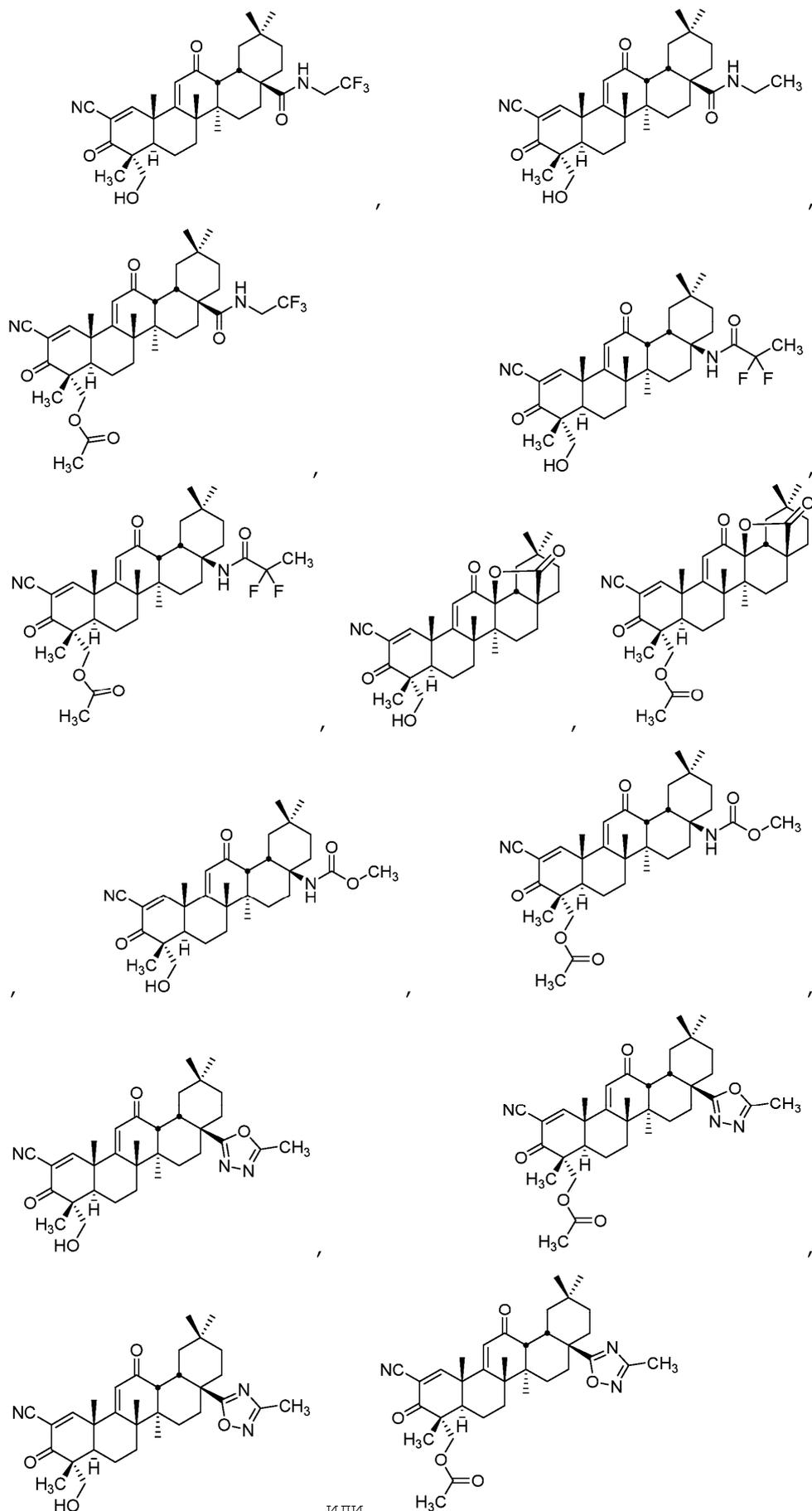
или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



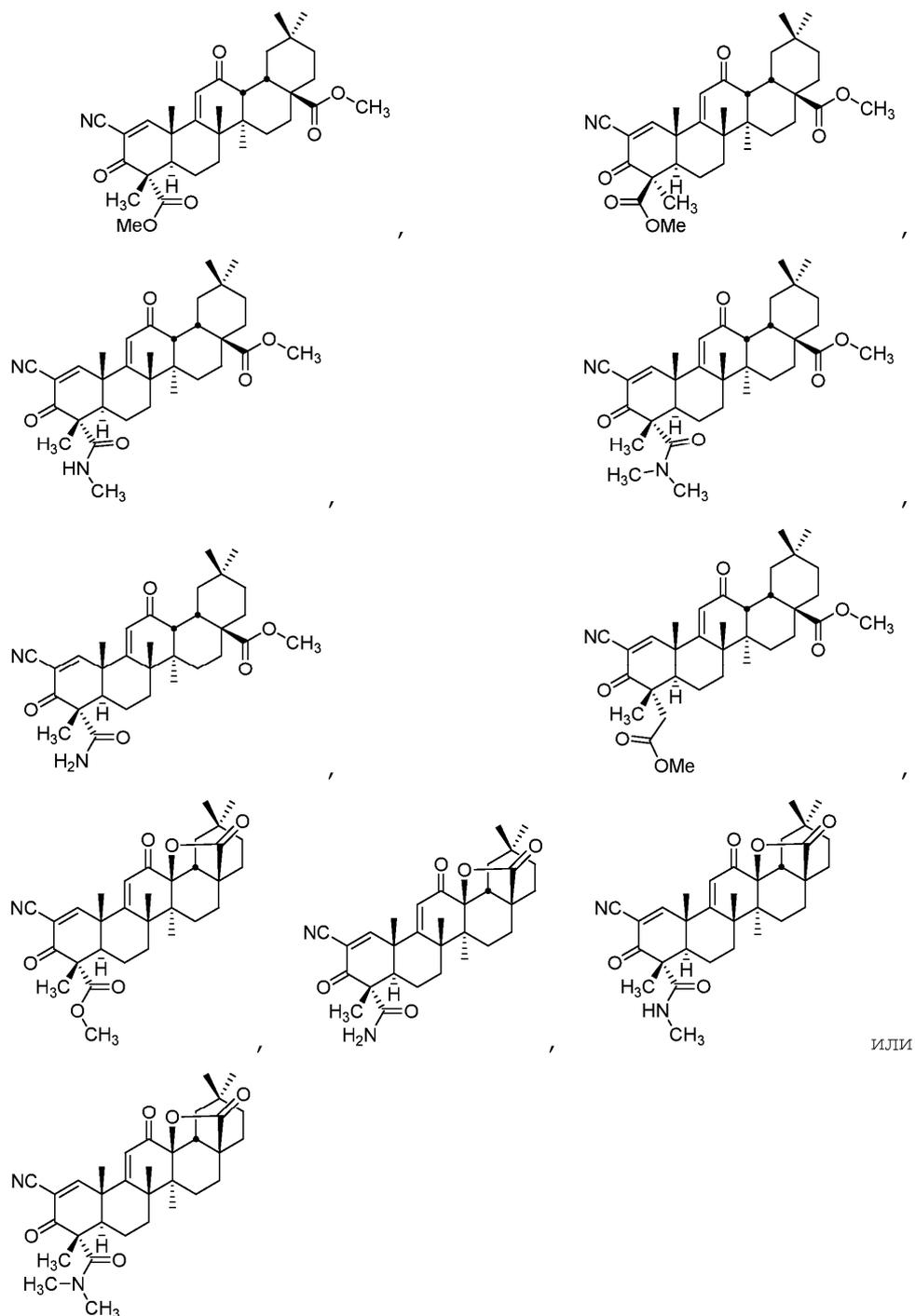
или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как



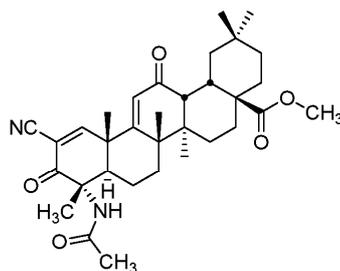
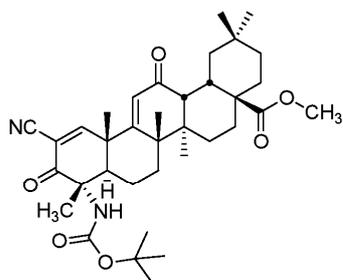
или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как

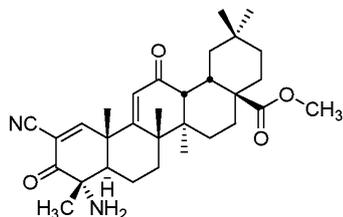


или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как

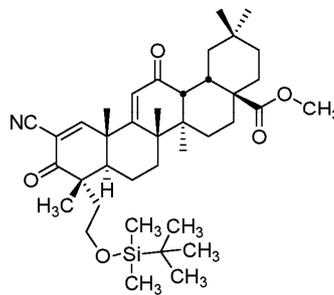
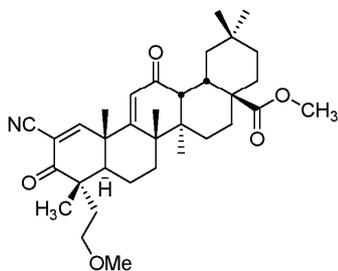
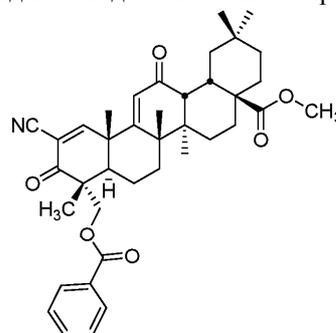
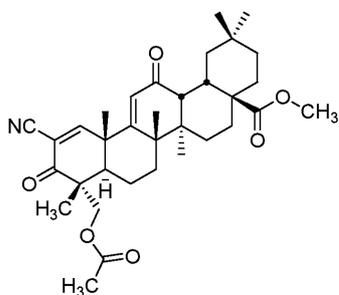


ИЛИ

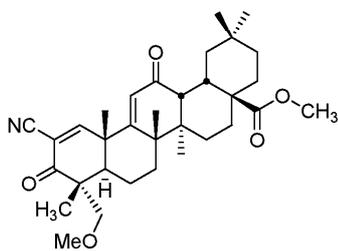


или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В других вариантах реализации изобретения указанные соединения дополнительно определены как

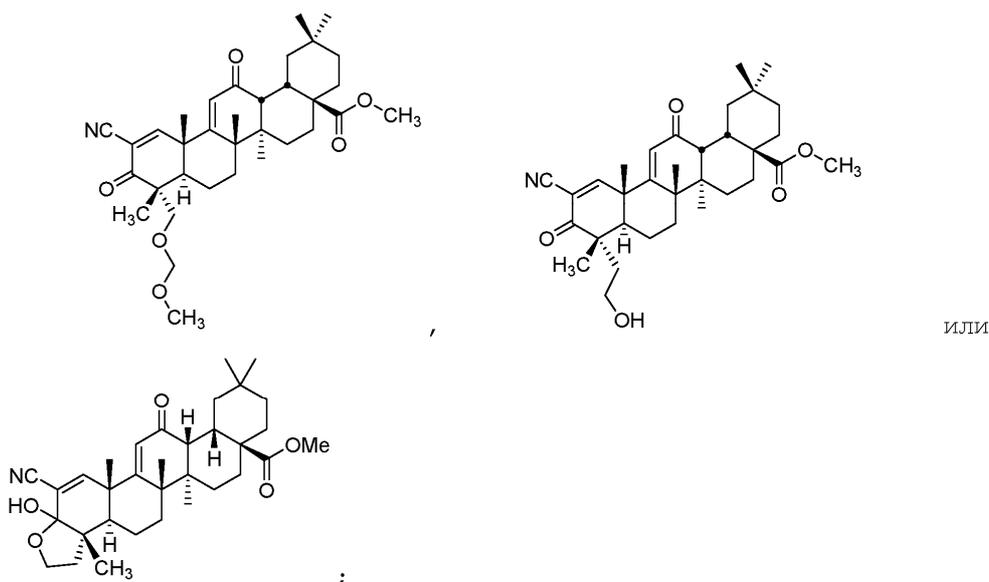


ИЛИ



или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В другом аспекте данного описания предложены соединения формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

В другом аспекте данного описания предложены соединения, дополнительно определенные как

диметил-(4S, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS)-2-циано-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13-диоксо-4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-гексадекагидропицен-4, 8a (3H)-дикарбоксилат;

диметил-(4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS)-2-циано-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13-диоксо-4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-гексадекагидропицен-4, 8a (3H)-дикарбоксилат;

метил-(4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS)-11-циано-9-(дифторметил)-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-4a (2H)-карбоксилат;

метил-(4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS)-11-циано-9-гидрокси-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-4a (2H)-карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-  
гидрокси-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -9-  
(ацетоксиметил) -11-циано-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-  
диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-  
гексадекагидропицен-4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -9-  
(бензоилокси)метил) -11-циано-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-  
диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-  
гексадекагидропицен-4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -9- ( (трет-  
бутоксикарбонил) амино) -11-циано-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-  
10, 14-диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-  
гексадекагидропицен-4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -9-ацетамидо-11-  
циано-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -9-амино-11-циано-  
2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-  
2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-9- (метилкарбамоил) -10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-  
(диметилкарбамоил) -2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-  
2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-9- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -

10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(2-метоксиэтил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-карбамоил-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(метоксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамид;

(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N-этил-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамид;

((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-8a-(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-

3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-  
октадекагидропицен-4-ил) метилацетат;

(4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-гидрокси-  
2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-N-(2, 2, 2-трифторэтил) -  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксамид;

(4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-N-этил-9-  
гидрокси-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксамид;

N-((4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-  
(гидроксиметил) -2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -ил) -2, 2-дифторпропанамид;

N-((4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-гидрокси-  
2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -ил) -2, 2-дифторпропанамид;

((4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -2-циано-8a-(2, 2-  
дифторпропанамидо) -4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13-диоксо-  
3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-  
октадекагидропицен-4-ил) метилацетат;

метил-(4aS, 6aS, 6bR, 8aR, 9S, 12aS, 14aS, 14bR) -11-циано-9, 14a-  
дигидрокси-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

(4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-гидрокси-  
N,N, 2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-октаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксамид;

(4S, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -4-гидрокси-  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3H, 9H-  
12b, 8a-(эпоксиметано) пицен-2-карбонитрил;

(4R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -4- (гидроксиметил) -  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-2-карбонитрил;

((4R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -2-циано-  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-4-ил) метилацетат;

метил- (4S, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -2-циано-  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-4-карбоксилат;

(4R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -4- (S) -1-гидроксиэтил) ·  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-2-карбонитрил;

(4S, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -2-циано-  
4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-4-карбоксамид;

(4S, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -2-циано-  
N, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гептаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-4-карбоксамид;

(4S, 4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bS, 14bS) -2-циано-  
N, N, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-октаметил-3, 13, 16-триоксо-  
4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-тетрадекагидро-3Н, 9Н-  
12b, 8a- (эпоксиметано) пицен-4-карбоксамид;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-  
(гидроксиметил) -2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -ил) карбамат;

((4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -2-циано-8a-  
( (метоксикарбонил) амино) -4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-3, 13-

диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-4-ил) метилацетат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-гидрокси-2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-4a (2H) -ил) карбамат;

(4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -4- (гидроксиметил) -4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

((4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -2-циано-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-4-ил) метилацетат;

(4S, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -4-гидрокси-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -4- (гидроксиметил) -4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

((4R, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -2-циано-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-4-ил) метилацетат;

(4S, 4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS) -4-гидрокси-4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-гексаметил-8a- (3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) -3, 13-диоксо-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(1aR, 3S, 3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 11aS, 11bR, 13bS, 13cR) -3-гидрокси-3, 5a, 5b, 10, 10, 13b-гексаметил-7a- (3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) -2, 12-диоксо-3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-октадекагидропицено [1, 2-b] оксирен-1a (2H) -карбонитрил;

(1aR, 3S, 3aR, 5aR, 5bS, 7aS, 11aR, 11bS, 13bS, 13cR) -3-гидрокси-3, 5a, 5b, 10, 10, 13b-гексаметил-2, 12, 15-триоксо-3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 9, 10, 11, 11a, 12, 13b, 13c-тетрадекагидро-2H, 8H-11b, 7a- (эпоксиметано) пицено [1, 2-b] оксирен-1a (5bH) -карбонитрил;

или  
N- ((1aR, 3S, 3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 11aS, 11bR, 13bS, 13cR) -1a-циано-3-гидрокси-3, 5a, 5b, 10, 10, 13b-гексаметил-2, 12-диоксо-1a, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-октадекагидропицено [1, 2-b] оксирен-7a (2H) -ил) -2, 2-дифторпропанамид.

В другом аспекте данного описания предложены соединения, дополнительно определенные как

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9R, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9-  
( (метоксиметокси) метил) -2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат;

метил- (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 9S, 12aS, 14aR, 14bS) -11-циано-9- (2-  
гидроксиэтил) -2, 2, 6a, 6b, 9, 12a-гексаметил-10, 14-диоксо-  
1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-гексадекагидропицен-  
4a (2H) -карбоксилат; или

метил- (3aS, 3bR, 5aS, 5bR, 7aS, 11aS, 11bR, 13bS) -15-циано-15a-  
гидрокси-3a, 5a, 5b, 10, 10, 13b-гексаметил-12-оксо-  
2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 15a-  
октадекагидропицено [3, 4-b] фуран-7a (3bH) -карбоксилат.

В другом аспекте данного описания предложены фармацевтические композиции для ингибирования IL-17, содержащие

(А) соединение, описанное в данном документе; и

(В) вспомогательное вещество или фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции составлены для введения следующими способами: перорально, интраадипозально, внутриартериально, внутрисуставно, интракраниально, внутрикожно, внутриочагово, внутримышечно, интраназально, интраокулярно, интраперикардиально, интраперитонеально, интраплеврально, интрапростатически, интраректально, интратекально, интратрахеально, интрагуморально, интраумбиликально, интравагинально, внутривенно, интравезикулярно, интравитреально, липосомально, локально, мукозально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, через катетер, посредством орошения, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, ингаляции, инъекции, локальной доставки или через локализованную перфузию.

Другие задачи, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут понятны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, указывающие на конкретные варианты реализации изобретения, представлены лишь для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения станут понятны специалистам в данной области техники из представленного подробного описания. Следует отметить, что приписывание конкретного соединения только лишь к одной конкретной общей формуле не следует толковать как невозможность его принадлежности к другой общей формуле.

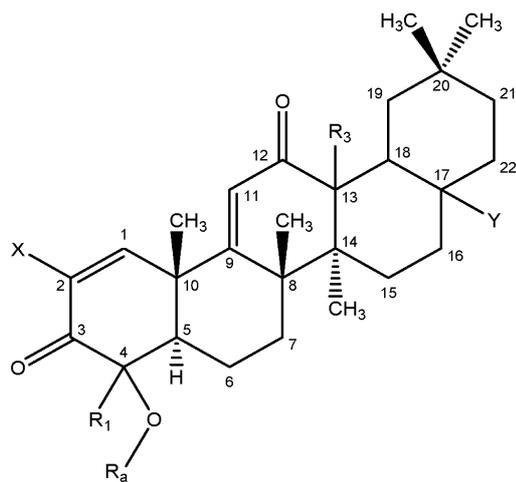
#### **Описание иллюстративных вариантов реализации**

В данном документе описаны новые соединения и композиции, которые могут быть использованы для предупреждения или ингибирования избыточной выработки IL-17, снижения уровней циркулирующего IL-17 и/или предупреждения или лечения широкого ряда заболеваний или расстройств, включая заболевания или расстройства с воспалительными и аутоиммунными компонентами.

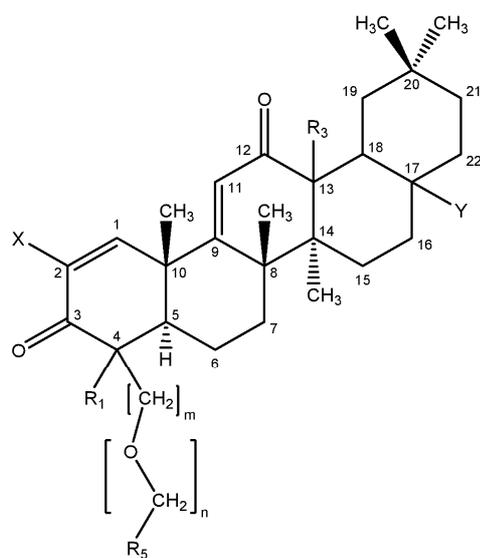
#### **Соединения и способы синтеза**

Соединения, представленные в данном описании, изображены, например, выше в разделе "сущность изобретения" и в представленной ниже формуле изобретения. Они могут быть получены способами, описанными в разделе "примеры". Указанные способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с применением принципов и методик органической химии, используемых специалистами в данной области техники. Такие принципы и методики описаны, например, в публикации March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

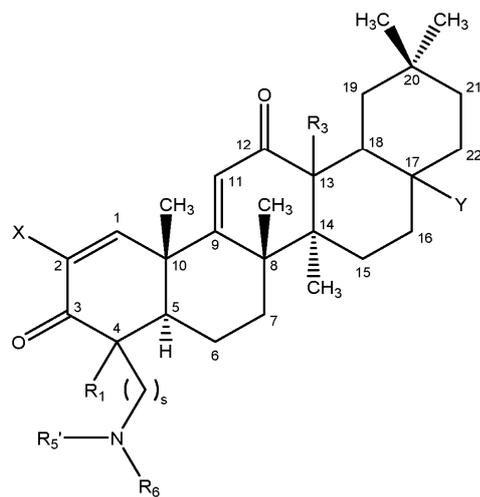
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы



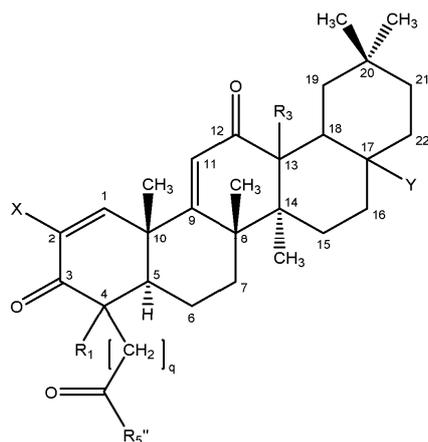
(X),



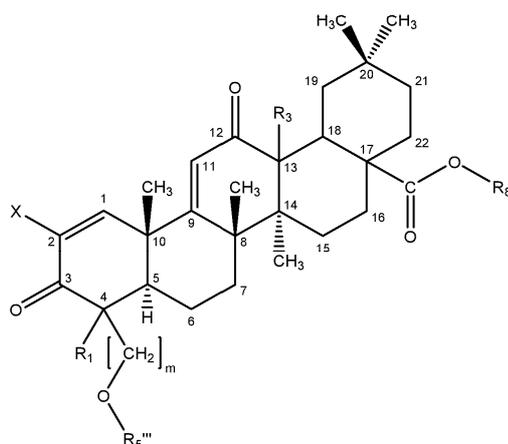
(XI),



(XII),



(XIII) или



(XIV)

где

X представляет собой циано, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, -CF<sub>3</sub> или -C(O)-R<sub>4</sub>; где R<sub>4</sub> представляет собой гидрокси, amino или алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонамино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, гидрокси или алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

R<sub>3</sub> связан с Y, как описано ниже;

R<sub>4</sub> представляет собой водород или алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>5</sub> представляет собой гидрокси или ацил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>5</sub>'' представляет собой водород, amino, гидрокси или меркапто; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилтио<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>5</sub>''' представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

m равен 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

s равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

при условии, что если указанное соединение дополнительно определено формулами I, III и IV, то Y

представляет собой водород, гидроксид, галоген, амино, циано, изоцианат или меркапто;

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤12)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкениламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, аралкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилтио<sub>(C≤8)</sub>, ацилтио<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-алкандиил<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -алкендиил<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub> или замещенную версию любой из указанных групп, где R<sub>b</sub> представляет собой

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкенилокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤8)</sub>, аралкокси<sub>(C≤8)</sub>, гетероарилокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкениламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, аралкиламино<sub>(C≤8)</sub>, гетероариламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-алкил<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-трет-бутил, -OCH<sub>2</sub>-алкилтио<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой

водород, галоген, гидроксид, амино, -NHON или меркапто; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤8)</sub>, аралкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкенилокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤8)</sub>, аралкокси<sub>(C≤8)</sub>, гетероарилокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкоксиамино<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-алкил<sub>(C≤8)</sub>, -NH-амидо<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, где

R<sub>d</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>e</sub> представляет собой водород, гидроксид, амино; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤8)</sub>, аралкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤8)</sub>, аралкокси<sub>(C≤8)</sub>, гетероарилокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним образует -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>f</sub>, где

p равен 0-6; и

R<sub>f</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-; где

R<sub>7</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>; или

если указанное соединение дополнительно определено формулой II, то Y представляет собой водород, гидроксид, галоген, амино, циано, изоцианат или меркапто;

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤12)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкениламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, аралкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилтио<sub>(C≤8)</sub>, ацилтио<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-алкандиил<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -алкендиил<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub> или замещенную версию любой из указанных групп, где R<sub>b</sub> представляет собой

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкенилокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤8)</sub>, аралкокси<sub>(C≤8)</sub>, гетероарилокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, алкениламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, аралкиламино<sub>(C≤8)</sub>, гетероариламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-алкил<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-трет-бутил, -OCH<sub>2</sub>-алкилтио<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой водород, галоген, амино, -NHON или меркапто; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤8)</sub>, аралкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub>, алкилсульфонилламино<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкоксиамино<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-алкил<sub>(C≤8)</sub>, -NH-амидо<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, где

R<sub>d</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>e</sub> представляет собой водород, гидроксид, амино; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, арил<sub>(C≤8)</sub>, аралкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, арилокси<sub>(C≤8)</sub>, аралкокси<sub>(C≤8)</sub>, гетероарилокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, ариламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним образует -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>f</sub>, где

p равен 0-6; и

R<sub>f</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-; где

R<sub>7</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

Соединения согласно данному изобретению могут содержать один или более асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, предусмотрены все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана определенная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах реализации получают отдельный диастереомер. Хиральные центры соединений согласно данному изобретению могут иметь S или R конфигурацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения группа, содержащая гетероатом, у атома углерода 4 в формулах I и X-XIV ориентирована в сторону от наблюдателя, так что указанная группа находится на противоположной стороне кольцевой системы от наблюдателя и на той же стороне кольцевой системы, что и атом водорода у атома углерода 5. Как понятно специалистам в данной области техники, конкретная стереохимическая конфигурация указанного атома углерода зависит от природы конкретных заместителей у R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, и представляет собой либо R, либо S конфигурацию.

Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, имеющие S-конфигурацию у атома углерода 4, демонстрируют сдержанное ингибирование hIL17, демонстрируя сниженную активацию NRF2 и/или сниженное подавление IFN $\gamma$ -индуцированной выработки NO, по сравнению с их соответствующими диастереомерами, имеющими R-конфигурацию у атома углерода 4. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения, демонстрирующие IC<sub>50</sub><100 нМ для ингибирования hIL17, по результатам измерения путем определения концентрации, необходимой для ингибирования с применением анти-IL17 антител с флуоресцентной меткой, например, как описано в примере 2. В некоторых из указанных вариантов реализации IC<sub>50</sub> составляет менее 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ или 50 нМ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения, демонстрирующие EC<sub>2x</sub>>50 нМ для активации NRF2, по результатам измерения путем определения концентрации, необходимой для повышения активности репортера GST ARE-люциферазы в 2 раза в клетках AREc32 по сравнению с клетками, обработанными ДМСО, например, как описано в примере 2. В некоторых из указанных вариантов реализации EC<sub>2x</sub> составляет более 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ или 100 нМ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения, демонстрирующие IC<sub>50</sub>>20 нМ для подавления IFN $\gamma$ -индуцированной выработки NO, по результатам измерения концентрации, необходимой для подавления 50% IFN $\gamma$ -индуцированной выработки оксида азота, нормализованной по жизнеспособности клеток, измеренной с применением реагента WST-1, например, как описано в примере 2. В некоторых из указанных вариантов реализации IC<sub>50</sub> составляет более 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ или 70 нМ.

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

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

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

Соединения согласно данному изобретению также могут существовать в форме пролекарства. Поскольку известно, что пролекарства усиливают многие желательные свойства фармацевтических средств (например, растворимость, биодоступность, технологичность и т.д.), то соединения, используемые в некоторых способах согласно данному изобретению, при необходимости могут быть доставлены в форме

пролекарства. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает пролекарства соединений согласно данному изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, используемых в данном изобретении, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что указанные модификации расщепляются обычными приемами или *in vivo*, до исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в данном документе, в которых гидроксид, амино или карбокси-группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства субъекту расщепляется с образованием гидроксид, амино или карбоновой кислоты соответственно.

Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой солевой формы соединения, представленного в данном документе, не является принципиальным, при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой.

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

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

#### Заболевания, связанные с воспалительным цитокином IL-17

В различных отчетах описано участие воспалительного цитокина IL-17 в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит, воспалительную болезнь кишечника (включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Крона), рассеянный склероз, аутоиммунный нефрит, аутоиммунный увеит, диабет 1 типа и анкилозирующий спондилит. Тип Т-лимфоцитов, известный как клетки Th17, является основным источником IL-17. Существует множество членов семейства IL-17. 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 принципиальным членом семейства является IL-17F. Некоторые данные позволяют предположить, что IL-17F и IL-17A, несмотря на наличие многих общих эффектов, могут оказывать различное действие в некоторых условиях, таких как воспаление легких. Цитокины IL-17 связываются с рецепторами IL-17 (IL-17R), расположенными в мембране некоторых типов клеток. Несмотря на наличие множества подтипов рецептора IL-17, для активности IL-17A и IL-17F необходим комплекс IL-17RA/IL-17RC. IL-17RA обладает необычным свойством передачи сигналов по пути, содержащему адаптерный белок (ACT1), а не по пути Янус-киназы/передатчика сигнала и активатора транскрипции (JAK/STAT), используемому 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 регулируемая внеклеточными сигналами киназа (ERK). Активность IL-17 стимулирует секрецию IL-6 и IL-8 из мезенхимальных клеток и приводит к лихорадке вместе с накоплением нейтрофилов в крови и ткани.

Помимо своей роли в остром воспалении, IL-17 также участвует в хроническом воспалении (Miossec and Kolls, 2012). IL-17 стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММР), что, среди прочих эффектов, может приводить к разрушению хряща в суставах. IL-17 также повышает экспрессию лиганда рецептора активатора NF-κB (RANKL) в остеобластах, что приводит к дифференцировке и активации остеокластов и разрушению кости. В зависимости от клетки-мишени, на которую он воздействует, IL-17 может стимулировать выработку IL-6, IL-8, IL-1, фактора некроза опухоли (TNF), ММР, оксида азота или некоторых других белков, которые участвуют в воспалительных состояниях (например, тканевый фактор CCL20, G-CSF и GM-CSF).

Несмотря на то, что IL-17 играет роль в иммунной реакции на инвазивные патогены, избыточная активность IL-17 участвует в патологиях, связанных с чрезмерной иммунной реакцией на инфекцию. Например, IL-17 участвует в тяжелом нейровоспалении, связанном с инфекцией *Toxoplasma gondii*, и в повышении тяжести очаговых поражений, связанных с инфекцией *Leishmania*. В этих и других случаях IL-17, по-видимому, играет роль в сохранении инфекции, промотировании избыточной воспалительной реакции и подавлении клиренса инфекционного агента (Waite and Skokos, 2012).

Начаты клинические испытания лекарств, направленных на IL-17, для широкого ряда воспалительных состояний, включая псориаз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, увеит, болезнь Бехчета, псориатический артрит, болезнь Крона, ревматическую полимиалгию, синдром сухого глаза, рассеянный склероз, болезнь "трансплантат против хозяина" и астму. Доклинические данные также свидетельствуют об участии IL-17 в патологии диабета 1 типа, а уровни клеток Th17 повышены у пациентов с болезнью Стилла, развившейся у взрослых, которая является другим аутоиммунным заболеванием. Ак-

тивность клеток Th17 участвует в развитии болезни "трансплантат против хозяина" после трансплантации аллогенных стволовых клеток (т.е. костного мозга) (Fujiwara, et al., 2014). С учетом большого объема данных, имеющихся на данный момент, существует вероятность, что терапевтические средства, снижающие экспрессию IL-17 или иным образом снижающие его уровни в кровотоке или тканях-мишенях (например, анти-IL17 моноклональные антитела), могут найти широкое применение при лечении аутоиммунных заболеваний и других воспалительных состояний.

Сверхвыработка IL-17 или повышенное количество клеток Th17 описано в исследованиях пациентов или в животных моделях широкого ряда патологических состояний, включая аутоиммунные заболевания, неврологические расстройства, сердечнососудистые заболевания, рак, психиатрические и нейропсихиатрические расстройства, острые и хронические воспалительные состояния, хронические болевые синдромы, отторжение органов или болезнь "трансплантат против хозяина", или астму и другие аллергические состояния.

Дифференцировка клеток Th17 и их выработка IL-17 в значительной степени регулируются ретиноидным рецептором-сиротой ROR $\gamma$ t, членом семейства ядерных гормональных рецепторов. Экспрессия ROR $\gamma$ t является общей для всех типов клеток Th17 и играет важную роль в их дифференцировке, а также их активности. ROR $\gamma$  также регулирует выработку IL-17 в других типах клеток, включая гамма-дельта-T-клетки, врожденные лимфоидные клетки и индукторные клетки лимфоидной ткани (Bronner et al., 2016). Ингибирование активности ROR $\gamma$ t приводит к снижению экспрессии IL-17, а идентификация низкомолекулярных ингибиторов ROR $\gamma$ t в настоящее время вызывает большой интерес в фармацевтической промышленности.

Соединения и композиции, предложенные в данном документе, могут быть использованы для подавления выработки IL-17 в культурах человеческих T-клеток, подверженных воздействию смеси цитокинов, которые, как известно, вызывают дифференцировку на клетки Th17. В некоторых вариантах реализации также продемонстрирована возможность действия в качестве обратных агонистов ROR $\gamma$ t. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что, например, ROR $\gamma$ t-независимые механизмы способствуют подавлению выработки IL-17. Таким образом, соединения и композиции, предложенные в данном документе, могут быть использованы для ингибирования дифференцировки T-клеток на клетки Th17, а также для ингибирования выработки IL-17 зрелыми клетками Th17. В обоих случаях общим результатом является снижение уровней IL-17. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, могут быть использованы для лечения или предупреждения любого расстройства, описанного в данном разделе.

#### Фармацевтические лекарственные формы и способы введения

Для введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтические лекарственные формы (также упоминаемые как фармацевтические препараты, фармацевтические композиции, фармацевтические продукты, медицинские продукты, лекарства, лекарственные средства или медикаменты) содержат терапевтически эффективное количество соединения согласно данному изобретению, составленное с одним или более вспомогательными веществами и/или носителями лекарств в соответствии с предполагаемым способом введения. В некоторых вариантах реализации соединения согласно данному изобретению составлены так, что их можно использовать для лечения людей и/или ветеринарных пациентов. В некоторых вариантах реализации составление лекарственной формы включает смешивание или объединение одного или более соединений согласно данному изобретению с одним или более из следующих вспомогательных веществ: лактоза, сахароза, порошкообразный крахмал, сложные эфиры целлюлозы и алкановых кислот, сложные алкиловые эфиры целлюлозы, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, соли натрия и кальция с фосфорной и серной кислотами, желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт. В некоторых вариантах реализации, например, для перорального введения, фармацевтическая лекарственная форма может быть таблетирована или инкапсулирована. В некоторых вариантах реализации соединения могут быть растворены или суспендированы в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия и/или различных буферах. Фармацевтические лекарственные формы могут быть подвержены стандартным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать носители лекарств и/или вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, такие как липиды, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин, или нуклеиновые кислоты, и буферы, и т.д.

Фармацевтические лекарственные формы могут быть введены различными способами, например, перорально или посредством инъекции (например, подкожно, внутривенно, интраперитонеально и т.д.). В зависимости от способа введения, соединения согласно данному изобретению могут быть покрыты материалом, защищающим соединение от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для введения активного соединения способом, отличным от парентерального введения, может потребоваться покрытие соединения или совместное введение соединения с определенным материалом для защиты его от инактивации. Например, активное соединение может быть

введено пациенту в подходящем носителе, например, липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевые и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF типа "вода в масле в воде", а также обычные липосомы.

Соединения согласно данному изобретению также могут быть введены парентерально, интраперитонеально, интраспинально или интрацеребрально. Дисперсии могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения указанные препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимых композиций) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, многоатомный спирт (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, посредством использования покрытий, таких как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также при помощи поверхностно-активных веществ. Предотвращение заражения микроорганизмами может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях может быть предпочтительно включить в композицию изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное поглощение инъектируемых композиций может быть осуществлено посредством включения в композиции агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина.

Соединения согласно данному изобретению могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым съедобным носителем. Соединения и другие ингредиенты также могут быть заключены в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессованы в таблетки или введены непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения соединения согласно данному изобретению могут быть смешаны со вспомогательными веществами и использованы в форме таблеток для проглатывания, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких фармацевтических лекарственных формах является таким, что в результате получают подходящую дозу.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтическое соединение также может быть нанесено локально на кожу, глаз или слизистую оболочку. Альтернативно, при необходимости локальной доставки в легкие терапевтическое соединение может быть введено посредством ингаляции в сухой порошковой или аэрозольной лекарственной форме.

В некоторых вариантах реализации может быть преимущественным составление парентеральных композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и единообразия доз. Единичная лекарственная форма в данном контексте относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в комбинации с требуемым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах реализации характеристики единичных лекарственных форм согласно данному изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного ожидаемого терапевтического эффекта, а также от (б) ограничений, существующих в области составления композиций, таких как терапевтическое соединение для лечения выбранного патологического состояния у пациента. В некоторых вариантах реализации активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения состояния, связанного с определенным патологическим состоянием пациента. Например, эффективность соединения можно оценить в животной модельной системе, которая может быть предикативной для эффективности при лечении заболевания у человека или другого животного.

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

$$(a) \text{ HED (мг/кг)} = \text{животная доза (мг/кг)} \times (\text{животный } K_m / \text{человеческий } K_m)$$

Использование для пересчета факторов  $K_m$ , которые основаны на площади поверхности тела (BSA), а не только на массе тела, обеспечивает получение более точных значений HED. Значения  $K_m$  для людей и различных животных общеизвестны. Например,  $K_m$  для среднего человека массой 60 кг (с BSA 1,6 м<sup>2</sup>) составляет 37, а для ребенка массой 20 кг (BSA 0,8 м<sup>2</sup>)  $K_m$  составляет 25.  $K_m$  для некоторых релевантных животных моделей также хорошо известны, в том числе:  $K_m$  для мышей 3 (при массе 0,02 кг и BSA 0,007);  $K_m$  для хомяка 5 (при массе 0,08 кг и BSA 0,02);  $K_m$  для крыс 6 (при массе 0,15 кг и BSA 0,025) и  $K_m$  для обезьян 12 (при массе 3 кг и BSA 0,24).

Точное количество терапевтической композиции зависит от решения лечащего врача и является ин-

дивидуальным для каждого пациента. Тем не менее, расчетная доза НED дает общее руководство. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, способ введения, предполагаемую цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Фактический объем дозы соединения согласно данному изобретению или композиции, содержащей соединение согласно данному изобретению, которую вводят субъекту, может быть определен физическими и физиологическими факторами, такими как тип животного, проходящего лечение, возраст, пол, масса тела, тяжесть патологического состояния, тип заболевания, подлежащего лечению, предшествующие и параллельные терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта и способ введения. Указанные факторы могут быть определены опытным специалистом. Практикующий специалист, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и подходящую дозу(ы) для отдельного субъекта. В случае каких-либо осложнений доза может быть подобрана конкретным врачом.

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество обычно варьируется от около 0,001 до около 1000 мг/кг, от около 0,01 до около 750 мг/кг, от около 100 до около 500 мг/кг, от около 1 до около 250 мг/кг, от около 10 до около 150 мг/кг в одной или более дозах, введенных ежедневно, в течение одного или нескольких дней (в зависимости от курса схемы введения и факторов, рассмотренных выше). Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 до 10000 мг в сутки, от 100 до 10000 мг в сутки, от 500 до 10000 мг в сутки и от 500 до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах реализации указанное количество составляет менее 10000 мг в сутки, в диапазоне от 750 до 9000 мг в сутки.

В некоторых вариантах реализации количество активного соединения в фармацевтической лекарственной форме составляет от около 2 до около 75 мас.%. В некоторых из указанных вариантов реализации количество составляет от около 25 до 60 мас.%.

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

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

#### Комбинированная терапия

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

Неограничивающие примеры такой комбинированной терапии включают комбинацию одного или более соединений согласно данному изобретению с другим противовоспалительным агентом, химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, антидепрессантом, антипсихотическим агентом, противосудорожным агентом, нормотимиком, противомикробным агентом, антигипертензивным агентом, агентом для понижения холестерина или другим модулятором липидов в крови, агентом для ускорения потери массы, антитромботическим агентом, агентом для лечения или предупреждения сердечнососудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт, антидиабетическим агентом, агентом для уменьшения отторжения трансплантата или болезни "трансплантат против хозяина", противоревматическим агентом, обезболивающим агентом, антиастматическим агентом или другим средством лечения респираторных заболеваний, или с агентом для лечения или предупреждения кожных расстройств. Соединения согласно данному изобретению могут быть комбинированы с агентами, предназначенными для улучшения иммунной реакции пациента на рак, включая (но не ограничиваясь ими), противораковые вакцины. См. Lu et al. (2011), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

## Определения

При использовании в контексте химической группы: "водород" означает -H; "гидрокси" означает -OH; "оксо" означает =O; "карбонил" означает -C(=O)-; "карбокси" означает -C(=O)OH (также при записи в виде -COOH или -CO<sub>2</sub>H); "галоген" независимо означает -F, -Cl, -Br или -I; "амино" означает -NH<sub>2</sub>; "гидроксиамино" означает -NHOH; "нитро" означает -NO<sub>2</sub>; "имино" означает =NH; "циано" означает -CN; "изоцианат" означает -N=C=O; "азидо" означает -N<sub>3</sub>; в одновалентном контексте "фосфат" означает -OP(O)(OH)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub>-; "гидроксисульфонил" означает -S(O)<sub>2</sub>OH; "сульфонамид" означает -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и "сульфинил" означает -S(O)-.

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

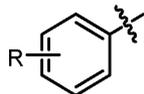
"Эпоксицированная двойная связь" представляет собой группу: .

Символ "----" представляет собой необязательную связь, то есть либо отсутствие связи, либо одинарную связь. Символ "====" представляет собой одинарную связь или двойную связь. Символ "====" также может быть использован для обозначения эпоксицированной двойной связи. Так, например, фор-

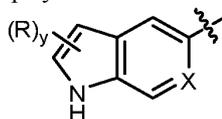
мула  включает , , ,  и .

Понятно также, что ни один из таких кольцевых атомов не образует часть более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи "-", соединяющий один или два стереогенных атома, не означает какую-либо предпочтительную стереохимию. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ "", изображенный перпендикулярно через связь (например,  для метила), означает точку присоединения указанной группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно обозначена таким образом только для более крупных групп для облегчения однозначного определения читателем точки присоединения. Символ "" означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к утолщенному концу клина, находится "над страницей". Символ "" означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к утолщенному концу клина, находится "под страницей". Символ "" означает одинарную связь, в которой геометрия вокруг двойной связи (например, E или Z) является неопределенной. Таким образом, предусмотрены оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность атома в структуре, изображенной в настоящей заявке, в явном виде представляет собой атом водорода, связанный с данным атомом. Жирная точка у атома углерода означает, что атом водорода, присоединенный к этому атому углерода, ориентирован над плоскостью страницы.

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



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



то R может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если специально не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (например, водород, присоединенный к азоту в представленной выше формуле), предполагаемые атомы водорода (например, водород в представленной выше формуле, который не показан, но понятно, что присутствует), атомы водорода, указанные в явном виде, а также необязательные атомы водорода, присутствие которых зависит от особенностей кольцевого атома (например, атом водорода, присоединенный к группе X, если X представляет собой -CH-), при условии образования стабильной структуры. В изображенном примере R может находиться в 5-членном или 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В представленной выше формуле индекс "y" сразу после группы "R", заключенный в скобки, обозначает числовую переменную. Если специально не указано иное, указанная переменная может быть равна 0, 1, 2 или любому целому числу более 2, и ограничена лишь максимальным количеством заменяемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

Для химических групп и классов соединений количество атомов углерода в группе или классе ука-

зано следующим образом: "C<sub>n</sub>" определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. "C<sub>≤n</sub>" определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может присутствовать в группе/классе, при этом минимальное количество является минимально возможным для рассматриваемой группы/класса, например, понятно, что минимальное количество атомов углерода в группе "алкенил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>" или классе "алкен<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>" равно двум. Для сравнения, "алкокси<sub>(C<sub>≤10</sub>)</sub>" обозначает алкокси-группы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. "C<sub>n-n'</sub>" определяет минимальное (n) и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Таким образом, "алкил<sub>(C<sub>2-10</sub>)</sub>" определяет алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода. Указанные показатели количества атомов углерода могут быть расположены до или после химических групп или классов, если они модифицируют их, или они могут быть или не быть включены в скобки, без выражения какого-либо изменения их значения. Так, термины "C5 олефин", "C5-олефин", "олефин<sub>(C<sub>5</sub>)</sub>" и "олефин<sub>C<sub>5</sub></sub>" являются синонимами.

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

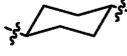
Термин "алифатический", используемый без модификатора "замещенный", означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, является ациклической или циклической, но неароматической углеводородной группой или соединением. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут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

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

Термин "алкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкильных групп представляют собой группы -CH<sub>3</sub> (Me), -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Et), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (n Pr или пропил), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (i Pr, <sup>1</sup>Pr или изопропил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (n Bu), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (втор-бутил), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (изобутил), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (трет-бутил, t бутил, t Bu или <sup>t</sup>Bu) и -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (неопентил). Термин "алкенил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной алифатической группе, содержащей один или два насыщенных атома углерода в качестве точки(ек) присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкенильных групп представляют собой -CH<sub>2</sub>- (метилен), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Термин "алкилиден", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной группе =CRR', в которой R и R' независимо представляют собой водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают: =CH<sub>2</sub>, =CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) и =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. "Алкан" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. Термин "галогеналкил" представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена до галогена (т.е. -F, -Cl, -Br или -I), так что другие атомы, помимо углерода, водорода и галогена, отсутствуют. Группа -CH<sub>2</sub>Cl представляет собой неограничивающий пример галогеналкила. Термин "фторалкил" представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором замена атома водорода ограничена до фтора, так что другие атомы, помимо углерода, водорода и фтора, отсутствуют. Группы -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин "циклоалкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной

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

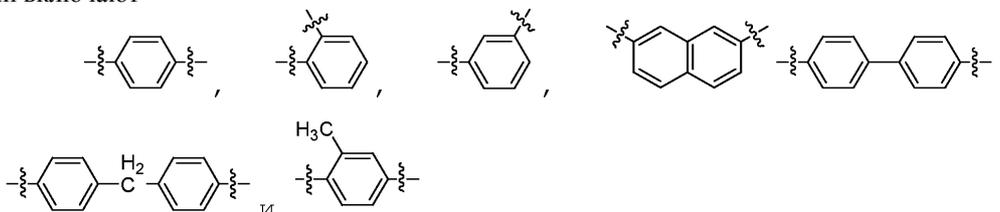
отличных от углерода и водорода. Группа  представляет собой неограничивающий пример циклоалкандиильной группы. "Циклоалкал" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой циклоалкил, и определение данного термина представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ .

Термин "алкенил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  (винил),  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (аллил),  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  и  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ . Термин "алкенидиил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. Группы  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  представляют собой неограничивающие примеры алкенидильных групп. Следует отметить, что хотя алкенидильная группа является алифатической, не исключено, что при ее присоединении с обоих концов указанная группа образует часть ароматической структуры. Термины "алкен" и "олефин" являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкенил, и определение данного термина представлено выше. Аналогично, термины "концевой алкен" и " $\sigma$ -олефин" являются синонимами и относятся к алкenu, имеющему только одну двойную углерод-углеродную связь, причем указанная связь является частью винилового группы на конце молекулы. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . Группы  $-\text{CH}=\text{CHF}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCl}$  и  $-\text{CH}=\text{CHBr}$  представляют собой неограничивающие примеры замещенных алкенильных групп.

Термин "алкинил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, к линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и не содержащей других атомов, помимо углерода и водорода. В данном контексте термин "алкинил" не исключает присутствие одной или более неароматических двойных углерод-углеродных связей. Группы  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$  являются неограничивающими примерами алкинильных групп. "Алкин" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой алкинил. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ .

Термин "арил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная группа не имеет в составе других атомов, помимо углерода и водорода. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$  (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, полученную из бифенила. Термин "арендиил", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, и указанные атомы углерода образуют часть одной или более

шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная одновалентная группа не имеет в составе других атомов, помимо углерода и водорода. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных, арильных или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. Не конденсированные кольца могут быть связаны посредством одного или более из следующих: ковалентная связь, алкандиильные или алкендиильные группы (насколько допускает ограничение количества атомов углерода). Неограничивающие примеры арендиильных групп включают



"Арен" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой арил, и определение данного термина представлено выше. Бензол и толуол представляют собой неограничивающие примеры аренов. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

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

Неограничивающие примеры представляют собой: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил. При использовании термина "аралкил" с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода алкандиильной и/или арильной группы независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Неограничивающие примеры замещенных аралкилов представляют собой: (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенилэтил-1-ил.

Термин "гетероарил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероарильная группа не содержит в составе других атомов, помимо углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных, арильных и/или аралкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к ароматическому кольцу или ароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин "N гетероарил" относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. "Гетероарен" относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин представляют собой неограничивающие примеры гетероаренов. При использовании указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Термин "гетероциклоалкил", используемый без модификатора "замещенный", относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и при этом гетероциклоалкильная группа не содержит в составе других атомов, помимо углерода, водорода, азота, кислорода и серы. При наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение количества атомов углерода), присоединенных к кольцу или кольцевой системе. Кроме того, указанный термин не исключает наличия одной или более двойных связей в кольце или кольцевой системе, при условии, что полученная

группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиюфуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин "N гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. N пирролидинил является примером такой группы. При использовании указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Термин "ацил", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, аралкил или гетероарил, и определение указанных терминов представлено выше. Неограничивающими примерами ацильных групп являются -CHO, -C(O)CH<sub>3</sub> (ацетил, Ac), -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)(имидазол). "Тиоацил" определен аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода в группе -C(O)R заменен на атом серы, -C(S)R. Термин "альдегид" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на группу -CHO. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода (включая атом водорода, напрямую присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, при их наличии), независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Группы -C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H (карбоксил), -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (метилкарбоксил), -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> (карбамоил) и -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> представляют собой неограничивающие примеры замещенных ацильных групп.

Термин "алкокси", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -OR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающие примеры включают -OCH<sub>3</sub> (метокси), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (этокси), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (изопропокси), -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (трет-бутокси), -OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -О-циклопентил и -О-циклогексил. Термины "циклоалкокси", "алкенилокси", "алкинилокси", "арилокси", "аралкокси", "гетероарилокси", "гетероциклоалкокси" и "ацилокси", используемые с модификатором "замещенный", относятся к группам, определенным как -OR, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил, соответственно. Термины "алкилтио" и "ацилтио", используемые без модификатора "замещенный", относятся к группе -SR, в которой R представляет собой алкил и ацил, соответственно. Термин "спирт" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на гидрокси-группу. Термин "простой эфир" соответствует алкану, как описано выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на алкокси-группу. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Термин "алкиламино", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NHR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающие примеры включают: -NHCH<sub>3</sub> и -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Термин "диалкиламино", используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NRR', в которой R и R' могут быть одинаковыми или различными алкильными группами, или R и R' вместе могут представлять собой алкандиил. Неограничивающие примеры диалкиламино-групп включают: -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Термины "циклоалкиламино", "алкениламино", "алкиниламино", "ариламино", "аралкиламино", "гетероариламино", "гетероциклоалкиламино", "алкоксиамино" и "алкилсульфониламино", используемые с модификатором "замещенный", относятся к группам, определенным как -NHR, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкокси и алкилсульфонил, соответственно. Неограничивающим примером ариламино-группы является -NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Термин "амидо" (ациламино), используемый без модификатора "замещенный", относится к группе -NHR, в которой R представляет собой ацил, и определение данного термина представлено выше. Неограничивающим примером амидогруппы является -NHC(O)CH<sub>3</sub>. Термин "алкилимино", используемый без модификатора "замещенный", относится к двухвалентной группе =NR, в которой R представляет собой алкил, и определение данного термина представлено выше. При использовании любого из указанных терминов с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода, присоединенных к атому углерода, независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Группы -NHC(O)OCH<sub>3</sub> и -NHC(O)NHCH<sub>3</sub> представляют собой неограничивающие примеры замещенных амидо-групп.

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

мере один" и "один или более одного".

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

Термин "ацеталь" использован для описания карбонильной группы, которая прореагировала с двумя гидроксид- или дигидроксид-содержащими соединениями с образованием простого диэфира или гемминального диола структуры  $R_2C(OR')_2$ , полученного из карбонильной группы структуры:  $R_2C(O)$ , где ни один R' не является водородом, и оба R' могут быть одинаковыми, различными или могут вместе образовывать кольцо. "Смешанный ацеталь" представляет собой ацеталь, в котором оба R' различны. "Ацеталь" может быть использован для описания карбонильной группы, которая является альдегидом, в котором одна или обе группы R являются атомами водорода, или кетоном, в котором ни одна из групп R не является атомом водорода. "Кеталь" представляет собой подгруппу "ацетала", в котором карбонильная группа является кетоном. Термин "полуацеталь" использован для описания карбонильной группы, которая прореагировала с одним гидроксид-содержащим соединением с образованием простого моноэфира или гемминального диола, образуя группу структуры:  $R_2C(OH)OR'$ , где R' не является водородом. "Полуацеталь" может быть использован для описания карбонильной группы, которая является альдегидом, в котором одна или обе группы R являются атомами водорода, или кетоном, в котором ни одна из групп R не является атомом водорода. Аналогично "кеталю", "полукеталь" представляет собой подгруппу "полуацетала", в котором карбонильная группа является кетоном.

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

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

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

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

В данном контексте термин "нормальный" или "нормальность" относится к концентрации раствора, в которой молярная концентрация разделена на фактор эквивалентности. Фактор эквивалентности представляет собой количество ионов, которые образуются из соединения при его диссоциации в растворе. Для такого раствора, как HCl, раствор имеет концентрацию 1н. протонов и концентрацию 1н. хлорид-ионов, а раствор CaCl<sub>2</sub> имеет концентрацию 1н. ионов кальция и 2н. хлорид-ионов.

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

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

"Фармацевтически приемлемые соли" означает соли соединений согласно данному изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми, как описано выше, и которые обладают требуемой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этандинсульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфоновая ки-

слота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, муконовая кислота, о-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, щавелевая кислота, п-хлорбензолсульфоновая кислота, фенил-замещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, третбутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают также соли присоединения оснований, которые могут быть получены, если присутствующие кислотные протоны могут взаимодействовать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, трометамин, N метилглюкамин и т.п. Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли согласно данному изобретению, не является принципиальным, при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения представлены в книге Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

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

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

"Стереизомер" или "оптический изомер" представляет собой изомер данного соединения, в котором те же атомы связаны с теми же другими атомами, но в котором конфигурация указанных атомов в трехмерном пространстве отличается. "Энантиомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальными отражениями друг друга, как правая и левая рука. "Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентром или стереогенным центром, который представляет собой любую точку, но не обязательно атом, в молекуле, несущую группы, так что взаимная замена любых двух групп приводит к образованию стереоизомера. В органических соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя стереоцентрами в органических и неорганических соединениях могут быть и другие атомы. Молекула может иметь несколько стереоцентров, образуя множество стереоизомеров. В соединениях стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим атомом углерода), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не превышает  $2^n$ , где n представляет собой количество тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией зачастую имеют меньше, чем максимально возможное количество стереоизомеров. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью. В альтернативном варианте, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащенной, так что один энантиомер присутствует в количестве более 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть разделены или выделены с применением методик, известных в данной области техники. Предусмотрено, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которой стереохимия не определена, указанный стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в R форме, S форме или в виде смеси R и S форм, включая рацемические и нерацемические смеси. В данном контексте выражение "по существу не содержит других стереоизомеров" означает, что композиция содержит  $\leq 15\%$ , более предпочтительно  $\leq 10\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 5\%$ , или наиболее предпочтительно  $\leq 1\%$  другого стереоизомера(ов).

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

В данном контексте использованы следующие сокращения: NO, оксид азота; iNOS, индуцибельная

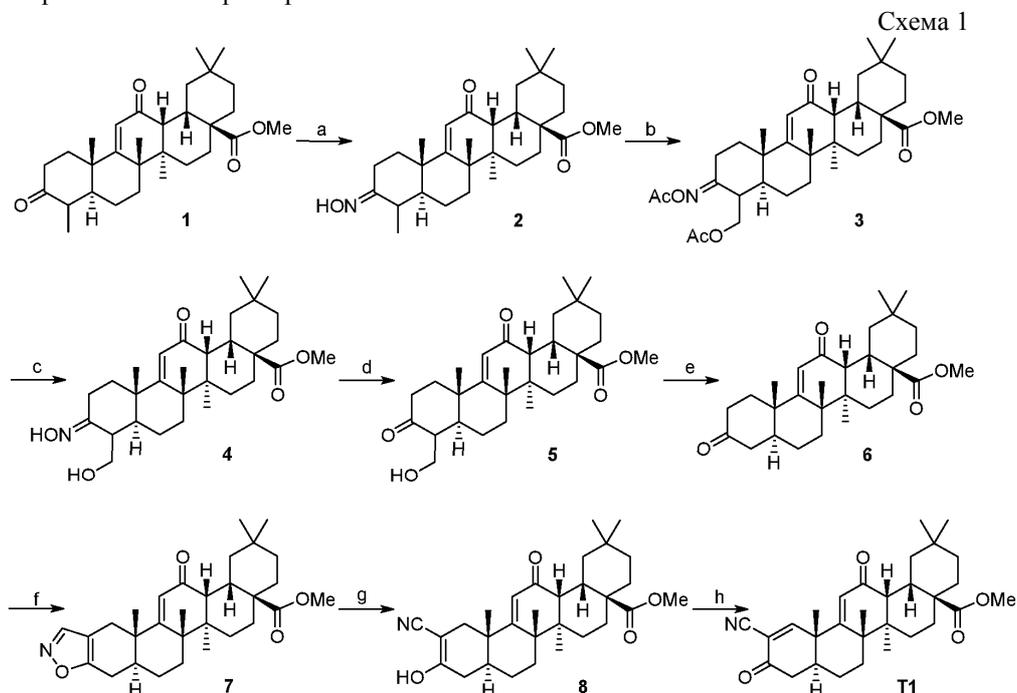
синтаза оксида азота; COX-2, циклооксигеназа-2; FBS, эмбриональная бычья сыворотка; IFN $\gamma$  или IFN- $\gamma$ , интерферон- $\gamma$ ; TNF $\alpha$  или TNF- $\alpha$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , интерлейкин-1 $\beta$ ; IL17 или IL-17, интерлейкин17; HO-1, индуцибельная гемоксигеназа; Me, метил; Bn, бензил; Et, этил; Ph, фенил; Ac, ацетил; Bz, бензоил; Ts, тозил; Boc, трет-бутилоксикарбонил; колич., количественный; водн., водный; мас./мас., масса по массе; °C, градусы Цельсия, н., нормальный или нормальность; ч или ч., часы; комн. т-ра, комнатная температура; ТСХ, тонкослойная хроматография; ДМСО, диметилсульфоксид; EtOAc, этилацетат; ДМФА, N,N-диметилформамид; DMA, диметилацетамид; MeCN, ацетонитрил; МТБЭ, метил-трет-бутиловый эфир; Et<sub>2</sub>O, диэтиловый эфир; ТГФ, тетрагидрофуран; MeOH, метанол, EtOH, этанол; iPrOH, изопропанол; Pd/C, палладий на углероде; Py, пиридин; DIPEA, диизопропилэтиламин; DMAP, диметиламинопиридин; mCPBA, м-хлорпероксибензойная кислота; MOMCl, метоксиметилхлорид; TBSCl, трет-бутилдиметилсилилхлорид; SEMCl, 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид; DMP, периодинан Десс-Мартина; T<sub>3</sub>P®, пропилфосфоновый ангидрид; DPPA, дифенилфосфорилизид; PPTS, п-толуолсульфонат пиридиния; DDQ, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; DAST, трифторид диэтиламиносеры; TMSCHN<sub>2</sub>, триметилсилилдиазометан; DBDMH, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин.

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

### Примеры

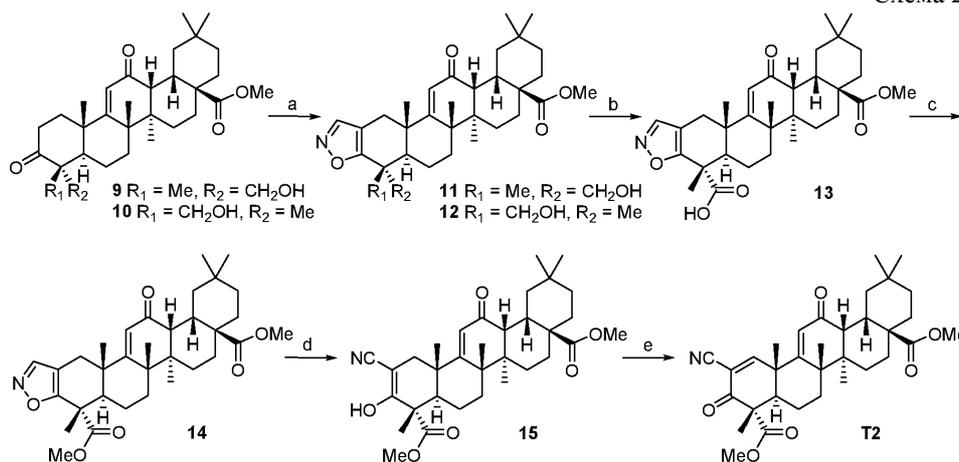
Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что способы, описанные в следующих примерах, демонстрируют технологии, которые, как было обнаружено автором настоящего изобретения, хорошо работают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

Пример 1. Синтез и характеристика.



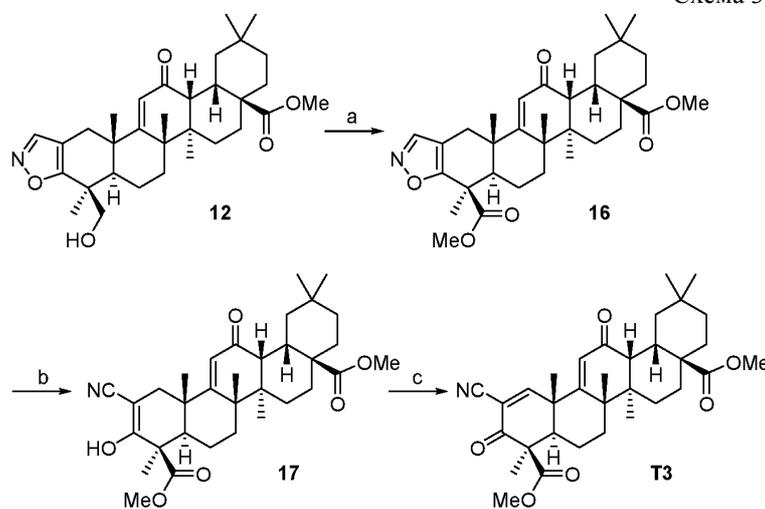
Реагенты и условия: а) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, 60°C; б) AcOH, Ac<sub>2</sub>O; PhI(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 60-80°C, 43% из 1; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра; г) бисульфит натрия, водн. EtOH, 80°C, 73% из 3; е) реактив Джонса, ацетон, 0°C; 80-120°C, вакуум, 81%; ф) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0°C-комн. т-ра; г) NH<sub>2</sub>OH·HCl, водн. EtOH, 55°C, 44%; г) NaOMe, MeOH, ТГФ, 55°C, 51%; х) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 80%.

Схема 2



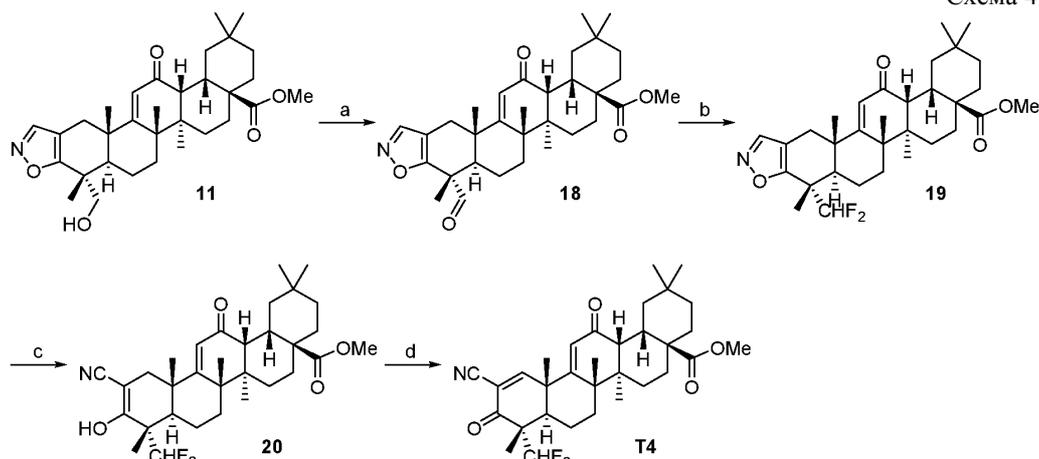
Реагенты и условия: а)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , водн.  $\text{EtOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 57%; б) реактив Джонса, ацетон,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 88%; в)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , толуол,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 84%; д)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , количественный выход; е)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMFA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 77%.

Схема 3

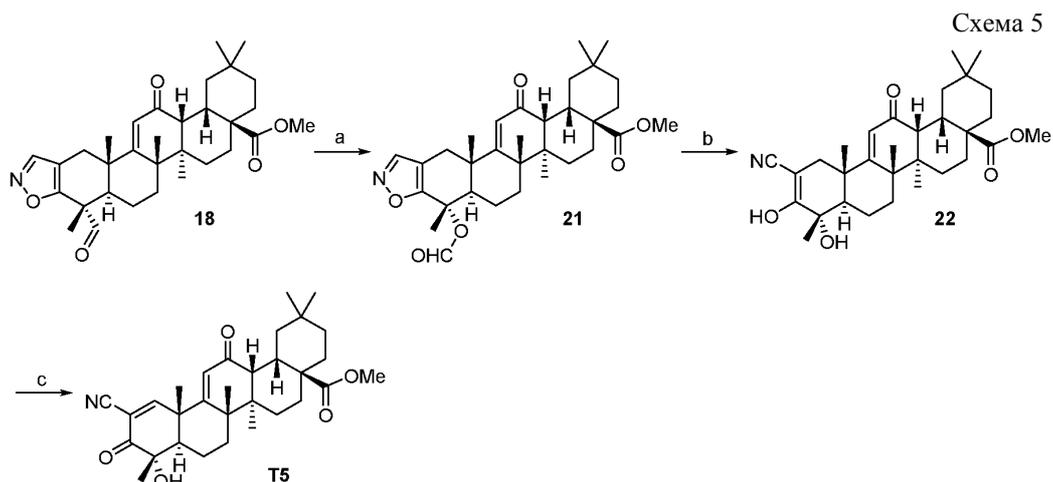


Реагенты и условия: а) i) реактив Джонса, ацетон,  $0^\circ\text{C}$ -комн. т-ра; ii)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , толуол,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 49% из 12; б)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 75%; в)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMFA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 74%.

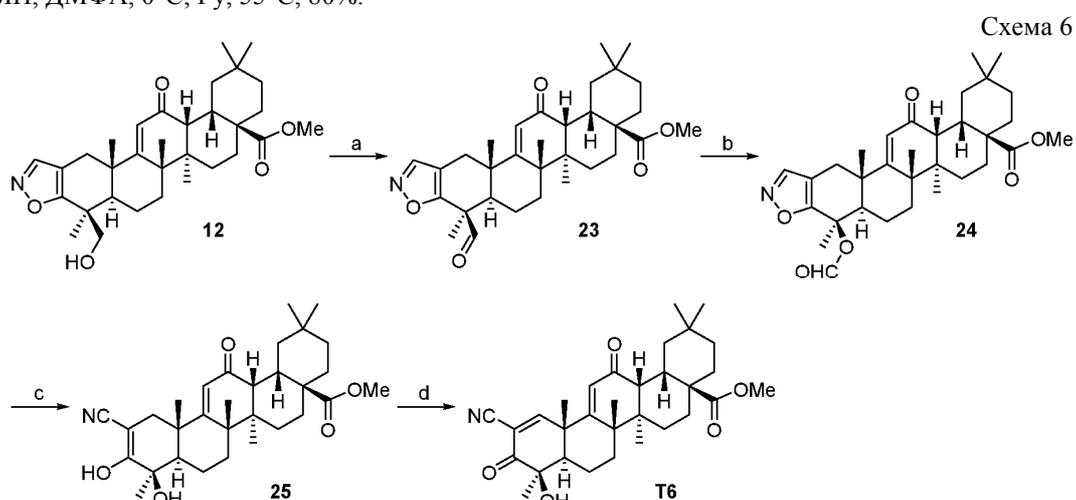
Схема 4



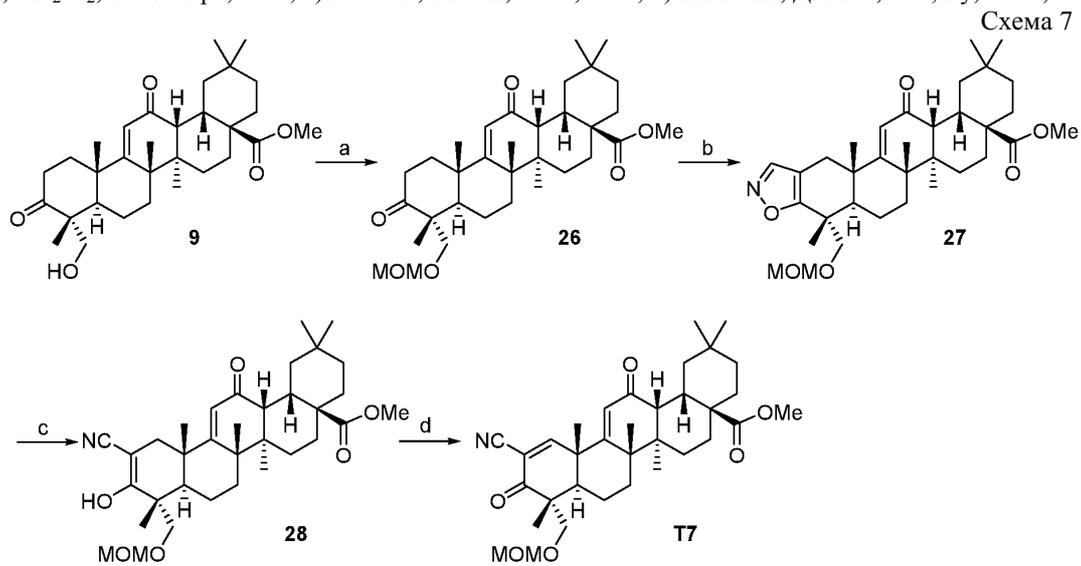
Реагенты и условия: а)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{DMCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 86%; б) i)  $\text{DAST}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 32%; в)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 82%; д)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMFA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 86%.



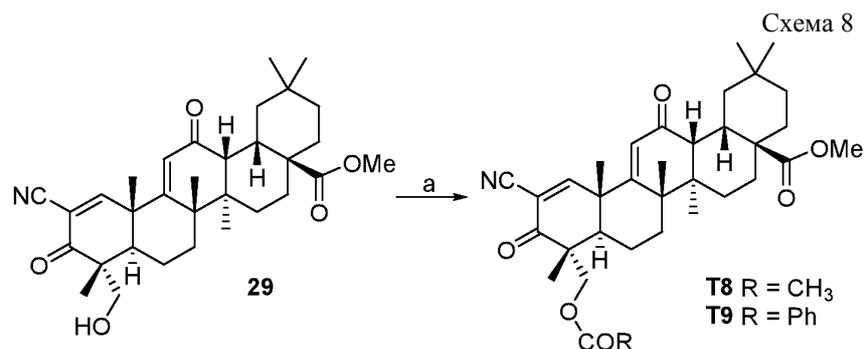
Реагенты и условия: а)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 86%; б)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 98%; в) DBDMH, ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 80%.



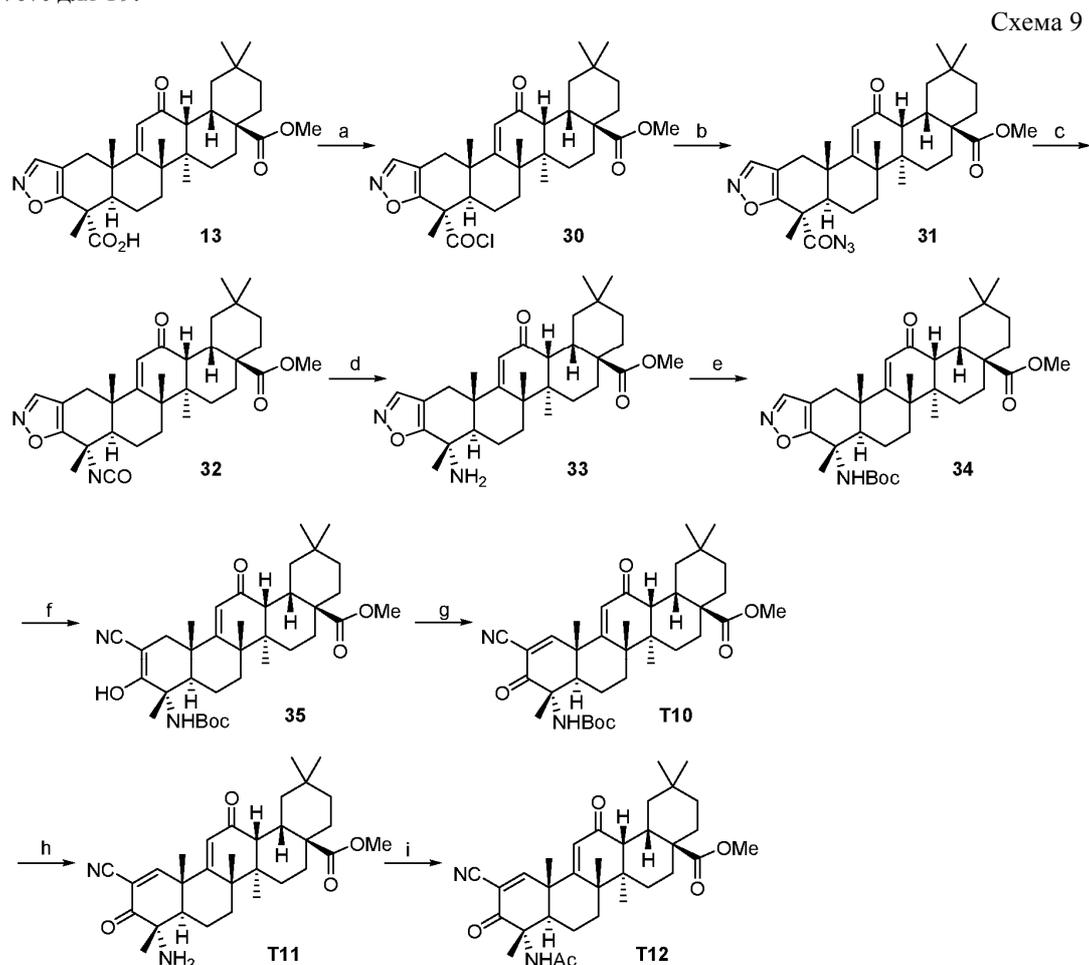
Реагенты и условия: а)  $(\text{COCl})_2$ , ДМСО,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 72%; б)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 63%; в)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 68%; д) DBDMH, ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 63%.



Реагенты и условия: а)  $\text{MOMCl}$ , DIPEA,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 90%; б) i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра; ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , водн.  $\text{EtOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 61%; в)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , ТГФ,  $55^\circ\text{C}$ , колич.; д) DBDMH, ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 85%.

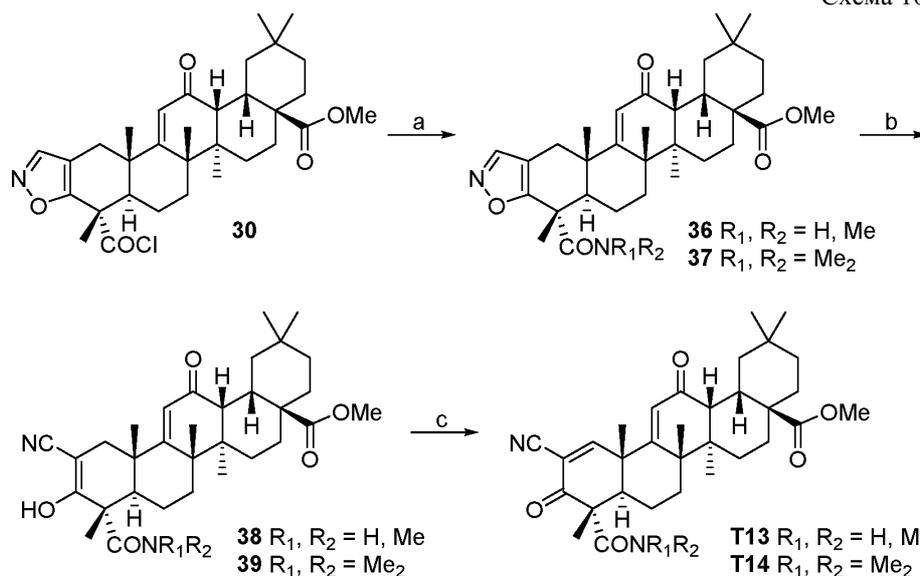


Реагенты и условия: а) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Py, комн. т-ра, 32% для T8; а) BzCl, DMAP, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 70% для T9.



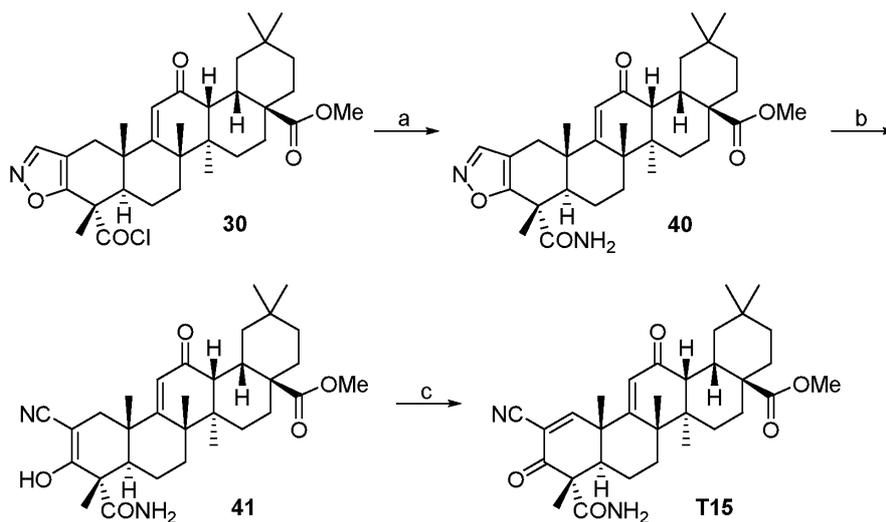
Реагенты и условия: а) (COCl)<sub>2</sub>, ЛМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра; б) NaN<sub>3</sub>, толуол, ацетон, вода, комн. т-ра; в) толуол, 85°C, 83% из 13; д) водн. HCl, MeCN, комн. т-ра, колич.; е) (Boc)<sub>2</sub>O, ТГФ, 55°C, 69%; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 89%; г) DDQ, толуол 85°C, 61%; з) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 33%; и) AcCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 40%.

Схема 10



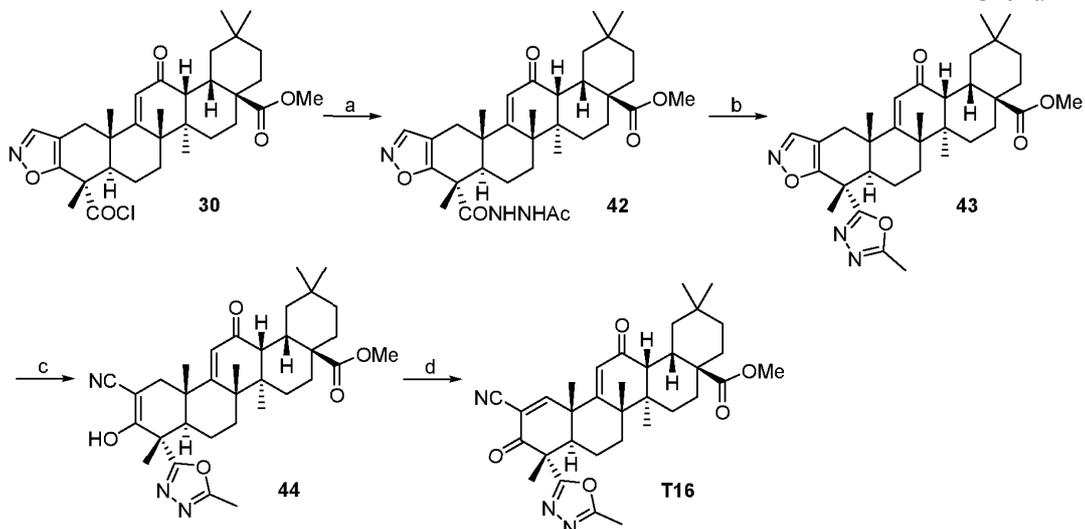
Реагенты и условия: а)  $R_1R_2NH \cdot HCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , 84% для 36; 88% для 37; б)  $K_2CO_3$ ,  $MeOH$ , комн. т-ра; в)  $DDQ$ , бензол, кипяч. с обр. холод., T13: 51% из 36; T14: 20% из 37.

Схема 11



Реагенты и условия: а)  $NH_3$ ,  $MeOH$ ,  $CH_2Cl_2$ , комн. т-ра, 52%; б)  $K_2CO_3$ ,  $MeOH$ , комн. т-ра, 66%; в)  $DBDMH$ ,  $DMFA$ ,  $0^\circ C$ ;  $Py$ ,  $55^\circ C$ , 65%.

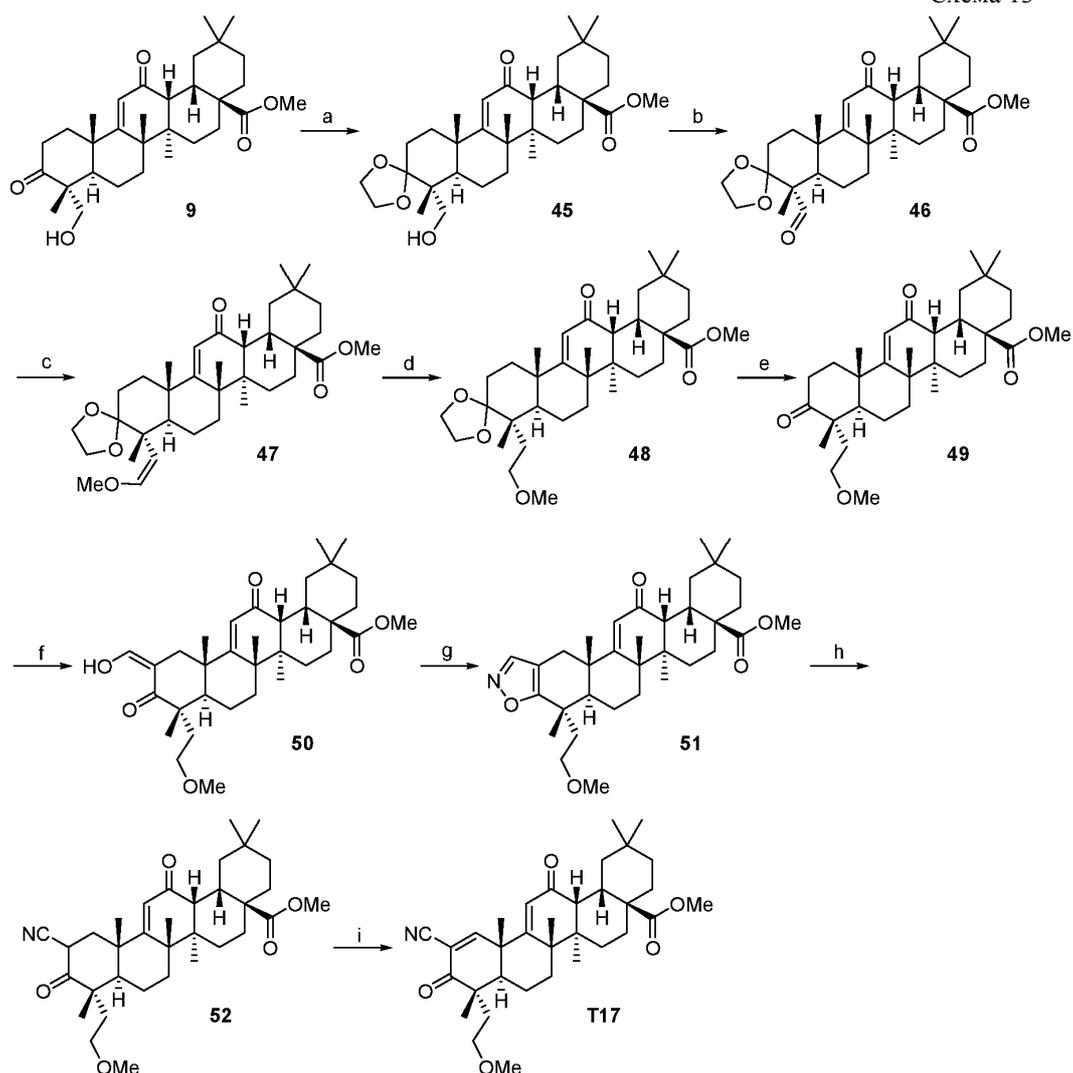
Схема 12



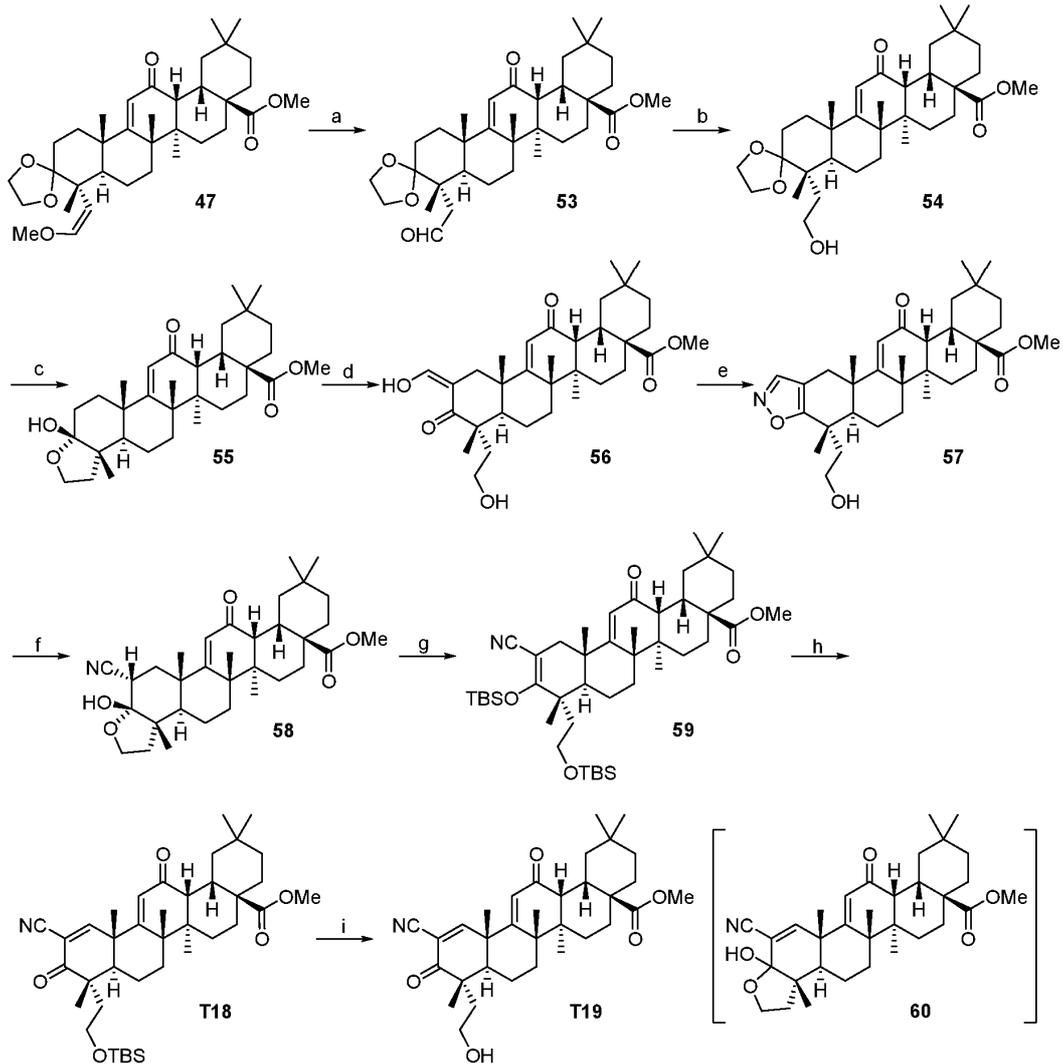
Реагенты и условия: а)  $AcNHNH_2$ ,  $Et_3N$ ,  $Et_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ , комн. т-ра, 78%; б)  $TsOH \cdot H_2O$ , толуол, кипяч.

с обр. холод., 86%; с)  $K_2CO_3$ , MeOH, комн. т-ра, колич.; d) DDQ, бензол, кипяч. с обр. холод., 60%.

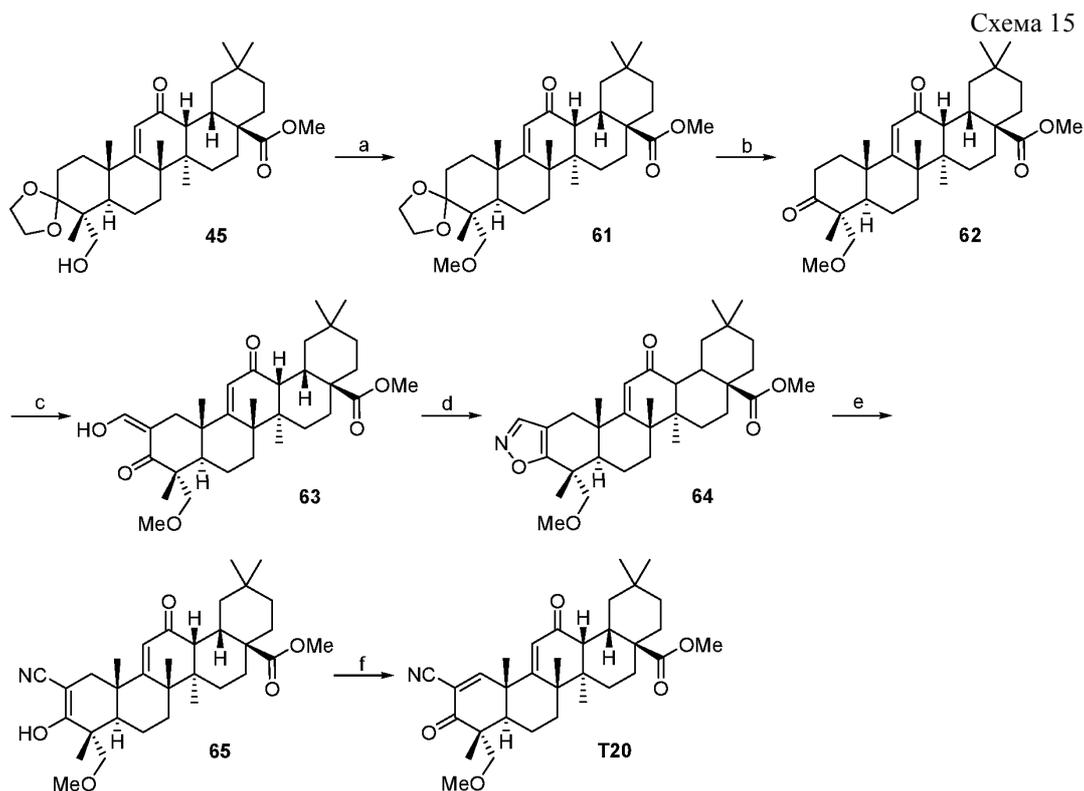
Схема 13



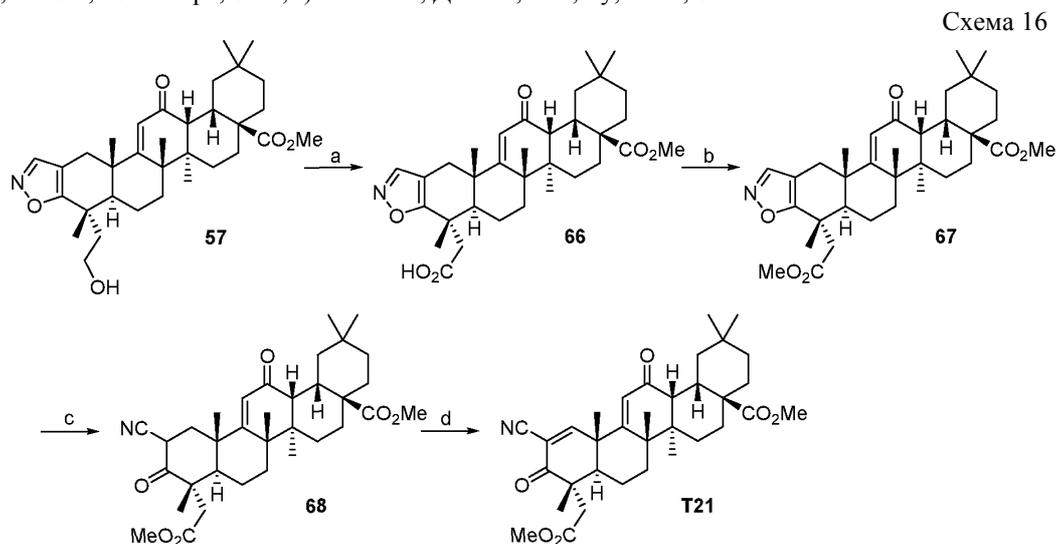
Реагенты и условия: а)  $(CH_2OH)_2$ , PPTS, бензол, кипяч. с обр. холод., 73%; б) периодинан Десс-Мартина,  $CH_2Cl_2$ , комн. т-ра, 95%; с) (метоксиметил)трифенилфосфония хлорид,  $n-BuLi$ , ТГФ, гексан,  $0^\circ C$  - комн. т-ра, 78%; d)  $H_2$ , 10% Pd/C, EtOAc, комн. т-ра, колич.; е) водн. HCl, MeOH, комн. т-ра, 95%; f)  $HCO_2Et$ , NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 81%; g)  $NH_2OH \cdot HCl$ , EtOH,  $50^\circ C$  - комн. т-ра, 96%; h) NaOMe, MeOH, ТГФ, комн. т-ра, 96%; i) DDQ, бензол, комн. т-ра, 15%.



Реагенты и условия: а) водн. HCl, ТГФ, комн. т-ра, 92%; б) NaBH<sub>4</sub>, ТГФ, EtOH, 0°C, колич.; в) водн. HCl, ТГФ, комн. т-ра, колич.; д) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, 0°C-комн. т-ра, колич.; е) NH<sub>2</sub>OH·HCl, водн. EtOH, 50°C, колич.; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 65%; г) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 98%; з) DBDMH, ДМФА, 0°C - комн. т-ра; Py, 60°C, 47%; и) HF·Py, MeCN, вода, комн. т-ра, 57%.

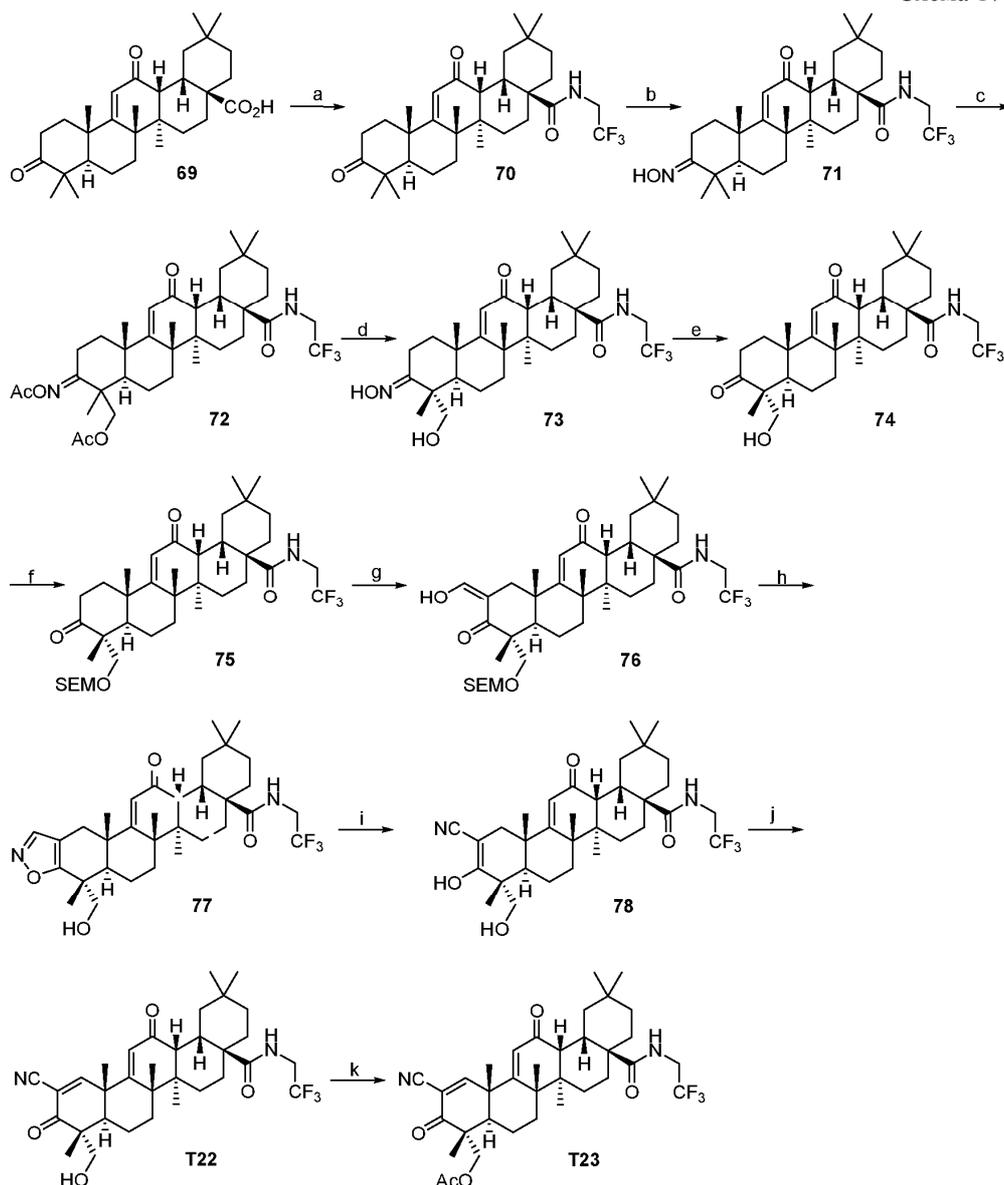


Реагенты и условия: а) NaH, ТГФ, 0°C; MeI, комн. т-ра-45°C, 28%; б) водн. HCl, ТГФ, комн. т-ра, 99%; в) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, 0°C - комн. т-ра, 98%; д) NH<sub>2</sub>OH·HCl, водн. EtOH, 50°C, колич.; е) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 62%; ф) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 61%.



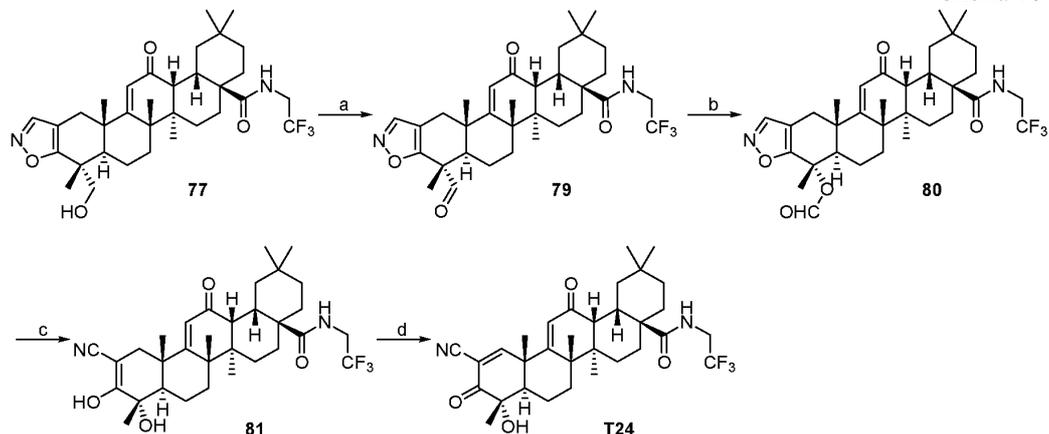
Реагенты и условия: а) реактив Джонса, ацетон, 0°C - комн. т-ра, 92%; б) TMSCHN<sub>2</sub>, гексан, ТГФ, MeOH, 0°C - комн. т-ра, 62%; в) Et<sub>3</sub>N, MeCN, 70°C, колич.; д) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 60°C, 63%.

Схема 17



Реагенты и условия: а) i)  $(\text{COCl})_2$ , ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; ii)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 81%; б)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , колич.; в)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ;  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 38%; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 67%; е) бисульфит натрия, водн.  $\text{EtOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 85%; ф)  $\text{SEMCl}$ ,  $\text{DIPEA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 51%; г)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 97%; з)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 92%; и)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 92%; ж)  $\text{DDQ}$ , бензол, диоксан,  $85^\circ\text{C}$ , 32%; з)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$ , комн. т-ра, 52%.

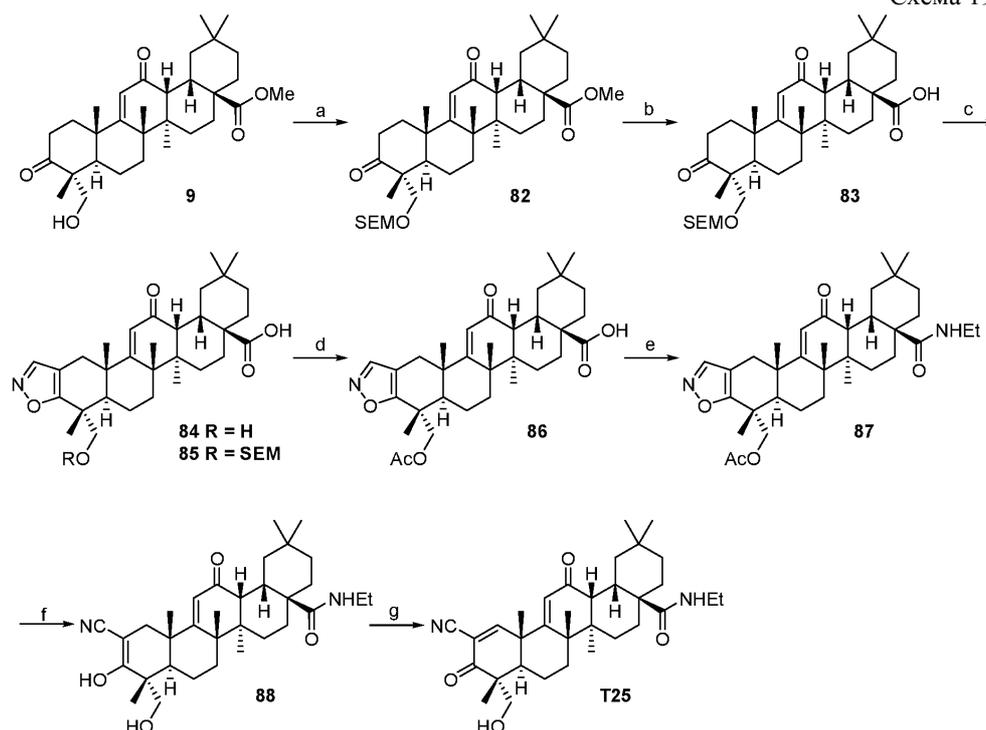
Схема 18



Реагенты и условия: а) периодинан Десс-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, колич.; б)  $\text{MXPBK}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,

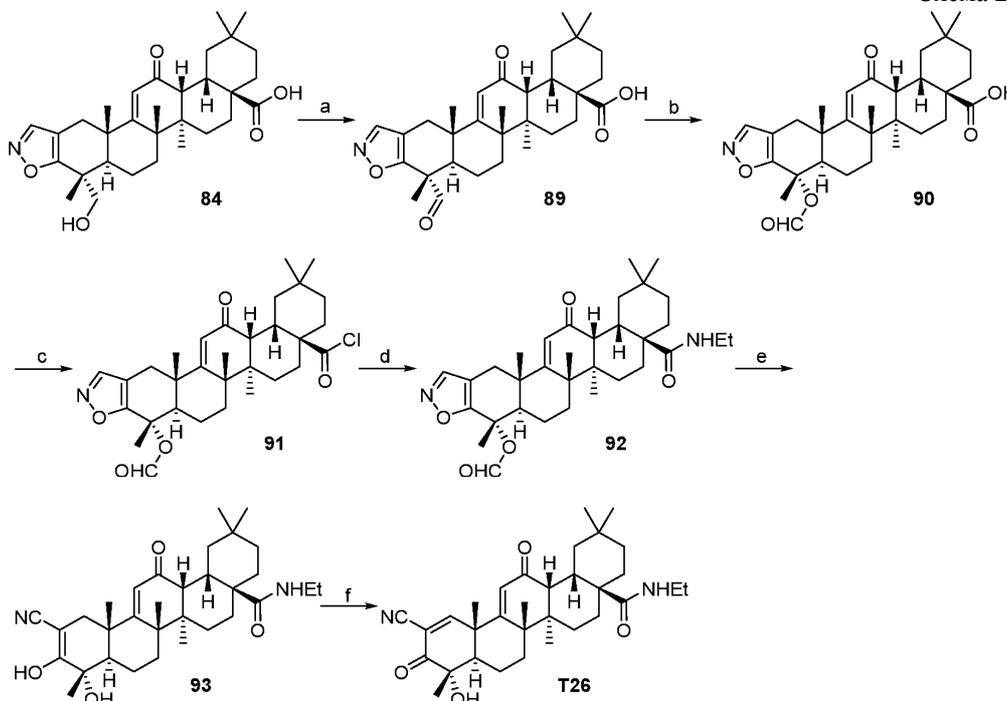
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 81%; c) NaOMe, MeOH, комн. т-ра, 89%; d) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 60°C, 59%.

Схема 19

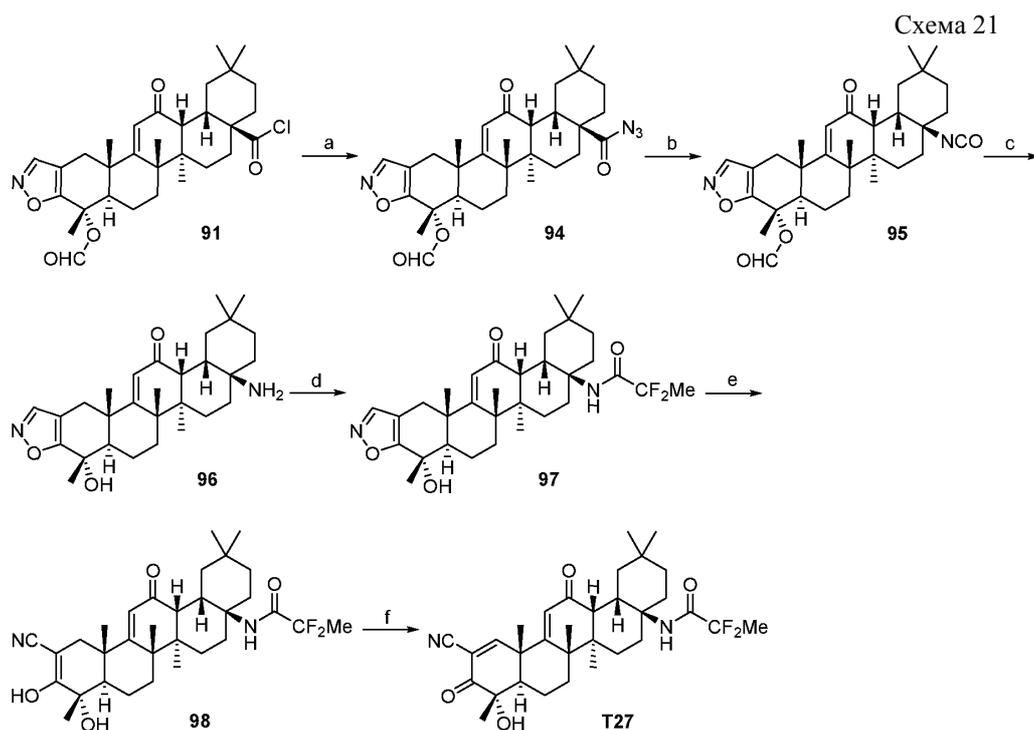


Реагенты и условия: а) SEMCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - комн. т-ра, 96%; б) LiBr, NaOAc, DMA, 150°C, 53%; в) i) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, 0°C - комн. т-ра; ii) NH<sub>2</sub>OH·HCl, водн. EtOH, 55°C, 26% для 84; 30% для 85; д) Py, Ac<sub>2</sub>O, DMAP, комн. т-ра, 97%; е) i) (COCl)<sub>2</sub>, ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - комн. т-ра; ii) EtNH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, комн. т-ра, 56%; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 54%; г) DDQ, бензол, кипяч. с обр. холод., 31%.

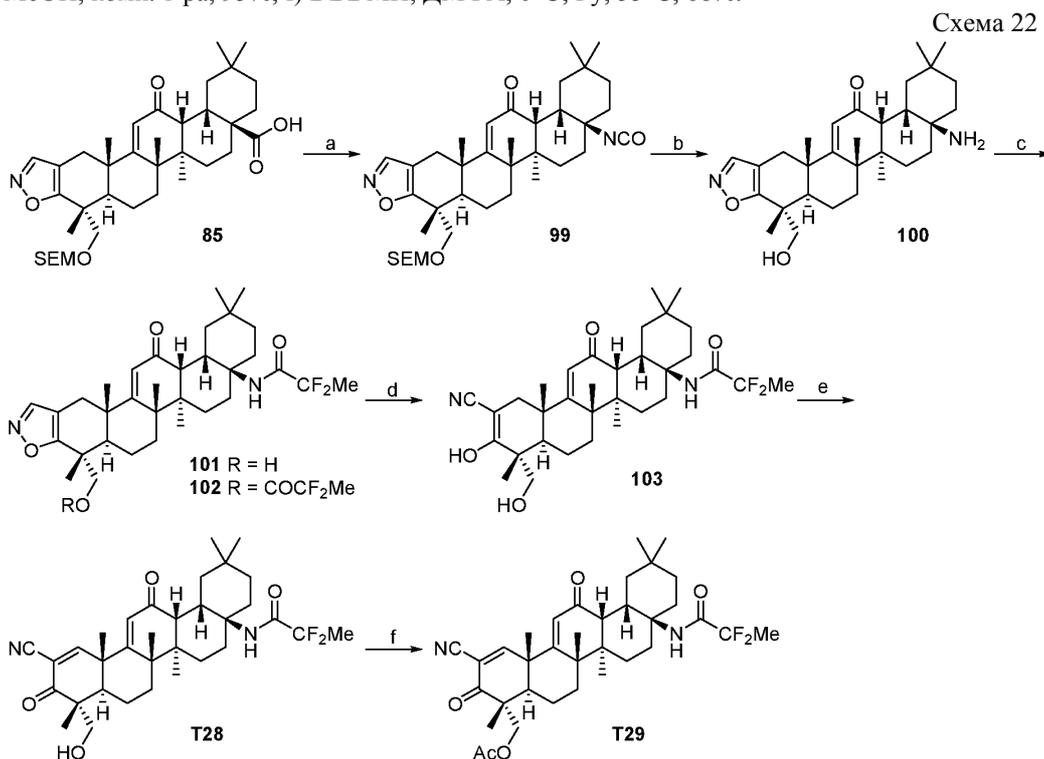
Схема 20



Реагенты и условия: а) периодинан Десс-Мартина, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра; б) МХПК, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 50% из 84; в) (COCl)<sub>2</sub>, ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - комн. т-ра; д) EtNH<sub>2</sub>, ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 60% из 90; е) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 83%; ф) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 77%.

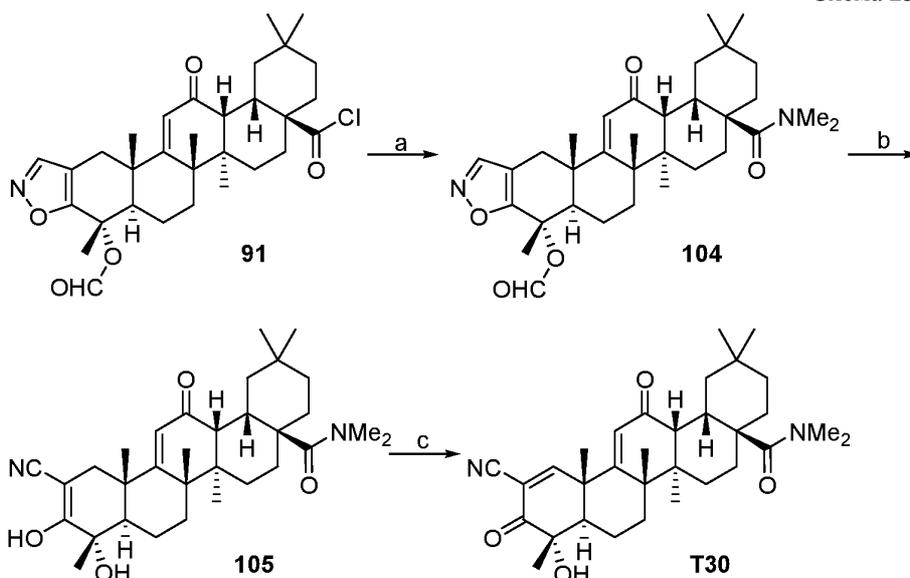


Реагенты и условия: а)  $\text{NaN}_3$ , толуол, ацетон, вода,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 60%; б) толуол,  $85^\circ\text{C}$ ; в) конц. водн.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeCN}$ , комн. т-ра; д)  $\text{MeCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{T}_3\text{P}^\oplus$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 20% из 94; е)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 95%; ф)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMFA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 68%.



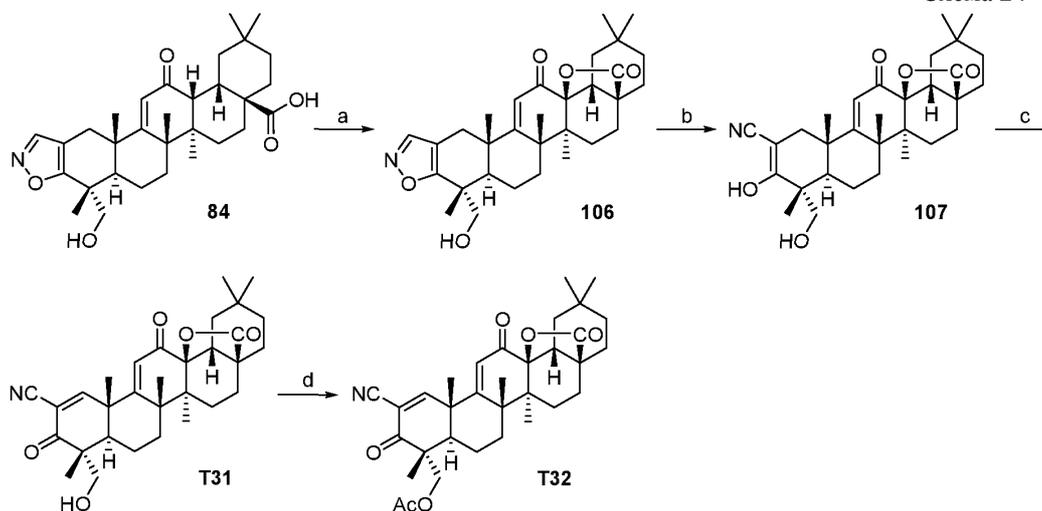
Реагенты и условия: а) i)  $\text{DPPA}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , бензол,  $0^\circ\text{C}$  - комн. т-ра; ii) бензол, кипяч. с обр. холод., колич.; б) конц. водн.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeCN}$ , комн. т-ра, колич.; в)  $\text{MeCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{T}_3\text{P}^\oplus$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, выход 31% из 100; е)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMFA}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 43%; ф)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$ , комн. т-ра, 58%.

Схема 23



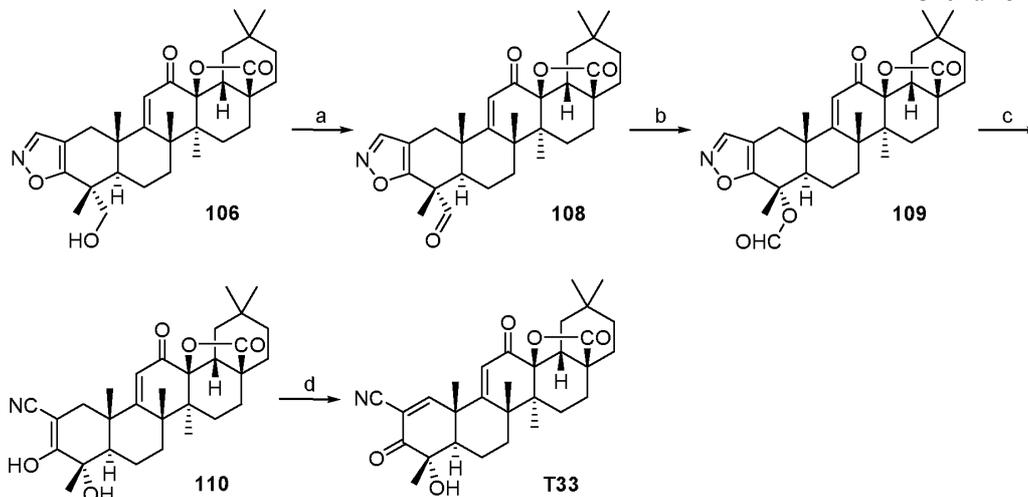
Реагенты и условия: а) Me<sub>2</sub>NH·HCl, Et<sub>3</sub>N, комн. т-ра, 86%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, колич.; в) DDQ, бензол, кипяч. с обр. холод., 31%.

Схема 24

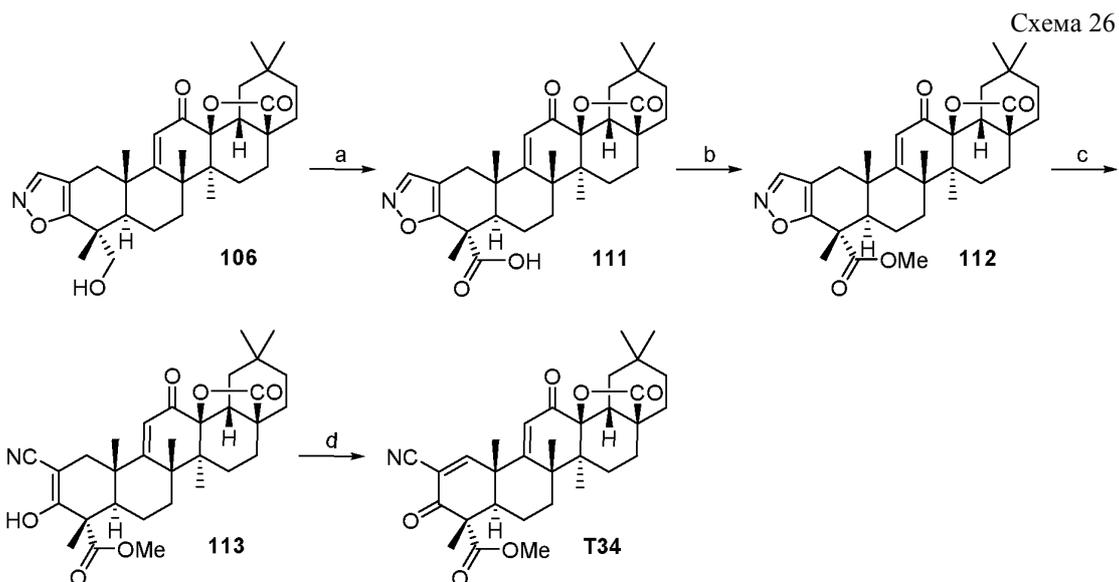


Реагенты и условия: а) PhI(OH)(OTs), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 55°C, 35%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 87%; в) DDQ, бензол, от кипяч. с обр. холод. до комн. т-ры, 52%; д) AcCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 99%.

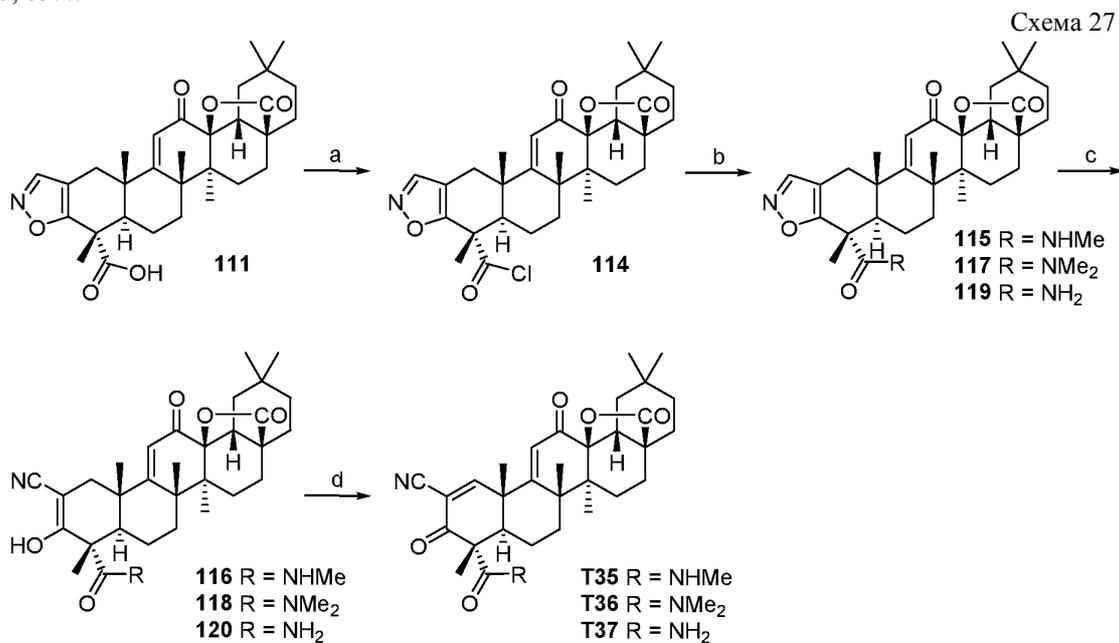
Схема 25



Реагенты и условия: а) (COCl)<sub>2</sub>, ДМСО, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; Et<sub>3</sub>N, -78°C - комн. т-ра; б) МХПБК, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 65% из 106; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, колич.; д) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 66%.

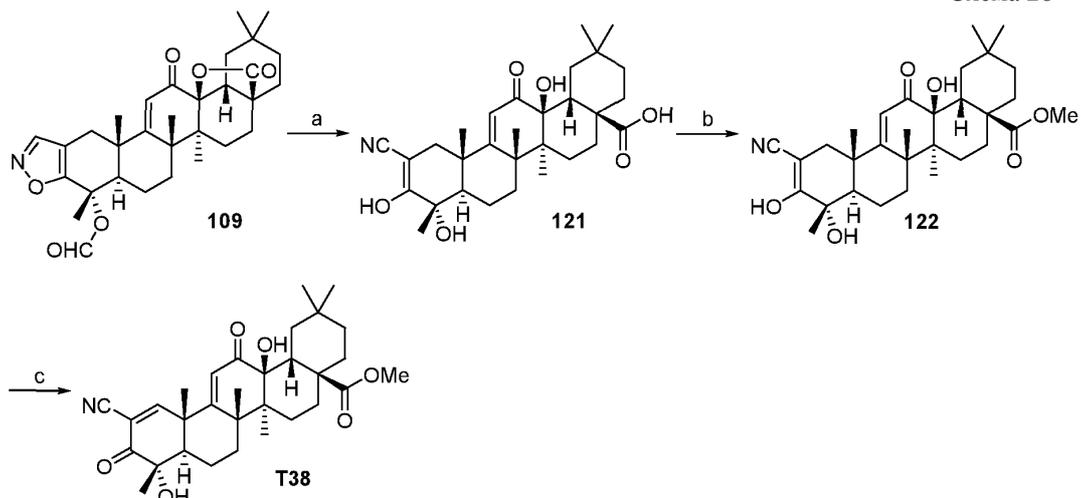


Реагенты и условия: а) реактив Джонса, ацетон, 0°C - комн. т-ра, 61%; б) TMSCHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, толуол, MeOH, 0°C, 77%; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, количественный выход; д) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 83%.



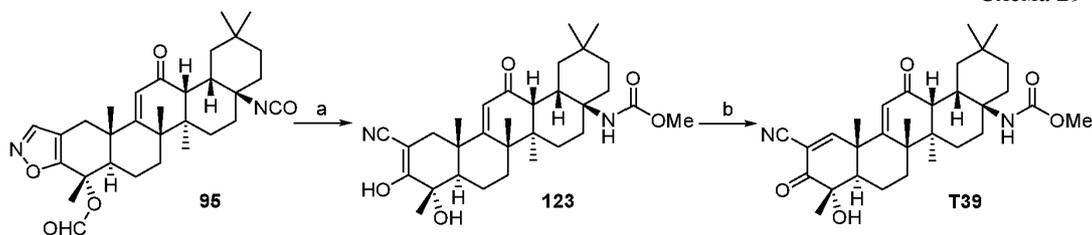
Реагенты и условия: а) (COCl)<sub>2</sub>, ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - комн. т-ра, колич.; б) 115 и 117: RN·HCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 75% для 115; 73% для 117; 119: NH<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 74%; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 97% для 116; колич. для 118; колич. для 120; д) DBDMH, ДМФА; Py, 55°C, 70% для T35; 65% для T36; 66% для T37.

Схема 28



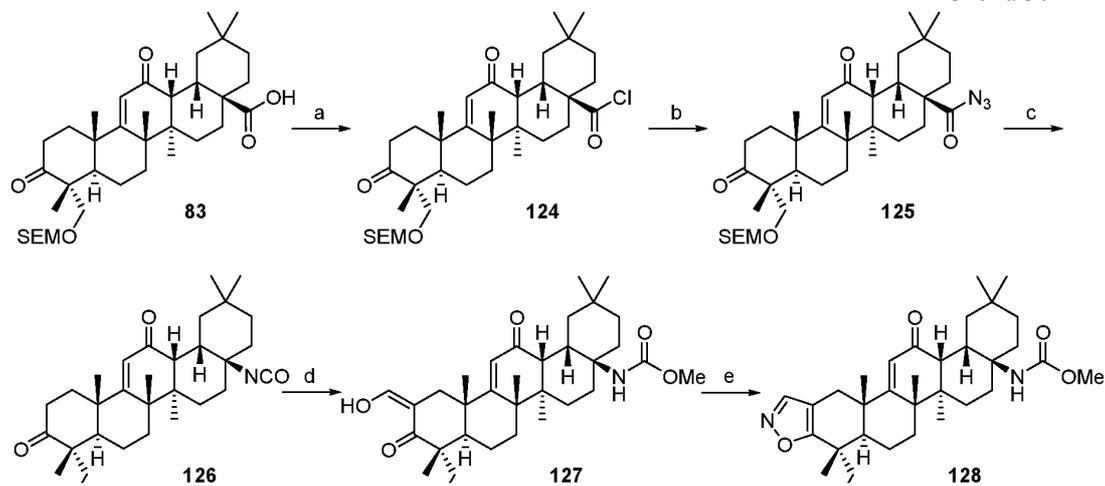
Реагенты и условия: а) водн. NaOH, ТГФ, EtOH, 0°C; б) TMSCHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, толуол, MeOH, 0°C, 67% из 109; в) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 74%.

Схема 29



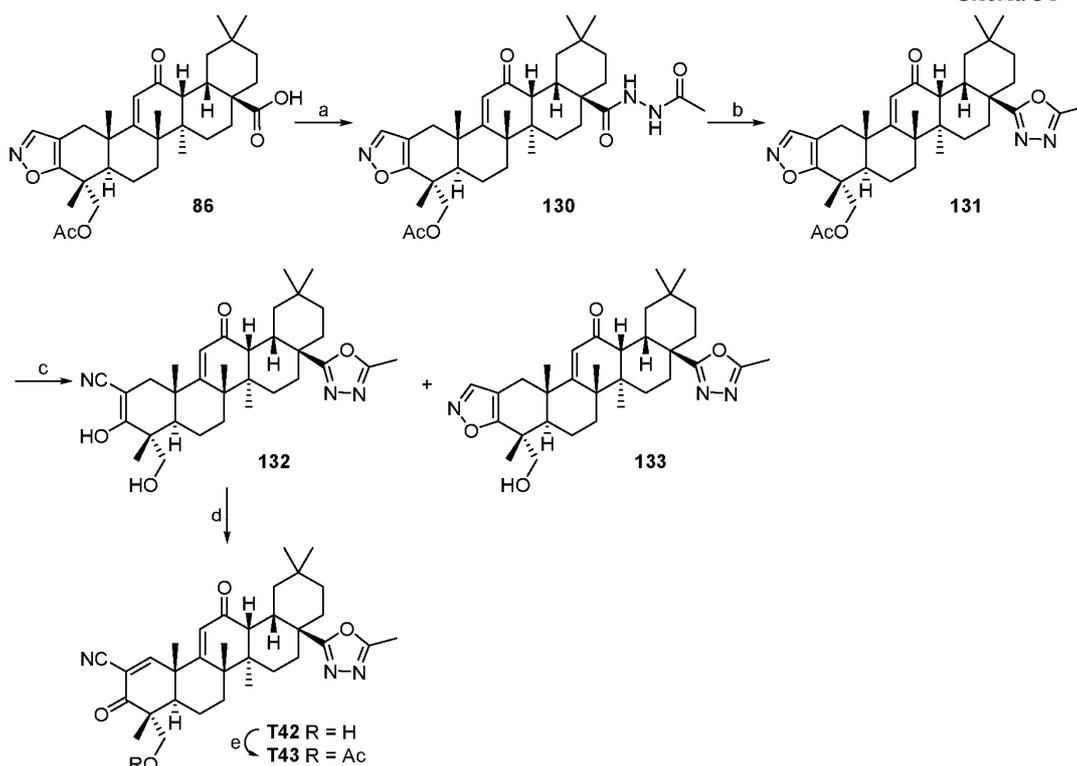
Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, комн. т-ра-55°C, 66%; б) DBDMH, ДМФА, 0°C; Py, 55°C, 88%.

Схема 30



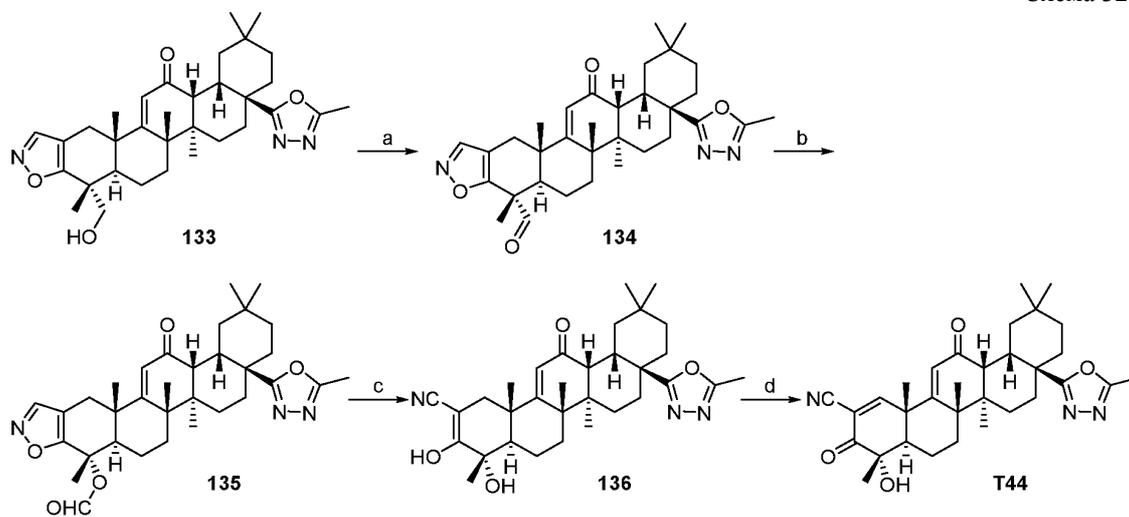
Реагенты и условия: а) (COCl)<sub>2</sub>, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - комн. т-ра; б) NaN<sub>3</sub>, толуол, ацетон, вода, комн. т-ра, 96% из 83; в) толуол, 80°C, 93%; д) i) NaOMe, MeOH, 0°C; ii) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра, колич.; е) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, 50°C, колич.; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 62%; г) DDQ, диоксан, 80°C, 15%; г) Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, комн. т-ра, 80%.

Схема 31

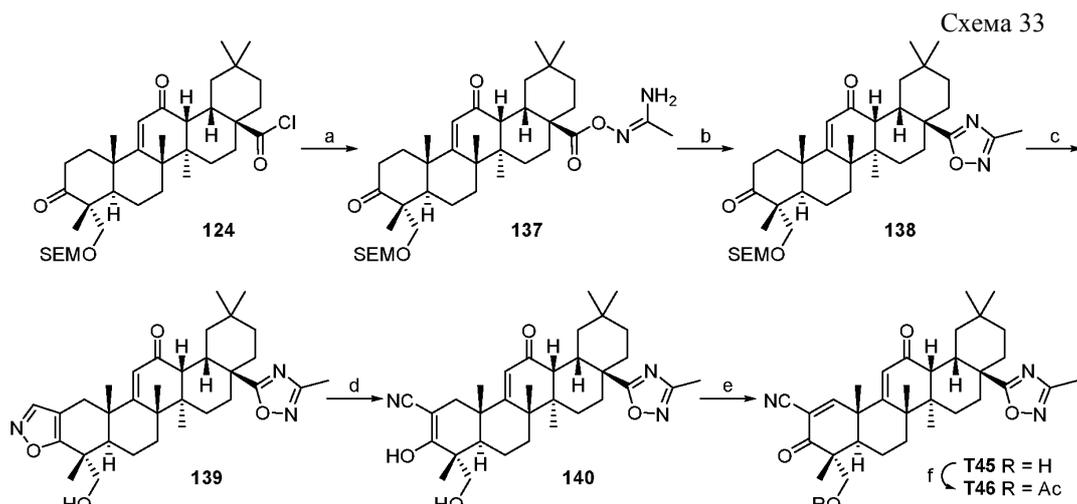


Реагенты и условия: а) i)  $(\text{COCl})_2$ , ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; ii)  $\text{AcNHNH}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, колич.; б)  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , толуол, кипяч. с обр. холод., 81%; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 44% для 132; 31% для 133; д)  $\text{DDQ}$ , бензол, кипяч. с обр. холод., 47%; е)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{Ru}$ , комн. т-ра, 34%.

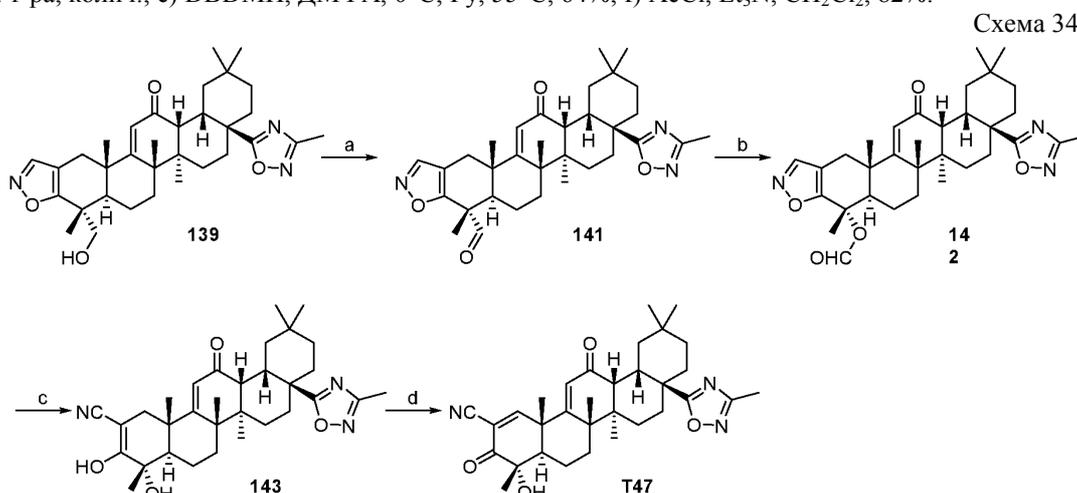
Схема 32



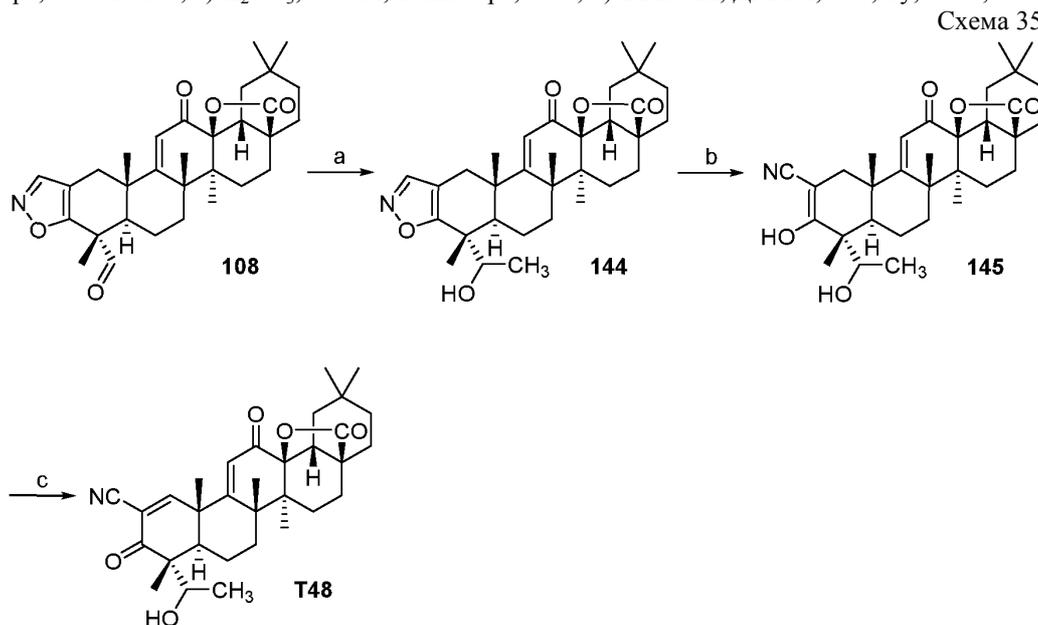
Реагенты и условия: а)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  - комн. т-ра, 80%; б)  $\text{MXPBK}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 66% из 134; д)  $\text{DDQ}$ , бензол, кипяч. с обр. холод., 77%.



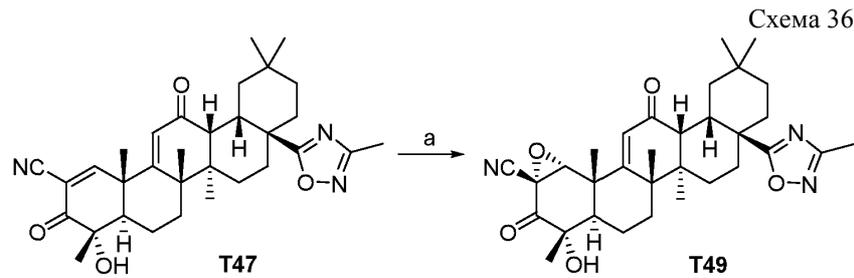
Реагенты и условия: а) ацетаминоксим,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 83%; б)  $\text{Bu}_4\text{NOH}$ , ТГФ, комн. т-ра, 71%; в) i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -комн. т-ра; ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , водн.  $\text{EtOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 76%; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, колич.; е)  $\text{DBDMH}$ , ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 64%; ф)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 82%.



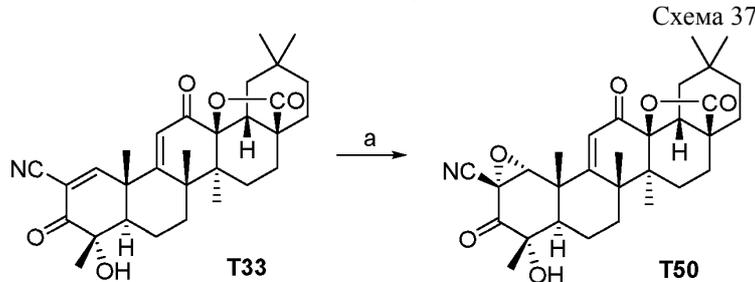
Реагенты и условия: а) периодинан Десс-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; б) МХПБК,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 51% из 139; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 99%; д)  $\text{DBDMH}$ , ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 65%.



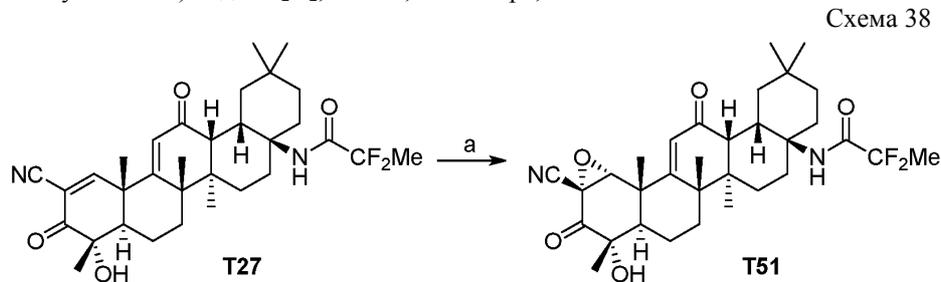
Реагенты и условия: а)  $\text{MeMgCl}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 60%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 40%; в)  $\text{DBDMH}$ , ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 28%.



Реагенты и условия: а) водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeCN, комн. т-ра, 85%.



Реагенты и условия: а) водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeCN, комн. т-ра, 26%.



Реагенты и условия: а) водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeCN, комн. т-ра, 49%.

#### Методика эксперимента

Соединение 2. Смесь соединения 1 (1,16 г, 2,48 ммоль), NaOAc (466 мг, 5,68 ммоль) и  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (398 мг, 5,73 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 мл) и MeOH (12 мл) нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением оксима 2 в виде белого пенящего вещества.  $m/z=484,3$  (M+1).

Соединение 3. Соединение 2 (все, что получено на последней стадии) растворяли в AcOH (2,9 мл). Добавляли  $\text{As}_2\text{O}_3$  (0,35 мл, 3,71 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (5,8 мл),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1,195 г, 3,71 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (28 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 15 ч и при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (28 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  еще 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 3 (629 мг, выход 43% из 1) в виде светло-оранжевого пенящего вещества.  $m/z=584,3$  (M+1).

Соединение 4. К смеси соединения 3 (627 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (22 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (742 мг, 5,37 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 12н. водный раствор HCl (0,90 мл, 1,08 ммоль). Смесь промывали водой и экстрагировали водный промывочный раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 4 в виде светло-желтого пенящего вещества.  $m/z=500,2$  (M+1).

Соединение 5. К смеси соединения 4 (все, что получено на последней стадии) в EtOH (7,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли бисульфит натрия (смесь  $\text{NaHSO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\geq 58,5\%$   $\text{SO}_2$ , 410 мг, 3,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество бисульфита натрия (смесь  $\text{NaHSO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\geq 58,5\%$   $\text{SO}_2$ , 100 мг, 0,91 ммоль). Смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  еще 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 5 (380 мг, выход 73% из 3) в виде белого твердого вещества.  $m/z=485,2$  (M+1).

Соединение 6. Соединение 5 (51,6 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ацетоне (1 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли реактив Джонса (2,5 M) до устойчивого оранжевого цвета. Смесь перемешивали до полного расходования соединения 5. В процессе реакции, если смесь становилась зеленой, добавляли дополни-

тельное количество реактива Джонса (2,5 М) до устойчивого оранжевого цвета. Добавляли *i*-PrOH, чтобы погасить реакцию. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением смеси соединения 6 (*m/z*=455,2 (*m*+1)) и C4-кислоты (*m/z*=499,2 (*m*+1)) в виде белого твердого вещества. Смесь нагревали под вакуумом при 80°C в течение 2 ч и при 120°C в течение 3 ч. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах, а затем 15% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения 6 (39 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=455,2 (*M*+1).

Соединение 7. К смеси соединения 6 (39 мг, 0,086 ммоль) в HCO<sub>2</sub>Et (196 мкл, 2,44 ммоль) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 279 мкл, 1,21 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли ТГФ (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 5 ч. Добавляли МТБЭ, затем бн. водный раствор HCl (0,22 мл, 1,32 ммоль). Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (4 мл) и воде (0,2 мл). Добавляли NH<sub>2</sub>OH·HCl (9 мг, 0,13 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 18 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения 7 (18 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=480,2 (*M*+1).

Соединение 8. К смеси соединения 7 (17 мг, 0,035 ммоль) в MeOH (0,70 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 12 мкл, 0,052 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 30 мин. Добавляли ТГФ (0,35 мл). Смесь нагревали при 55°C еще 2 ч. Добавляли дополнительное количество MeOH (0,70 мл) и NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 12 мкл, 0,052 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 55°C еще 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения 8 (8,7 мг, выход 51%) в виде белого пенистого вещества. *m/z*=480,2 (*M*+1).

Соединение Т1. К раствору соединения 8 (8,7 мг, 0,018 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (2,6 мг, 0,009 ммоль) в ДМФА (21 мкл) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (5 мкл, 0,062 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т1 (7 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=478,2 (*M*+1); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,96 (д, 1H, 4,7 Гц), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,16-1,95 (м, 14H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 11 и 12: К смеси соединения 9 и 10 (2,9/1, 500 мг, 1,00 ммоль) в HCO<sub>2</sub>Et (2,42 мл, 30,18 ммоль) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 3,43 мл, 14,85 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли МТБЭ, затем бн. водный раствор HCl (2,70 мл, 16,20 ммоль). Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и воде (1 мл). Добавляли NH<sub>2</sub>OH·HCl (105 мг, 1,51 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. EtOH удаляли выпариванием. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 11 (280 мг, выход 53%) в виде белого пенистого вещества. *m/z*=524,2 (*M*+1). Из колонки получали также соединение 12 (35 мг, выход 6,1%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=524,2 (*M*+1).

Соединение 13. Соединение 11 (80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ацетоне (1,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли реактив Джонса (2,5 М) до устойчивого оранжевого цвета. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. В процессе реакции дополнительно добавляли небольшое количество реактива Джонса для сохранения оранжевого цвета смеси. Добавляли *i*-PrOH, чтобы погасить реакцию. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 13 (72 мг, выход 88%) в виде грязновато-белого твердого вещества. *m/z*=538,2 (*M*+1). Соединение 13 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 14. Соединение 13 (72 мг, 0,13 ммоль) растворяли в толуоле (1,2 мл) и MeOH (0,4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триметилсилилдиазометан (2 М в Et<sub>2</sub>O, 0,15 мл, 0,30 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли AcOH, чтобы погасить реакцию. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-25% EtOAc в гексанах) с получением соединения 14 (62 мг, выход 84%) в виде белого пенистого вещества. *m/z*=552,2 (*M*+1).

Соединение 15. К смеси соединения 14 (60 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1,1 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 37 мкл, 0,16 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 15 (60 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества. m/z=552,2 (M+1). Соединение 15 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение Т2. К раствору соединения 15 (60 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (0,54 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (16 мг, 0,056 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (26 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т2 (46 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. m/z=550,2 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,94 (д, 1H, J=4,6 Гц), 2,55 (дд, 1H, J=2,0, 12,4 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,15-1,95 (м, 14H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 16. Соединение 12 (35 мг, 0,067 ммоль) растворяли в ацетоне (0,7 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли реактив Джонса (2,5 M) до устойчивого оранжевого цвета. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. В процессе реакции дополнительно добавляли небольшое количество реактива Джонса для сохранения оранжевого цвета смеси. Добавляли i-PrOH, чтобы погасить реакцию. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной кислоты, которую растворяли в толуоле (0,6 мл) и MeOH (0,2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триметилсилилдиазометан (2 M в Et<sub>2</sub>O, 70 мкл, 0,14 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли AcOH, чтобы погасить реакцию. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 16 (18 мг, выход 49% из 12) в виде белого пенистого вещества. m/z=552,2 (M+1).

Соединение 17. К смеси соединения 16 (18 мг, 0,033 ммоль) в MeOH (0,33 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 11 мкл, 0,048 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 40 мин и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах). Продукт снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения 17 (13,5 мг, выход 75%) в виде белого пенистого вещества. m/z=552,2 (M+1).

Соединение Т3. К раствору соединения 17 (13,5 мг, 0,024 ммоль) в ДМФА (0,12 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,5 мг, 0,012 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (6 мкл, 0,074 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т3 (10 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. m/z=550,2 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,12-2,13 (м, 15 H), 0,99 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 18. К раствору (COCl)<sub>2</sub> (0,121 мл, 1,43 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 мл) по каплям добавляли ДМСО (0,203 мл, 2,86 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли соединение 11 (312 мг, 0,60 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при -78°C и перемешивали еще 1 ч. Добавляли Et<sub>3</sub>N (0,60 мл, 4,31 ммоль).

Холодную баню убрали, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду.

Продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный органический экстракт промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 18 (268 мг, выход 86%) в виде белого пенистого вещества. m/z=522,3 (M+1).

Соединение 19. К раствору соединения 18 (60 мг, 0,11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,3 мл) добавляли DAST (0,40 мл, 3,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором CaCl<sub>2</sub>. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% EtOAc в гексанах) с получением смеси соединения 18 и 19 (51 мг, 18/19=1,5/1). Смесь соединения 18 и 19 растворяли в MeOH (3,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH<sub>4</sub> (20 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли EtOAc. Смесь

промывали водным раствором 1н. HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-90% EtOAc в гексанах) с получением соединения 19 (20 мг, выход 32%) в виде белого пенящего вещества. m/z=544,3 (M+1).

Соединение 20. К смеси соединения 19 (22 мг, 0,040 ммоль) в MeOH (0,40 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 14 мкл, 0,061 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 40 мин и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 20 (18 мг, выход 82%) в виде белого пенящего вещества. m/z=544,2 (M+1).

Соединение Т4. К раствору соединения 20 (17 мг, 0,031 ммоль) в ДМФА (0,16 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (4,5 мг, 0,016 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (8 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т4 (14,5 мг, выход 86%) в виде белого пенящего вещества. m/z=542,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,93 (т, 1H, J=55,8 Гц), 3,70 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,96 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,46 (д, 1H, J=10,4 Гц) 1,50 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,17-2,11 (м, 14H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Соединение 21. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (49 мг, 0,35 ммоль) и МХПБК (≤77%, 65 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору соединения 18 (100 мг, 0,19 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический экстракт промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения 21 (89 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. m/z=538,3 (M+1).

Соединение 22. К раствору соединения 21 (89 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (1,8 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 60 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 22 (83 мг, выход 98%) в виде белого пенящего вещества. m/z=510,3 (M+1). Соединение 22 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение Т5. К раствору соединения 22 (83 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (40 мкл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2,5 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т5 (66 мг, выход 80%) в виде белого пенящего вещества. m/z=508,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,94 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,13 (м, 1H), 2,02 (д, 1H, J=10,5 Гц), 1,54 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,16-1,95 (м, 13H), 1,01 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 23. К раствору (COCl)<sub>2</sub> (24 мкл, 0,28 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) по каплям добавляли ДМСО (41 мкл, 0,57 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли соединение 12 (60 мг, 0,11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при -78°C и перемешивали еще 1 ч. Добавляли Et<sub>3</sub>N (0,239 мл, 1,72 ммоль). Холодную баню убрали, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду. Продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный органический экстракт промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения 23 (43 мг, выход 72%) в виде белого пенящего вещества. m/z=522,3 (M+1).

Соединение 24. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (21 мг, 0,15 ммоль) и МХПБК (≤77%, 28 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору соединения 23 (43 мг, 0,082 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 ч добавляли дополнительное количество Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (10 мг, 0,070 ммоль) и МХПБК (≤77%, 14 мг, 0,062 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения 24 (28 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. m/z=538,3 (M+1).

Соединение 25. К раствору соединения 24 (28 мг, 0,052 ммоль) в MeOH (0,52 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 24 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали.

Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением

ем соединения 25 (18 мг, выход 68%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=510,3$  (M+1).

Соединение Т6. К раствору соединения 25 (17,5 мг, 0,034 ммоль) в ДМФА (0,17 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (4,9 мг, 0,017 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (9 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 11 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т6 (11 мг, выход 63%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=508,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,96 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,20 (с, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,00 (с, 6H), 1,17-2,02 (м, 15H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 26. К раствору соединения 9 (1,00 мг, 2,00 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) добавляли хлорметил-метилловый эфир (0,46 мг, 6,05 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения 26 (0,98 г, выход 90%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=543,4$  (M+1).

Соединение 27. К смеси соединения 26 (955 мг, 1,76 ммоль) в  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (4,3 мл, 53,5 ммоль) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 6,1 мл, 26,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли МТБЭ, затем 3н. водный раствор HCl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (18 мл) и воде (2 мл). Добавляли  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (185 мг, 2,66 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения 27 (615 мг, выход 61%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=568,4$  (M+1).

Соединение 28. К смеси соединения 27 (200 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (3,5 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 0,16 мл, 0,69 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Добавляли МТБЭ. Смесь промывали водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Водный промывочный раствор экстрагировали обратной экстракцией с МТБЭ. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 28 (210 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=568,4$  (M+1).

Соединение Т7. К раствору соединения 28 (все, что получено на последней стадии) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (53 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (90 мкл, 1,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 20 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-45% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т7 (170 мг, выход 85%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=566,2$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,49 (AB, 2H), 3,72 (д, 1H,  $J=9,2$  Гц), 3,68 (с, 3H), 3,43 (д, 1H,  $J=9,2$  Гц), 3,26 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,92 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 2,45 (дд, 1H,  $J=1,2, 10,8$  Гц), 1,47 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,14-1,94 (м, 14H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

Соединение Т8. К раствору соединения 29 (32 мг, 0,061 ммоль) в пиридине (0,3 мл) добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (30 мкл, 0,32 ммоль) и каталитическое количество DMAP при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивали смесь 5 мин. Продукт экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водным 1н. HCl и водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т8 (11 мг, выход 32%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=564,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,30 (д, 1H,  $J=10,8$  Гц), 4,14 (д, 1H,  $J=11,6$  Гц), 3,70 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,94 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 2,07 (дд, 1H,  $J=2,0, 11,6$  Гц), 1,99 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,18-1,95 (м, 14H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение Т9. К раствору соединения 29 (37 мг, 0,071 ммоль) и пиридина (57 мкл, 0,71 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,35 мл) добавляли  $\text{VzCl}$  (13 мкл, 0,11 ммоль) и каталитическое количество DMAP при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором 1н. HCl и водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т9 (31 мг, выход 70%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=626,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (с, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 4,58 (д, 1H,  $J=11,2$  Гц), 4,39 (д, 1H,  $J=11,2$  Гц), 3,69 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 2,92 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 2,20 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,10-1,87 (м, 14H), 0,98 (с, 3H), 0,87 (с, 3H), 0,85 (с, 3H).

Соединение 30. К раствору соединения 13 (112 мг, 0,21 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (53 мкл, 0,62 ммоль) и каталитическое количество ДМФА при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле и снова концентрировали с получением соединения 30 в виде желтого твердого вещества. Соединение 30 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 31. Соединение 30 (все, что получено на последней стадии) растворяли в толуоле (1 мл). Добавляли  $\text{NaN}_3$  (17 мг, 0,26 ммоль), ацетон (2 мл) и воду (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли толуол. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 31 в виде белого пенистого вещества.  $m/z=563,3$  (M+1).

Соединение 32. Соединение 31 (все, что получено на последней стадии) растворяли в толуоле (2 мл) и нагревали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Раствор охлаждали и концентрировали с получением соединения 32 (92 мг, выход 83% из 13) в виде желтого пенистого вещества.  $m/z=535,3$  (M+1).

Соединение 33. Соединение 32 (92 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeCN (1,7 мл) при комнатной температуре. Добавляли 12н. водный раствор HCl (0,34 мл, 4,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 3н. водный раствор NaOH (1,36 мл, 4,08 ммоль), EtOAc и водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали до получения прозрачного двухфазного раствора. Органический экстракт отделяли, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения 33 (90 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества.

Соединение 34. Соединение 33 (90 мг, 0,18 ммоль) и  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (82 мг, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения 34 (74 мг, выход 69%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=609,4$  (M+1).

Соединение 35. Соединение 34 (74 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (1,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 35 (66 мг, выход 89%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=609,3$  (M+1). Соединение 35 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T10. DDQ (30 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору соединения 35 (66 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (1,1 мл). Реакционную смесь нагревали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водные промывочные растворы снова экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения T10 (40 мг, выход 61%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=551,3$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,76 (ш, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 2,91 (д, 1H, J=4,4 Гц), 2,90 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16-1,94 (м, 14H), 1,01 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение T11. Соединение T10 (40 мг, 0,066 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Добавляли  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения T11 (11 мг, выход 33%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=507,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,93 (д, 1H, J=4,4 Гц), 2,18 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18-1,85 (м, 16H), 1,00 (с, 6H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение T12. К раствору соединения T11 (16 мг, 0,031 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,6 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 мкл, 0,093 ммоль) и  $\text{AcCl}$  (4 мкл, 0,056 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения T12 (7 мг, выход 40%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=549,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,90 (д, 1H, J=4,4 Гц), 2,86 (дд, 1H, J=4,0, 10,3 Гц), 1,97 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,12-1,95 (м, 14H), 0,99 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 36. К суспензии  $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$  (25 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (100 мкл, 0,72 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания реакционной смеси в течение 10 мин добавляли соединение 30 (100 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Растворитель удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения 36 (83 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=551,3$  (M+1).

Соединение 37. К суспензии  $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$  (30 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$

(100 мкл, 0,72 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 10 мин добавляли соединение 30 (100 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 37 (89 мг, выход 88%).  $m/z=565,3$  (M+1).

Соединение 38. Соединение 36 (83 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (63 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 38 в виде белого пенистого вещества.  $m/z=551,3$  (M+1).

Соединение 38 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T13. DDQ (38 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору соединения 38 (все, что получено на последней стадии) в бензоле (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения T13 (42 мг, выход 51% из 36) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=549,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 6,35 (к, 1H, J=4,4 Гц), 5,99 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,95 (д, 1H, J=4,8 Гц), 2,92 (дд, 1H, J=3,2, 10,4 Гц), 2,81 (д, 3H, J=4,8 Гц), 1,54 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,16-1,96 (м, 14H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 39. Соединение 37 (86 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (63 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 39 в виде белого пенистого вещества.  $m/z=565,3$  (M+1). Соединение 39 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T14. DDQ (38 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору соединения 39 (все, что получено на последней стадии) в бензоле (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного соединения T14, которое снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения T14 (17 мг, выход 20% из 37) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=563,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,94 (д, 1H, J=4,8 Гц), 2,84 (шс, 6H), 2,19 (д, 1H, J=12,2 Гц), 1,56 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,14-1,94 (м, 14H), 1,01 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 40. Соединение 30 (70 мг, 0,13 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,3 мл). Добавляли  $\text{NH}_3$  (2 М в MeOH, 0,13 мл, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч добавляли дополнительное количество  $\text{NH}_3$  (2 М в MeOH, 0,13 мл, 0,26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч.

Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl.

Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения 40 (35 мг, выход 52%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=537,2$  (M+1).

Соединение 41. Соединение 40 (35 мг, 0,10 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (1,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения 41 (23 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=537,3$  (M+1).

Соединение T15. К раствору соединения 41 (23 мг, 0,043 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (6 мг, 0,021 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения T15 (15 мг, выход 65%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=535,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 6,29 (ш, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,43 (ш, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,96 (д, 1H, J=4,6 Гц), 2,85 (дд, 1H, J=3,6, 10,3 Гц), 1,58 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,16-1,96 (м, 14H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 42. К суспензии соединения 30 (30 мг, 0,054 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли раствор ацетгидразида (12 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (15 мкл, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией

(силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 42 (26 мг, выход 78%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=594,2$  (M+1).

Соединение 43. Соединение 42 (24 мг, 0,040 ммоль) и TsOH·H<sub>2</sub>O (5 мг, 0,026 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения 43 (20 мг, выход 86%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=576,2$  (M+1).

Соединение 44. Соединение 43 (20 мг, 0,035 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 44 (21 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=576,3$  (M+1). Соединение 44 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T16. Смесь DDQ (9,1 мг, 0,040 ммоль) и соединения 44 (21 мг, 0,036 ммоль) в бензоле (1,6 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический экстракт промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% ацетона в гексанах) с получением соединения T16 (12,6 мг, выход 60%) в виде желтого пенистого вещества.  $m/z=574,3$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,95 (д, 1H, J=4,8 Гц), 2,55 (с, 3H), 2,72 (дд, 1H, J=1,9, 12,2 Гц), 1,80-1,98 (м, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,13-1,77 (м, 11H), 1,00 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Соединение 45. Смесь соединения 9 (0,30 г, 0,60 ммоль), этиленгликоля (0,3 мл, 5,39 ммоль) и PPTS (25 мг, 0,10 ммоль) в бензоле (70 мл) нагревали до кипения с насадкой Дина-Старка в течение 6 ч. Смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 45 (239 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=543,5$  (M+1).

Соединение 46. Смесь соединения 45 (0,77 г, 1,42 ммоль) и периодинана Десс-Мартина (0,78 г, 1,84 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в колбу, содержащую раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2,2 г) в воде (25 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь перемешивали до получения прозрачных фаз. Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали дополнительным количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 46 (0,73 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=541,3$  (M+1).

Соединение 47. (Метоксиметил)трифенилфосфония хлорид (3,72 г, 10,86 ммоль) суспендировали в ТГФ (30 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли n-BuLi (1,6 М раствор в гексане, 5,66 мл, 9,05 ммоль). Оранжево-красную смесь перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор соединения 46 (0,98 г, 1,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 5 мин. Колбу промывали ТГФ (3 мл) и добавляли этот раствор к реакционной смеси. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь снова охлаждали на ледяной бане и гасили посредством быстрого добавления насыщенного водного раствора KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением светлого желто-коричневого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 25% EtOAc в гексанах) получали соединение 47 (0,80 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=569,4$  (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР спектр подтвердил стереохимию цис-олефина.

Соединение 48. 10% Pd/C (17 мг) добавляли к раствору соединения 47 (114 мг, 0,20 ммоль) в EtOAc (5 мл). Колбу вакуумировали и три раза продували H<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> из баллона. Добавляли дополнительное количество 10% Pd/C (28 мг) и три раза вакуумировали и продували колбу H<sub>2</sub>. Содержимое колбы перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 3 дней. Смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали с получением соединения 48 (127 мг, количественный выход) в виде маслянистого вещества.  $m/z=571,5$  (M+1).

Соединение 49. Смесь соединения 48 (127 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (15 мл) и 1н. водного раствора HCl (3 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 1н. водного раствора HCl (1 мл) и медленно концентрировали смесь посредством ротационного испарения (T<35°C). Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором. Продукт экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 49 (100 мг, выход 95%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=527,5$  (M+1).

Соединение 50. Соединение 49 (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в HCO<sub>2</sub>Et (10 мл) и добавляли Na-OMe (5,4 М раствор в MeOH, 0,2, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем гасили насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (20 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический

экстракт сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 50 (85 мг, выход 81%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=555,5$  (M+1).

Соединение 51. Соединение 50 (85 мг, 0,15 ммоль) смешивали с  $NH_2OH \cdot HCl$  (25 мг, 0,36 ммоль) в  $EtOH$  (10 мл). Смесь быстро нагревали при  $50^\circ C$ , затем перемешивали при комнатной температуре, контролируя по ТСХ.  $EtOH$  несколько раз удаляли ротационным испарением при  $50^\circ C$  и добавляли обратно в реакционную смесь до завершения реакции, по данным ТСХ. Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл). Продукт экстрагировали  $EtOAc$  (100 мл). Органический экстракт сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 51 (81 мг, выход 96%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=552,5$  (M+1).

Соединение 52. Соединение 51 (81 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли  $MeOH$  (1 мл) и  $NaOMe$  (5,4 M раствор в  $MeOH$ , 0,2 мл, 1,08 ммоль) were added. После перемешивания в течение 4,5 ч смесь гасили насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (20 мл). Продукт экстрагировали  $EtOAc$  (100 мл). Органический экстракт сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 52 (78 мг, выход 96%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=552,5$  (M+1).

Соединение T17. Смесь соединения 52 (78 мг, 0,14 ммоль) и DDQ (42 мг, 0,18 ммоль) в бензоле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли  $EtOAc$  (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  ( $2 \times 20$  мл). Органический экстракт сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали до стекловидного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 25%  $EtOAc$  в гексанах) получали соединение T17 (11,6 мг, выход 15%) в виде стекловидного/пенистого вещества.  $m/z=550,5$  (M+1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,34 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,93 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц), 1,47 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,97-2,35 (м, 17H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 53. Соединение 47 (234 мг, 0,41 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и воде (1 мл). Добавляли 1 н. водный раствор  $HCl$  (0,6 мл) и перемешивали раствор в течение 2 дней. Раствор разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали с получением белого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 33%  $EtOAc$  в гексанах) получали соединение 53 (210 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=555,5$  (M+1).

Соединение 54. Соединение 53 (205 мг, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и  $EtOH$  (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли  $NaBH_4$  (4 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 мин. По частям добавляли дополнительное количество  $NaBH_4$  (14 мг, 0,37 ммоль) за 90 мин. После перемешивания в течение еще 30 мин смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 54 (208 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=557,5$  (M+1).

Соединение 55. Соединение 54 (207 г, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли 3н. водный раствор  $HCl$  (1,5 мл). Раствор перемешивали в течение 3 ч, затем осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 55 (208 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=513,5$  (M+1).

Соединение 56. Соединение 55 (150 мг, 0,29 ммоль) растворяли в  $HCO_2Et$  (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли  $NaOMe$  (30 мас.% раствор в  $MeOH$ , 0,53 г, 2,95 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи и снова охлаждали на ледяной бане. Добавляли насыщенный водный раствор  $KH_2PO_4$  (20 мл). Смесь экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 56 (170 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=541,4$  (M+1).

Соединение 57. Соединение 56 (0,29 ммоль) растворяли в  $EtOH$  (5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли  $NH_2OH \cdot HCl$  (60 мг, 0,87 ммоль) и нагревали смесь при  $50^\circ C$  в течение ночи. Раствор охлаждали и концентрировали, затем разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 57 (160 мг, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=538,5$  (M+1).

Соединение 58. Соединение 57 (0,29 ммоль) растворяли в  $MeOH$  (8 мл) и добавляли  $K_2CO_3$  (160 мг, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением светло-желтого стекловидного вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 33%  $EtOAc$  в гексанах) получали соединение 58 (102 мг, выход 65%) в виде

белого твердого вещества.  $m/z=538,5$  ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,74 (с, 1H), 4,06 (дт, 1H,  $J=3,2$ , 9,2 Гц), 3,89 (к, 1H,  $J=8,8$  Гц), 3,69 (с, 3H), 3,12 (дд, 1H,  $J=3,6$ , 13,2 Гц), 3,02 (м, 1H), 2,84 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 2,54 (с, 1H), 2,18 (дд, 1H,  $J=3,9$ , 13,0 Гц), 1,26 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,10-2,08 (м, 18H), 1,09 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 59. Соединение 58 (43 мг, 0,080 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,056 мл, 0,40 ммоль), затем  $\text{TBSCl}$  (24 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{DMAP}$  (1 мг). Раствор перемешивали в течение 4 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 59 (60 мг, выход 98%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=766,5$  ( $M+1$ ).

Соединение T18. Соединение 59 (60 мг, 0,078 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11 мг, 0,039 ммоль) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли пиридин (0,2 мл) и нагревали раствор при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Раствор охлаждали, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением желтого маслянистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 5%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) получали соединение T18 (24 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=650,5$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 3,04 (м, 1H), 2,94 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 2,41 (м, 1H), 2,34 (д, 1H,  $J=10,6$  Гц), 1,49 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,10-1,95 (м, 15H), 1,01 (с, 6H), 0,91 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

Соединение T19. Соединение T18 (17 мг, 0,026 ммоль) растворяли в  $\text{MeCN}$  (2 мл). Добавляли воду (3 капли) и  $\text{HF}$ -пиридин (70% раствор, 3 капли). Раствор перемешивали в течение ночи, затем разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и сушили под вакуумом с получением белого пенистого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 10%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) получали соединение T19 (8 мг, выход 57%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=536,4$  ( $M+1$ ). В  $\text{CDCl}_3$  соединение T19 существует в виде смеси с соединением 60.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (с, 0,5H), 7,00 (с, 0,5H), 5,97 (с, 0,5H), 5,84 (с, 0,5H), 3,70 (с, 1,5H), 3,69 (с, 1,5H), 1,49 (с, 1,5H), 1,39 (с, 1,5H), 1,32 (с, 1,5H), 1,29 (с, 1,5H), 1,25 (с, 1,5H), 1,16 (с, 1,5H), 1,14 (с, 1,5H), 1,00 (с, 1,5H), 0,99 (с, 1,5H), 0,97 (с, 1,5H), 0,90 (с, 1,5H), 0,89 (с, 1,5H).

Соединение 61. К перемешиваемому раствору  $\text{NaN}$  (0,049 г, 1,22 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 45 (0,49 г, 0,902 ммоль) в ТГФ (4,0 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли  $\text{MeI}$  (0,124 мл, 1,99 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 ч, а затем нагревали до  $45^\circ\text{C}$ , перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$  концентрировали. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) получали соединение 61 (0,143 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=557,5$  ( $M+1$ ).

Соединение 62. Смесь соединения 61 (0,143 г, 0,257 ммоль), 3н. водного раствора  $\text{HCl}$  (1,2 мл, 3,6 ммоль) и ТГФ (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток сушили под высоким вакуумом с получением соединения 62 (0,130 г, выход 99%) в виде бесцветного вязкого твердого вещества.  $m/z=513,5$  ( $M+1$ ).

Соединение 63. Соединение 62 (0,130 г, 0,254 ммоль) растворяли в  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (6,0 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли  $\text{NaOMe}$  (30 мас.% раствор в  $\text{MeOH}$ , 0,46 г, 2,55 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток сушили под высоким вакуумом с получением соединения 63 (0,135 г, 98%) в виде светло-оранжевого пенистого вещества.  $m/z=541,5$  ( $M+1$ ).

Соединение 64. Соединение 63 (0,135 г, 0,249 ммоль) растворяли в  $\text{EtOH}$  (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл). Добавляли  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (0,052 г, 0,748 ммоль) и перемешивали смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь охлаждали, концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток сушили под высоким вакуумом с получением соединения 64 (0,134 г, количественный выход) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=538,4$  ( $M+1$ ).

Соединение 65. Смесь соединения 64 (0,134 г, 0,249 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,139 мг, 1,00 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. В результате

флэш-хроматографии (силикагель, 25% EtOAc в гексанах) получали соединение 65 (0,082 г, выход 62%) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=538,4$  (M+1).

Соединение T20. К перемешиваемому раствору соединения 65 (0,080 г, 0,148 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0,022 г, 0,073 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (0,08 мл, 0,993 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C, перемешивали в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Водный промывочный раствор экстрагировали обратной экстракцией с EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 25% EtOAc в гексанах) получали соединение T20 (0,048 г, 61%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=536,4$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,53 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,32 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,22 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,92 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,42 (д, 1H, J=9,5 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,15-1,95 (м, 14H), 1,02 (с, 6H), 0,99 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 66. Раствор соединения 57 (109 мг, 0,20 ммоль) в ацетоне (2 мл) охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли реактив Джонса (2,5 М) до стойкого оранжевого цвета. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 15 мин. Дополнительно добавляли небольшие количества реактива Джонса в течение 30 мин для поддержания оранжевого цвета реакционной смеси. После перемешивания в течение еще 20 мин смесь снова охлаждали на ледяной бане и добавляли i-PrOH, чтобы погасить реакцию. Большую часть растворителя удаляли посредством концентрирования. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 66 (103 мг, выход 92%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=552,4$  (M+1).

Соединение 67. Неочищенное соединение 66 (100 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли триметилсилилдиазометан (2 М раствор в гексане, 0,5 мл, 1,0 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 мин. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 2 ч. Раствор концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества. В результате флэш-хроматографии (силикагель, 33% EtOAc в гексане) получали соединение 67 (64 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=566,4$  (M+1).

Соединение 68. Соединение 67 (61 мг, 0,11 ммоль) суспендировали в MeCN (2 мл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение ночи, а затем концентрировали. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили под вакуумом с получением соединения 68 (65 мг, количественный выход) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=566,4$  (M+1).

Соединение T21. К перемешиваемому раствору соединения 68 (0,058 г, 0,102 ммоль) в ДМФА (2 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,015 г, 0,052 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Через 30 мин добавляли пиридин (0,1 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 ч. Образец охлаждали, концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения T21 (0,036 г, выход 63%) в виде грязновато-белого пенистого вещества.  $m/z=564,4$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,07 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,04 (м, 1H), 2,91 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,62 (д, 1H, J=6,5 Гц), 2,21 (дд, 1H, J=1,8, 11,9 Гц), 1,50 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,15-1,94 (м, 14H), 1,00 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 70. К перемешиваемому раствору соединения 69 (2,00 г, 4,27 ммоль) и ДМФА (5 капель) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 мл) по каплям добавляли (COCl)<sub>2</sub> (1,1 мл, 12,8 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали, а затем сушили в вакууме в течение 30 мин. Полученное желтое твердое вещество растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) и по каплям добавляли к перемешиваемой суспензии гидрохлорида трифторэтиламина (1,16 г, 8,56 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,0 мл, 21,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. После добавления раствор перемешивали в течение 1 ч, концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 70 (1,90 г, выход 81%) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=550$  (M+1).

Соединение 71. Смесь соединения 70 (1,90 г, 3,46 ммоль), NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,48 г, 6,91 ммоль) и NaOAc (0,57 г, 6,94 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,5 мл) и EtOH (8,5 мл) нагревали при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч, а затем фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат концентрировали и разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным

солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 71 (2,52 г, количественный выход) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=565$  (M+1).

Соединение 72. К перемешиваемой суспензии соединения 71 (все, что получено на последней стадии) в  $AsOH$  (10 мл) по каплям добавляли  $As_2O$  (0,50 мл, 5,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, раствор обрабатывали 1,2-дихлорэтаном (25 мл), йодбензолдиацетатом (1,67 г, 5,18 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (0,039 г, 0,17 ммоль). Образец дегазировали, а затем нагревали при  $70^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Образец охлаждали, концентрировали, а затем разделяли между насыщенным солевым раствором (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $EtOAc$  в гексанах) с получением соединения 72 (0,89 г, выход 38%) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=665$  (M+1).  $^1H$  ЯМР показал, что соединение 72 представляет собой смесь C4-диастереомеров ( $C4\alpha-CH_2OAc/C4\beta-CH_2OAc=4/1$ ).

Соединение 73. К перемешиваемому раствору соединения 72 (0,89 г, 1,33 ммоль) в  $MeOH$  (20 мл) одной порцией добавляли  $K_2CO_3$  (0,92 г, 6,66 ммоль) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ . После перемешивания при  $0^\circ C$  в течение 1,5 ч смесь отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $EtOAc$  в  $CH_2Cl_2$ ) с получением соединения 73 (0,52 г, выход 67%) в виде желтого пенистого вещества.  $m/z=581$  (M+1).

Соединение 74. К перемешиваемому раствору соединения 73 (0,49 г, 0,85 ммоль) и  $EtOH$  (20 мл) и воде (5 мл) одной порцией добавляли бисульфит натрия (0,31 г, 2,98 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь нагревали при  $80^\circ C$  в течение 2,5 ч, охлаждали, концентрировали и разделяли между насыщенным солевым раствором (50 мл) и  $CHCl_3$  (50 мл). Органический экстракт сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 74 (0,41 г, выход 85%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=536$  (M- $CH_2O$ +1).

Соединение 75. К перемешиваемому раствору соединения 74 (0,41 г, 0,72 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (0,44 мл, 2,53 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,26 мл, 1,47 ммоль) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ . После медленного нагревания до комнатной температуры в течение ночи образец концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $EtOAc$  в гексанах) с получением соединения 75 (0,25 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=696$  (M+1).

Соединение 76. К перемешиваемому раствору соединения 75 (0,25 г, 0,36 ммоль) в  $HCO_2Et$  (5 мл) добавляли  $NaOMe$  (30 мас.% раствор в метаноле, 0,34 мл, 1,81 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 76 (0,26 г, выход 97%) в виде светло-коричневого пенистого вещества.  $m/z=724$  (M+1).

Соединение 77. Смесь соединения 76 (0,26 г, 0,36 ммоль) и  $NH_2OH \cdot HCl$  (0,061 г, 0,88 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали при  $50^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Образец охлаждали, концентрировали и разделяли между насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (25 мл) и  $EtOAc$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 77 (0,19 г, выход 92%) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=591$  (M+1). Соединение 77 содержало примесь 2-(триметилсилил)этанола, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 78. Раствор соединения 77 (0,19 г, 0,33 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали  $K_2CO_3$  (0,23 г, 1,66 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 6,5 ч реакционную смесь отфильтровывали через слой  $Celite^{\circledR}$ . Фильтрат концентрировали и разделяли между насыщенным водным раствором  $KH_2PO_4$  (15 мл) и  $EtOAc$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 78 (0,18 г, выход 92%) в виде светло-желтого пенистого вещества.  $m/z=591$  (M+1). Соединение 78 содержало примесь 2-(триметилсилил)этанола, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T22. Суспензию соединения 78 (0,16 г, 0,26 ммоль) и  $DDQ$  (0,073 г, 0,32 ммоль) в бензоле (20 мл) и диоксане (10 мл) нагревали при  $85^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч.

Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разделяли между насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл).

Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $EtOAc$

в гексанах) с получением соединения Т22 (0,050 г, выход 32%) в виде светло-коричневого пеннистого вещества.  $m/z=589$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 6,10 (ш, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,93 (д, 1H,  $J=11,5$  Гц), 3,51 (д, 1H,  $J=10,9$  Гц), 3,05 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,93 (м, 1H), 2,37 (д, 1H,  $J=9,6$  Гц), 1,52 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,15-2,09 (м, 15H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Соединение Т23. Смесь соединения Т22 (0,028 г, 0,049 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (0,020 г, 0,24 ммоль) в  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,0 мл, 10,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, суспендировали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения Т23 (0,016 г, выход 52%) в виде грязновато-белого пеннистого вещества.  $m/z=631$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,02 (т, 1H,  $J=6,5$  Гц), 5,99 (с, 1H), 4,31 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 4,15 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 3,96 (м, 2H), 3,05 (д, 1H,  $J=4,5$  Гц), 2,94 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,17-1,86 (м, 13H), 1,12 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Соединение 79. К перемешиваемому раствору соединения 77 (0,31 г, 0,52 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (0,28 г, 0,66 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 5% водный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) и насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Органический экстракт отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 79 (0,31 г, количественный выход) в виде грязновато-белого пеннистого вещества.  $m/z=589$  (M+1).

Соединение 80. К перемешиваемому раствору соединения 79 (0,31 г, 0,52 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,15 г, 1,06 ммоль) и МХПБК ( $\leq 77\%$ , 0,18 г, 0,80 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (0,66 г в воде (10 мл)) и перемешивали в течение 30 мин. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 80 (0,26 г, выход 81%) в виде грязновато-белого пеннистого вещества.  $m/z=605$  (M+1).

Соединение 81. К раствору соединения 80 (0,26 г, 0,43 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли  $\text{NaOMe}$  (30 мас.% раствор в метаноле, 0,24 мл, 1,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл) и  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 81 (0,22 г, выход 89%) в виде светло-коричневого пеннистого вещества.  $m/z=577$  (M+1).

Соединение Т24. К перемешиваемому раствору соединения 81 (0,22 г, 0,38 ммоль) в ДМФА (8 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,054 г, 0,19 ммоль) в ДМФА (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Через 30 мин добавляли пиридин (0,31 мл, 3,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали, концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл) и  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения Т24 (0,129 г, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=575$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 6,04 (т, 1H,  $J=6,5$  Гц), 5,92 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,24 (с, 1H), 3,04 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,93 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,17-2,15 (м, 15H), 1,02 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 82. К перемешиваемому раствору соединения 9 (5,3 г, 10,64 ммоль) и  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина (6,49 мл, 37,24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (3,77 мл, 21,28 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения 82 (6,4 г, выход 96%) в виде белого пеннистого вещества.  $m/z=629,4$  (M+1).

Соединение 83. Смесь соединения 82 (7,43 г, 11,81 ммоль),  $\text{LiBr}$  (10,27 г, 118,2 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (2,42 г, 29,6 ммоль) в  $\text{N,N}$ -диметилацетамиде (120 мл) нагревали при  $150^\circ\text{C}$ , пропуская  $\text{N}_2$  через реакционную смесь, в течение 6 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения 83 (3,85 г, выход 53%) в виде белого пеннистого вещества.  $m/z=615,4$  (M+1).

Соединение 84 и 85. К смеси соединения 83 (5,5 г, 8,94 ммоль) в  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (37 мл, 447 ммоль) добавляли  $\text{NaOMe}$  (25% мас./мас. в  $\text{MeOH}$ , 20,5 мл, 89,4 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли МТБЭ, затем 1н. водный раствор  $\text{HCl}$  (89 мл, 89 ммоль). Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{EtOH}$  (90 мл) и воде (9 мл). Добавляли  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (804 мг, 11,6 ммоль). Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения 84 (1,22 г, выход 26%) и 85 (1,77 г, выход 30%). Соединение 84: белое твердое вещество,  $m/z=510,3$  (M+1); соединение 85: белое твердое вещество,  $m/z=640,4$  (M+1).

Соединение 86. Смесь соединения 84 (105 мг, 0,206 ммоль), пиридина (0,5 мл, 6,18 ммоль), уксусного ангидрида (0,250 мл, 2,68 ммоль) и DMAP (2,5 мг, 0,02 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор  $\text{Aq. NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Смесь перемешивали в течение 60 мин и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 86 (110 мг, выход 97%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=552,3$  (M+1).

Соединение 87. К перемешиваемому раствору соединения 86 (110 мг, 0,199 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (51 мкл, 0,60 ммоль) при комнатной температуре, затем одну каплю ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле и снова концентрировали с получением хлорангидрида кислоты в виде желтого пенного вещества. Хлорангидрид кислоты суспендировали в  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 мл). Добавляли  $\text{EtNH}_2$  (2 М в ТГФ, 0,3 мл, 0,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (55 мкл, 0,4 0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органические экстракты промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения 87 (65 мг, выход 56%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=579,4$  (M+1).

Соединение 88. К раствору соединения 87 (64 мг, 0,110 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (61 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 14 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 88 (32 мг, выход 54%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=537,3$  (M+1).

Соединение T25. К раствору соединения 88 (32 мг, 0,06 ммоль) в бензоле (2 мл) добавляли DDQ (16,2 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при в течение 30 мин при кипении с обратным холодильником и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением T25 (10 мг, выход 31%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=535,3$  (M+1);  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,79 (т, 1H,  $J=5,9$  Гц), 3,92 (д, 1H,  $J=10,9$  Гц), 3,51 (д, 1H,  $J=10,9$  Гц), 3,32 (м, 2H), 3,06 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,85 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,15-2,01 (м, 15H), 1,13 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,06 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 89. Смесь соединения 84 (445 г, 0,87 ммоль),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (495 мг, 3,49 ммоль) и периодианна Десс-Мартина (740 мг, 1,75 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10% водный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 89 (500 мг) в виде грязновато-белого пенного вещества.  $m/z=508,3$  (M+1). Соединение 89 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 90.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (4 95 мг, 3,4 9 ммоль) и МХПБК ( $\leq 77\%$ , 292 мг, 1,31 ммоль) добавляли к раствору соединения 89 (все, что получено на последней стадии) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (C18, 10-100%  $\text{MeCN}$  в воде) с получением соединения 90 (227 мг, выход 50% из 84) в виде белого твердого вещества.  $m/z=524,3$  (M+1).

Соединение 91. К раствору соединения 90 (70 мг, 0,13 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,6 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (34 мкл, 0,40 ммоль) и каталитическое количество ДМФА при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле и снова концентрировали с получением соединения 91 (70 мг) в виде желтого пенного вещества.

Соединение 92. Соединение 91 (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,1 мл). Добавляли  $\text{EtNH}_2$  (2 М в ТГФ, 0,12 мл, 0,24 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения 92 (38 мг, выход 60% из 90) в виде светло-желтого пенного вещества.  $m/z=551,3$  (M+1).

Соединение 93. Смесь соединения 92 (36 мг, 0,065 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36 мг, 0,26 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением

ем соединения 93 (30 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=523,3$  (M+1).

Соединение T26. К раствору соединения 93 (30 мг, 0,057 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8,2 мг, 0,029 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси 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 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения T26 (23 мг, выход 77%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=521,3$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,77 (т, 1H, J=5,7 Гц), 3,31 (м, 2H), 3,26 (с, 1H), 3,06 (д, 1H, J=4,6 Гц), 2,86 (м, 1H), 1,92-2,14 (м, 3H), 1,72-1,85 (м, 4H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,13 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,10-1,60 (м, 8H), 1,01 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 94. Соединение 91 (123 мг, 0,23 ммоль) растворяли в толуоле (1,2 мл) и ацетоне (2,4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор NaN<sub>3</sub> (19 мг, 0,29 ммоль) в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% EtOAc в гексанах) с получением соединения 94 (72 мг, выход 60%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=549,3$  (M+1).

Соединение 95. Раствор соединения 94 (100 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали при 85°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением соединения 95, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=521,3$  (M+1).

Соединение 96. К раствору соединения 95 (все, что получено на последней стадии) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,7 мл) добавляли 12н. водный раствор HCl (0,34 мл, 4,08 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH>7 и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения 96 (85 мг) в виде желтого пенистого вещества.  $m/z=467,3$ . Неочищенный продукт был загрязнен основной примесью, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 97. К раствору соединения 96 (все, что получено на последней стадии) и 2,2-дифторпропионовой кислоты (25 мг, 0,23 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (≥50 мас.% в EtOAc, 224 мкл, 0,38 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (79 мкл, 0,56 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения 97 (20 мг, выход 20% из 94) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=559,3$  (M+1).

Соединение 98. Смесь соединения 97 (20 мг, 0,036 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (1,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 98 (19 мг, выход 95%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=559,4$  (M+1).

Соединение T27. К раствору соединения 98 (19 мг, 0,034 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (5 мг, 0,017 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (8 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения T27 (13 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=557,3$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,91 (шс, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,98 (д, 1H, J=4,6 Гц), 2,81 (м, 1H), 1,78 (т, 3H, J=19,3 Гц), 1,55 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,16-2,18 (м, 15H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 99. К перемешиваемому раствору соединения 85 (0,65 г, 1,02 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,42 мл, 3,01 ммоль) в бензоле (25 мл) по каплям добавляли дифенилфосфорилазид (0,33 мл, 1,53 ммоль) при 0°C. После медленного нагревания до комнатной температуры в течение ночи смесь концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученное светло-желтое маслянистое вещество (0,92 г) растворяли в бензоле (50 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Образец охлаждали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 2 5% EtOAc в гексанах) с получением соединения 99 (0,72 г, количественный выход).  $m/z=637$  (M+1). Соединение 99 содержало примесь дифенилфосфорилазида, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 100. Раствор соединения 99 (все, что получено на последней стадии) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) обрабатывали 12н. водным раствором  $\text{HCl}$  (2,1 мл, 25,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали, а затем сушили под вакуумом в течение ночи. Полученное клейкое маслянистое вещество осторожно разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 100 (0,52 г, количественный выход) в виде светло-коричневого пеннистого вещества.  $m/z=481$  ( $M+1$ ). Соединение 100 содержало примесь дифенилфосфорилзида, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 101 и 102. К перемешиваемому раствору соединения 100 (0,27 г, 0,56 ммоль), 2,2-дифторпропионовой кислоты (0,094 г, 0,85 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,24 мл, 1,72 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) по каплям добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50 мас.% раствор в  $\text{EtOAc}$ , 0,34 мл, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали, а затем разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл) и  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением смеси соединения 101 и соединения 102 (0,12 г) в виде грязновато-белого пеннистого вещества. 101:  $m/z=573$  ( $M+1$ ); 102:  $m/z=665$  ( $M+1$ ). Смесь использовали на следующей стадии без разделения.

Соединение 103. К раствору соединения 101 и 102 (0,12 г, все, что получено на последней стадии) в метаноле (20 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,13 г, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали и разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (50 мл) и  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 103 (100 мг, выход 31% из 100) в виде светло-желтого пеннистого вещества.  $m/z=573$  ( $M+1$ ).

Соединение T28. К перемешиваемому раствору соединения 103 (0,100 г, 0,174 ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (0,025 г, 0,087 ммоль) в ДМФА (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 мин добавляли пиридин (0,14 мл, 1,73 ммоль). Смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$ , перемешивали в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл) и  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 20%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения T28 (0,043 г, выход 43%) в виде грязновато-белого пеннистого вещества.  $m/z=571,3$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,93 (шс, 1H), 3,93 (дд, 1H,  $J=5,5$ , 10,6 Гц), 3,51 (дд, 1H,  $J=5,4$ , 11,0 Гц), 3,02 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц), 2,79 (м, 1H), 2,39 (д, 1H,  $J=7,9$  Гц), 1,78 (т, 3H,  $J=19,5$  Гц), 1,53 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,15-2,15 (м, 15H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 6H), 0,91 (с, 3H).

Соединение T29. Смесь соединения T28 (0,038 г, 0,066 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (0,027 г, 0,33 ммоль) в  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,0 мл, 10,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образец отфильтровывали, а твердое вещество промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения T29 (0,024 г, выход 58%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=613$  ( $M+1$ , 30%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,91 (шс, 1H), 4,31 (д, 1H,  $J=11,1$  Гц), 4,16 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 3,01 (д, 1H,  $J=4,8$  Гц), 2,81 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,78 (т, 3H,  $J=19,5$  Гц), 1,53 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,17-2,13 (м, 15H), 1,13 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 104. Соединение 91 (33 мг, 0,061 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (27 мкл, 0,19 ммоль) и  $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$  (10 мг, 0,122 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения 104 (29 мг, выход 86%) в виде белого пеннистого вещества.  $m/z=551,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 105. Смесь соединения 104 (29 мг, 0,053 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (29 мг, 0,21 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 105 (30 мг, количественный выход).  $m/z=523,3$  ( $M+1$ ). Соединение 105 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T30. DDQ (14 мг, 0,062 ммоль) добавляли к раствору соединения 105 (все, что получено на последней стадии) в бензоле (1,1 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения T30 (9 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=521,2$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,27 (д, 1H,  $J=4,7$  Гц), 3,25 (с, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 1,95-2,04 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,16-1,90 (м, 12H), 1,01 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Соединение 106. Соединение 84 (125 мг, 0,25 ммоль) и [гидрокси(тозилокси)йод]бензол (125 мг, 0,32 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) в закрытой пробирке нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах). Смешанные фракции концентрировали и снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах). Очищенные фракции объединяли и концентрировали с получением соединения 106 (43 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=508,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 107. К раствору соединения 106 (38 мг, 0,075 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (31 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения 107 (33 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=508,3$  ( $M+1$ ).

Соединение Т31. DDQ (18 мг, 0,079 ммоль) добавляли к раствору соединения 107 (33 мг, 0,065 ммоль) в бензоле (1,3 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения Т31 (17 мг, выход 52%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=506,2$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,94 (дд, 1H,  $J=5,9, 10,9$  Гц), 3,52 (дд, 1H,  $J=5,6, 10,8$  Гц), 2,97 (дд, 1H,  $J=3,4, 13,7$  Гц), 2,45 (дд, 1H,  $J=2,1, 11,8$  Гц), 2,10 (дт, 1H,  $J=6,0, 13,4$  Гц), 1,60 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,22-1,93 (м, 14H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (с, 6H).

Соединение Т32. К раствору соединения Т31 (11 мг, 0,022 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 мл) последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (9 мкл, 0,065 ммоль) и  $\text{AcCl}$  (10 об.% раствор в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 мкл, 0,033 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем перемешивали еще 5 мин. Органический экстракт промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения Т32 (12 мг, выход 99%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=548,2$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,33 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 4,13 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 2,97 (дд, 1H,  $J=3,4, 13,7$  Гц), 1,99 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,24-2,16 (м, 15H), 1,16 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 (с, 3H).

Соединение 108. К раствору  $(\text{COCl})_2$  (18 мкл, 0,22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,6 мл) по каплям добавляли ДМСО (28 мкл, 0,39 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли соединение 106 (42 мг, 0,082 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали еще 1 ч. Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (81 мкл, 0,58 ммоль). Холодную баню убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 30 мин. Добавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения 108 в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=506,3$  ( $M+1$ ). Соединение 108 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 109.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (22 мг, 0,15 ммоль) и МХПБК ( $\leq 77\%$ , 28 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору соединения 108 (все, что получено на последней стадии) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения 109 (28 мг, выход 65% из 106) в виде белого твердого вещества.  $m/z=522,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 110. Смесь соединения 109 (28 мг, 0,053 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 мг, 0,22 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 110 (29 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=494,2$  ( $M+1$ ).

Соединение Т33. К раствору соединения 110 (29 мг, 0,059 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (8,4 мг, 0,029 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания реакционной смеси при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч добавляли пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения Т33 (19 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=492,3$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,23 (с, 1H), 2,96 (дд, 1H,  $J=3,4, 13,8$  Гц), 1,62 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,23-2,17 (м, 15H), 1,02 (с, 3H), 0,97 (с, 6H).

Соединение 111. Соединение 106 (226 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ацетоне (5 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли реактив Джонса (2,5 М) до устойчивого оранжевого цвета. Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$

в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. В процессе реакции дополнительно добавляли небольшое количество реактива Джонса для сохранения оранжевого цвета смеси. Добавляли *i*-PrOH, чтобы погасить реакцию. Растворитель удаляли и добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения 111 (167 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=522,3$  (M+1).

Соединение 112. Соединение 111 (38 мг, 0,073 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) и MeOH (0,3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триметилсилилдиазометан (2 M в Et<sub>2</sub>O, 73 мкл, 0,14 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли AcOH, чтобы погасить реакцию. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 112 (30 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=536,2$  (M+1).

Соединение 113. Смесь соединения 112 (30 мг, 0,056 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1n. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 113 (35 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=536,3$  (M+1).

Соединение T34. К раствору соединения 113 (все, что получено на последней стадии) в ДМФА (0,6 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (9 мг, 0,031 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (16 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1n. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% ацетона в гексанах) с получением соединения T34 (25 мг, выход 83%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=534,3$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,97 (дд, 1H, J=3,4, 13,1 Гц), 2,61 (дд, 1H, J=1,9, 12,5 Гц), 2,11 (дт, 1H, J=6,0, 13,2 Гц), 1,60 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,25-2,01 (м, 13H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (с, 6H).

Соединение 114. К раствору соединения 111 (124 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 мл) добавляли (COCl)<sub>2</sub> (60 мкл, 0,71 ммоль) и каталитическое количество ДМФА при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле и снова концентрировали с получением соединения 114 (131 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=540,2, 542,2$  (M+1). Соединение 114 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 115. К суспензии MeNH<sub>2</sub>·HCl (11 мг, 0,16 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (44 мкл, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 мин добавляли соединение 114 (43 мг, 0,079 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 115 (32 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=535,3$  (M+1).

Соединение 116. Соединение 115 (31 мг, 0,058 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (1,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1n. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 116 (30 мг, выход 97%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=535,4$  (M+1). Соединение 116 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение T35. К раствору соединения 116 (30 мг, 0,056 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8 мг, 0,028 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1n. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения T35 (21 мг, выход 70%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=533,3$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 6,39 (к, 1H, J=5,5 Гц), 6,23 (с, 1H), 2,94-3,03 (м, 2H), 2,83 (д, 3H, J=4,7 Гц), 2,11 (дт, 1H, J=6,0, 13,4 Гц), 1,57 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,25-1,95 (м, 13H), 1,07 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).

Соединение 117. К суспензии Me<sub>2</sub>NH·HCl (14 мг, 0,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (44 мкл, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 мин добавляли соединение 114 (43 мг, 0,079 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 117 (32 мг, выход 73%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=549,3$  (M+1).

Соединение 118. Соединение 117 (31 мг, 0,056 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (1,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1n. вод-

ным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 118 (31 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества. m/z=549,3 (M+1). Соединение 118 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение Т36. К раствору соединения 118 (31 мг, 0,056 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8 мг, 0,028 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т36 (20 мг, выход 65%) в виде белого пенистого вещества. m/z=547,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,97 (дд, 1H, J=3,4, 13,7 Гц), 2,85 (шс, 6H), 2,25 (дд, 1H, J=1,5, 11,8 Гц), 2,09 (дт, 1H, J=5,6, 13,2 Гц), 1,65 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,24-2,00 (м, 13H), 1,03 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 (с, 3H).

Соединение 119. К раствору соединения 114 (45 мг, 0,083 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,9 мл) добавляли NH<sub>3</sub> (2 М раствор в MeOH, 0,17 мл, 0,34 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 мин добавляли дополнительное количество NH<sub>3</sub> (2 М раствор в MeOH, 0,04 мл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C еще 20 мин. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения 119 (32 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. m/z=521,3 (M+1).

Соединение 120. Смесь соединения 119 (32 мг, 0,061 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (2,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 120 (34 мг, количественный выход) в виде белого пенистого вещества. m/z=521,3 (M+1). Соединение 120 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение Т37. К раствору соединения 120 (все, что получено на последней стадии) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (9 мг, 0,031 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (16 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения Т37 (21 мг, выход 66%) в виде белого пенистого вещества. m/z=519,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (с, 1H), 6,34 (шс, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,42 (шс, 1H), 2,91-2,98 (м, 2H), 2,13 (дт, 1H, J=5,9, 13,3 Гц), 1,61 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,25-1,95 (м, 13H), 1,07 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).

Соединение 121. Соединение 109 (122 мг, 0,23 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл) и ТГФ (1,5 мл) и охлаждали до 10°C. Добавляли 10% водный раствор NaOH (0,69 мл, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли МТБЭ и 1н. водный раствор HCl (4 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 121 в виде белого пенистого вещества. m/z=494,3 (M-17). Соединение 121 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 122. Соединение 121 (все, что получено на последней стадии) растворяли в толуоле (6 мл) и MeOH (2 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли триметилсилилдиазометан (2 М в Et<sub>2</sub>O, 0,13 мл, 0,26 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством триметилсилилдиазометана (2 М в Et<sub>2</sub>O, 0,20 мл, 0,40 ммоль), который по каплям добавляли при 0°C. Во время добавления реакцию контролировали по ТСХ. После полного израсходования соединения 121 реакцию гасили AcOH и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения 122 (82 мг, выход 67% из 109) в виде белого пенистого вещества. m/z=508,3 (M-17).

Соединение Т38. К раствору соединения 122 (80 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,077 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (37 мкл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т38 (59 мг, выход 74%) в виде белого пенистого вещества. m/z=506,3 (M-17); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,28 (с, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,25 (дт, 1H, J=4,1, 13,3 Гц), 1,56 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,07-2,13 (м, 14H), 1,02 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

Соединение 123. К смеси соединения 95 (50 мг, 0,096 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 90 мкл, 0,39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при ком-

натной температуре в течение 2 ч, нагревали при 55°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и 1н. водный раствор HCl. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения 123 (33 мг, выход 66%) в виде белого пенного вещества. m/z=525,3 (M+1).

Соединение Т39. К раствору соединения 123 (32 мг, 0,061 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (9 мг, 0,031 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (15 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-55% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т39 (28 мг, выход 8 8%) в виде белого твердого вещества. m/z=523,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 3,08 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,72 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,10-2,19 (м, 15H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 124. К раствору соединения 83 (100 мг, 0,16 ммоль) и пиридина (26 мкл, 0,32 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 мл) добавляли (COCl)<sub>2</sub> (41 мкл, 0,49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток смешивали с толуолом и снова концентрировали с получением соединения 124 в виде светло-желтого пенного вещества. m/z=633,4 (M+1). Соединение 124 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 125. К раствору соединения 124 (все, что получено на последней стадии) в толуоле (1 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (12,6 мг, 0,19 ммоль), ацетон (2 мл) и воду (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой и водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения 125 (100 мг, выход 96% из 83) в виде светло-желтого пенного вещества. m/z=640,4 (M+1). Соединение 125 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 126. Соединение 125 (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали и концентрировали с получением соединения 126 (90 мг, выход 93%) в виде светло-желтого пенного вещества. m/z=612,4 (M+1). Соединение 126 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 127. Соединение 126 (330 мг, 0,54 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) при 0°C и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 150 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь растворяли в HCO<sub>2</sub>Et (5 мл) и добавляли NaOMe (30 мас.% в метаноле, 500 мг, 2,78 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 127 (360 мг, количественный выход). m/z=672 (M+1).

Соединение 128. Соединение 127 (355 мг, 0,53 ммоль) растворяли в EtOH. Добавляли NH<sub>2</sub>OH·HCl (75 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и промывали смесь водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 128 (285 мг, количественный выход). m/z=539 (M+1).

Соединение 129. Соединение 128 (160 мг, 0,30 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 129 (100 мг, выход 62%) в виде пенного вещества. m/z=539 (M+1).

Соединение Т40. К раствору соединения 129 (80 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли DDQ (70 мг, 0,31 ммоль) и нагревали раствор при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 15-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения Т40 (12 мг, выход 15%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=537 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,92 (дд, 1H, J=4,7, 10,9 Гц), 3,62 (с, 3H), 3,51 (дд, 1H, J=4,3, 10,9 Гц), 3,11 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,70 (м, 1H), 2,38 (дд, 1H, J=3,1, 10,2 Гц), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,10-2,08 (м, 15H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 6H), 0,89 (с, 3H).

Соединение Т41. Смесь соединения Т40 (37 мг, 0,069 ммоль), As<sub>2</sub>O (3 мл) и NaOAc (30 мг,

0,37 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу сушили над  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения Т41 (32 мг, выход 80%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=579$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,31 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 4,15 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 3,62 (с, 3H), 3,11 (д, 1H,  $J=4,7$  Гц), 2,72 (м, 1H), 2,08 (дд, 1H,  $J=2,4, 11,5$  Гц), 1,99 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,10-2,05 (м, 14H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Соединение 130. К раствору соединения 86 (102 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,8 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (47 мкл, 0,56 ммоль) и каталитическое количество ДМФА при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле и снова концентрировали с получением хлорангидрида кислоты в виде коричневого пенистого вещества. Хлорангидрид кислоты растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (52 мкл, 0,37 ммоль) и ацетилгидразид (41 мг, 0,56 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 130 (114 мг, количественный выход) в виде грязновато-белого пенистого вещества.  $m/z=608,4$  (M+1).

Соединение 131. Соединение 130 (114 мг, 0,18 ммоль) и  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (23 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при кипении в аппарате Дина-Старка в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% ацетона в гексанах) с получением соединения 131 (90 мг, выход 81%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=590,3$  (M+1).

Соединение 132 и 133. Соединение 131 (88 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (63 мг, 0,46 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$ . Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-35% ацетона в гексанах) с получением соединения 132 (36 мг, выход 44%) и соединения 133 (25 мг, выход 31%). Соединение 132: белое пенистое вещество,  $m/z=548,3$ ; соединение 133: белое пенистое вещество,  $m/z=548,3$ .

Соединение Т42. DDQ (18 мг, 0,079 ммоль) добавляли к раствору соединения 132 (36 мг, 0,066 ммоль) в бензоле (0,6 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный промывочный раствор экстрагировали обратной экстракцией с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения Т42 (20 мг, выход 47%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=546,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,92 (дд, 1H,  $J=6,1, 10,9$  Гц), 3,50 (дд, 1H,  $J=5,8, 10,9$  Гц), 3,12 (м, 1H), 2,94 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,52 (с, 3H), 2,36 (м, 1H), 2,19 (дт, 1H,  $J=4,1, 13,3$  Гц), 1,49 (с, 3H), 1,20-2,03 (м, 14H), 1,19 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 6H), 0,94 (с, 3H).

Соединение Т43. К раствору соединения Т42 (15 мг, 0,027 ммоль) в пиридине (0,1 мл) добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (50 мкл, 0,53 ммоль) и каталитическое количество DMAP при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . После перемешивания в течение 5 мин смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт промывали 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  и водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения Т43 (5,5 мг, выход 34%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=588,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,30 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 4,14 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 3,12 (м, 1H), 2,97 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,52 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,20-2,25 (м, 15H), 1,19 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Соединение 134. К раствору  $(\text{COCl})_2$  (10 мкл, 0,12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) по каплям добавляли ДМСО (16 мкл, 0,23 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли соединение 133 (25 мг, 0,046 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали еще 1 ч. Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (45 мкл, 0,32 ммоль). Холодную баню убрали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 30 мин. Добавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-25% ацетона в гексанах) с получением соединения 134 (20 мг, выход 80%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=546,3$  (M+1).

Соединение 135.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (10 мг, 0,070 ммоль) и МХПБК ( $\leq 77\%$ , 13 мг, 0,58 ммоль) добавляли к раствору соединения 134 (20 мг, 0,037 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}$  (0,8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 5 мин и

экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 135.  $m/z=562,3$  (M+1). Соединение 135 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 136. Смесь соединения 135 (все, что получено на последней стадии) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 136 (13 мг, выход 66% из 134) в виде белого пенного вещества.  $m/z=534,3$  (M+1).

Соединение T44. DDQ (7 мг, 0,031 ммоль) добавляли к раствору соединения 136 (13 мг, 0,024 ммоль) в бензоле (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный промывочный раствор экстрагировали обратной экстракцией с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения T44 (10 мг, выход 77%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=532,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,97 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,52 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,21-2,22 (м, 15H), 1,20 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Соединение 137. К раствору соединения 124 (300 мг, 0,47 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,27 мл, 1,94 ммоль) и ацетамидоксим (54 мг, 0,73 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 137 (263 мг, выход 83%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=671,4$  (M+1).

Соединение 138. К раствору соединения 137 (200 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (0,8 мл) добавляли гидроксид тетрабутиламмония (40% водный раствор, 0,2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный промывочный раствор экстрагировали обратной экстракцией с EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-20% ацетона в гексанах) с получением соединения 138 (140 мг, выход 71%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=653,4$  (M+1).

Соединение 139. К смеси соединения 138 (160 мг, 0,25 ммоль) в  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (0,59 мл, 7,34 ммоль) добавляли NaOMe (25% мас./мас. в MeOH, 0,84 мл, 3,63 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли МТБЭ, затем 6 н. водный раствор HCl (0,61 мл, 3,66 ммоль). Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (2 мл) и воде (0,2 мл). Добавляли  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (26 мг, 0,38 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 18 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения 139 (102 мг, выход 76%) в виде белого пенного вещества.  $m/z=548,3$  (M+1).

Соединение 140. Соединение 139 (50 мг, 0,091 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (75 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 140 (50 мг, количественный выход) в виде белого пенного вещества.  $m/z=548,3$ .

Соединение T45. К раствору соединения 140 (50 мг, 0,091 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (13 мг, 0,045 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (22 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-45% EtOAc в гексанах) с получением соединения T45 (32 мг, выход 64%) в виде желтого пенного вещества.  $m/z=546,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,92 (дд, 1H,  $J=6,1, 10,9$  Гц), 3,50 (дд, 1H,  $J=5,7, 10,9$  Гц), 3,24 (м, 1H), 3,03 (дд, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,37 (с, 3H), 2,19 (дт, 1H,  $J=4,1, 13,8$  Гц), 1,48 (с, 3H), 1,19-1,97 (м, 15H), 1,12 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Соединение T46. К раствору соединения T45 (17 мг, 0,031 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,6 мл) последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 мкл, 0,093 ммоль) и  $\text{AcCl}$  (3,5 мкл, 0,049 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем перемешивали еще 5 мин. Органический экстракт промывали водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% ацетона в гексанах) с получением соединения T46 (15 мг, выход 82%) в виде белого твердого

вещества.  $m/z=588,4$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,30 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 4,14 (д, 1H,  $J=11,0$  Гц), 3,24 (м, 1H), 3,03 (д, 1H,  $J=4,6$  Гц), 2,37 (с, 3H), 2,19 (дт, 1H,  $J=4,1$ , 13,8 Гц), 2,05 (дд, 1H,  $J=3,2$ , 10,8 Гц), 1,99 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,20-1,98 (м, 13H), 1,12 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

Соединение 141. К раствору соединения 139 (40 мг, 0,073 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (64 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 141. Соединение 141 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 142.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (22 мг, 0,15 ммоль) и МХПБК ( $\leq 77\%$ , 28 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору соединения 141 (все, что получено на последней стадии) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 142 (21 мг, выход 51% из 139) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=562,4$  (M+1).

Соединение 143. Смесь соединения 142 (21 мг, 0,037 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (31 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (0,75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения 143 (20 мг, выход 99%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=534,3$  (M+1).

Соединение T47. К раствору соединения 143 (20 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (5,4 мг, 0,019 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (9 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения T47 (13 мг, выход 65%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=532,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,02 (д, 1H,  $J=4,7$  Гц), 2,38 (с, 3H), 2,20 (дт, 1H,  $J=4,1$ , 13,8 Гц), 1,50 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,19-2,13 (м, 14H), 1,13 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Соединение 144. Соединение 108 (110 мг, 0,22 ммоль) растворяли в ТГФ (2,2 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли метилмагнийхлорид (3 M в ТГФ, 0,29 мл, 0,87 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали 1н. водным раствором HCl и водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-45% EtOAc в гексанах) с получением соединения 144 (68 мг, выход 60%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=522,3$  (M+1).

Соединение 145. Смесь соединения 144 (91 мг, 0,17 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (144 мг, 1,04 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения 145 (36 мг, выход 40%) в виде стекловидного вещества.  $m/z=522,3$  (M+1).

Соединение T48. К раствору соединения 145 (36 мг, 0,069 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,035 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли пиридин (66 мкл, 0,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc. Смесь промывали 1н. водным раствором HCl и водой. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения T48 (10 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. T48 представляет собой 3:1 смесь диастереомеров.  $m/z=520,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (с, 0,25H), 7,93 (с, 0,75H), 6,23 (с, 0,75H), 6,21 (с, 0,25H), 3,80-3,92 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 1,54 (с, 0,75H), 1,53 (с, 0,75H), 1,52 (с, 2,25H), 1,49 (с, 2,25H), 1,34 (с, 0,75H), 1,31 (д, 2,25H,  $J=6,2$  Гц), 1,22 (д, 0,75H,  $J=6,6$  Гц), 1,19 (с, 2,25H), 1,17-2,60 (м, 16H), 1,07 (с, 2,25H), 1,06 (с, 0,75H), 0,97 (с, 6H).

Соединение T49. К раствору соединения T47 (100 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли 30% водный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (28 мкл, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 ч добавляли дополнительное количество 30% водного раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$  (300 мкл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой и 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения T49 (88 мг, выход 85%) в виде белого пенистого вещества.  $m/z=548,3$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,04 (д, 1H,  $J=4,8$  Гц), 2,61 (с, 1H), 2,38 (с,

3H), 2,21 (ddd, 1H, J=4,0, 14,0, 14,0 Гц), 1,41 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,21-2,02 (м, 14H), 1,10 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Соединение T50. К раствору соединения T33 (100 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 мкл, 3 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество MeCN (10 мл) и 30% водного раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 мкл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 6 ч. Добавляли EtOAc. Смесь промывали водой и 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения T50 (27 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. m/z=508,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,28 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 2,97 (дд, 1H, J=2,8, 13,6 Гц), 2,61 (с, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,24-2,16 (м, 15H), 1,07 (с, 3H), 0,98 (с, 6H).

Соединение T51. К раствору соединения T27 (2 мг, 3,76 мкмоль) в MeCN (0,3 мл) добавляли 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 мкл, 0,3 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 10% водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, 50% EtOAc в гексанах) с получением соединения T51 (1 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. m/z=573,3 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,09 (с, 1H), 5,90 (ш, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,99 (д, 1H, J=5,2 Гц), 2,80 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 1,78 (т, 3H, J=19,2 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,16-2,09 (м, 15H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Пример 2. Способы и материалы для анализа биологической активности.

А. Анализ выработки оксида азота и жизнеспособности клеток.

Мышечные макрофаги RAW 264.7 помещали на 96-луночные планшеты с плотностью 30000 клеток на лунку в трех экземплярах в среде RPMI 1640+0,5% FBS, и инкубировали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере. На следующий день клетки предварительно обрабатывали ДМСО (носителем) или исследуемым соединением (диапазон концентраций 0,4-200 нМ или 2-1000 нМ) в течение 2 ч, а затем обрабатывали рекомбинантным мышечным IFN $\gamma$  (R&D Systems) в течение 24 ч. Концентрацию оксида азота в среде определяли с помощью системы реагентов Griess (Promega). Жизнеспособность клеток определяли с помощью реагента WST-1 (Roche). Значения, полученные для образцов экспериментальных соединений, нормировали по значениям, полученным для образцов, обработанных ДМСО/IFN $\gamma$ . Значения IC<sub>50</sub> определяли на основании подавления IFN $\gamma$ -индуцированной выработки оксида азота, нормированной по жизнеспособности клеток.

В. Анализ репортера люциферазы AREc32.

Анализ репортера люциферазы AREc32 обеспечивает возможность количественной оценки эндогенной активности фактора транскрипции Nr2f2 в выращенных клетках млекопитающего. Клетки AREc32 получали из клеток карциномы молочной железы человека MCF-7, которые стабильно трансфицировали репортерным конструктом, содержащим ген люциферазы светлячков, расположенный после восьми копий последовательности антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) крысиного GSTA2 (Wang et al., 2006; CXR Biosciences). Активный NRF2 связывается с последовательностями ARE и повышает экспрессию гена люциферазы светлячков. Для оценки NRF2-активирующего потенциала экспериментальных соединений, клетки AREc32 помещали на черные 96-луночные планшеты с плотностью 20000 клеток на лунку в трех экземплярах в среде DMEM+10% FBS+0,8 мг/мл генетицина и инкубировали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере. На следующий день клетки обрабатывали ДМСО (носителем) или экспериментальным соединением (диапазон концентраций 0,4-200 нМ или 2-1000 нМ) в течение 19 ч. Активность люциферазы определяли с помощью анализа люциферазы ONE-Glo (Promega). Сигнал люминесценции измеряли на микропланшет-ридере BMG Pherastar. Среднее значение люминесценции в лунках, обработанных экспериментальным соединением, нормировали по значению люминесценции в клетках, обработанных ДМСО, и выражали как кратность индукции. Данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism версии 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла Холья, штат Калифорния, США. Для аппроксимации данных использовали кривую нелинейной регрессии с зависимостью от log (агониста) с применением переменного угла наклона. Если это возможно, устанавливали максимальное пороговое значение, в 50 раз превышающее значение для ДМСО. Значения EC<sub>2x</sub> интерполировали по данной кривой. EC<sub>2x</sub> соответствует концентрации экспериментального соединения, необходимой для повышения активности репортера GST ARE-люциферазы в 2 раза.

С. Анализ ROR $\gamma$  и жизнеспособность клеток.

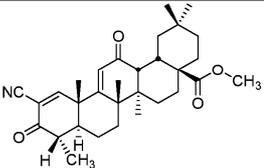
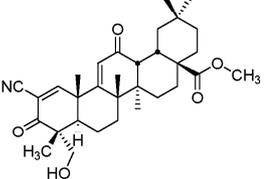
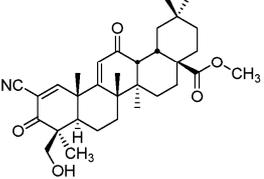
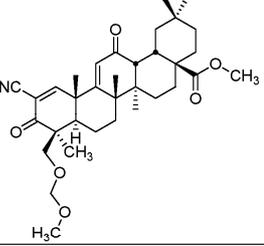
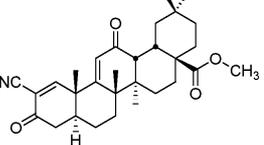
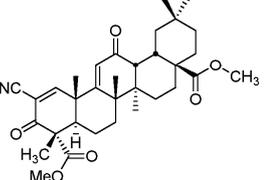
Аналитическую систему ROR $\gamma$  приобретали у компании Indigo Biosciences. В данном анализе ядерных рецепторов используют человеческую клеточную линию, сконструированную для экспрессии гибридной формы человеческого RAR-связанного рецептора-сироты гамма (ROR $\gamma$ ) в больших количествах. N-концевой связывающий домен ДНК (DBD) нативного рецептора ROR $\gamma$  замещали дрожжевым GAL4-DBD с получением гибридного ядерного рецептора GAL4-ROR $\gamma$ . Репортерную клеточную линию трансфицировали плазмидой, кодирующей ген люциферазы жуков под управлением активирующей последо-

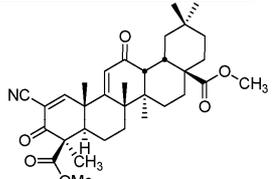
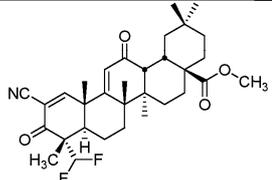
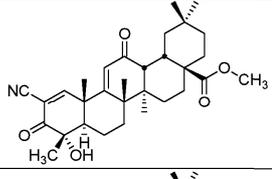
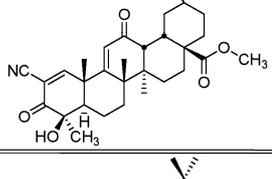
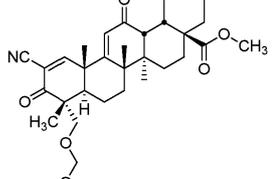
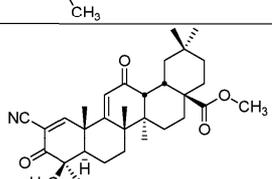
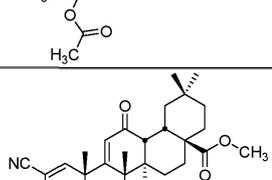
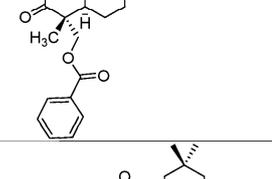
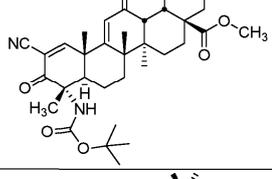
вательности (UAS) GAL4. GAL4 связывается с UAS и повышает транскрипцию последующих генов-мишеней. Гибрид GAL4-ROR $\gamma$  является конститутивно активным; следовательно, принципиальное применение указанной репортерной аналитической системы заключается в отборе экспериментальных соединений для количественного определения активности обратного агониста против человеческого ROR $\gamma$ . Для оценки активности экспериментальных соединений в качестве обратного агониста ROR $\gamma$ , репортерные клетки помещали на белые 96-луночные планшеты в трех экземплярах и обрабатывали ДМСО (носителем) или экспериментальным соединением (диапазон концентраций 0,4-200 нМ или 2-1000 нМ) при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере в течение 23 ч. После инкубации в лунки добавляли люциферин и определяли активность люциферазы, измеряя сигнал люминесценции с помощью микропланшет-ридера BMG Pherastar. Жизнеспособность определяли с помощью анализа Live Cell Multiplex (Indigo Biosciences). Значения, полученные для образцов экспериментальных соединений, нормировали по значениям, полученным для образцов, обработанных ДМСО. Данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism версии 6.00 для Windows (GraphPad Software, Ла Холья, штат Калифорния, США). Использовали анализ нелинейной регрессии с зависимостью нормированного ответа от log (ингибитора) с применением переменного угла наклона для аппроксимации данных и определения значений IC<sub>50</sub> для ингибирования ROR $\gamma$  и жизнеспособности клеток.

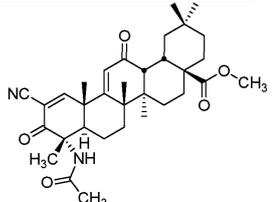
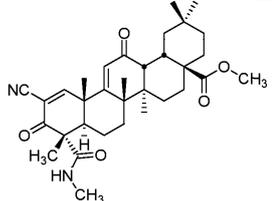
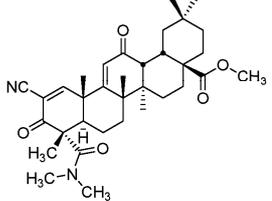
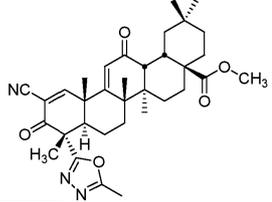
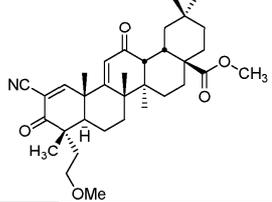
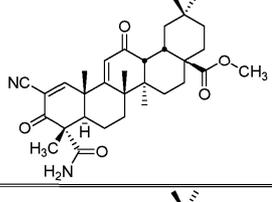
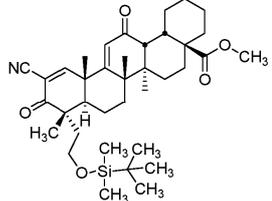
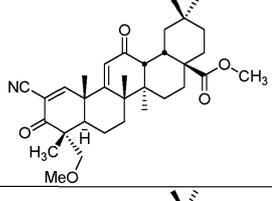
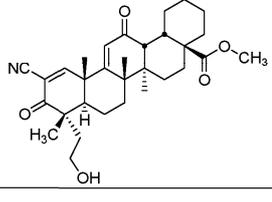
D. Высвобождение IL-17 из дифференцированных первичных Т-клеток человека и жизнеспособность клеток.

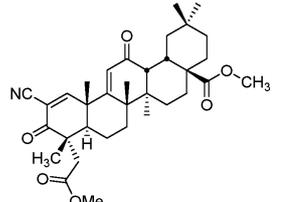
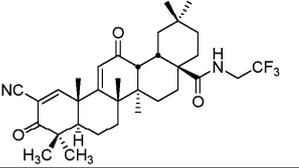
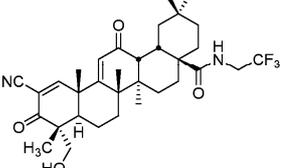
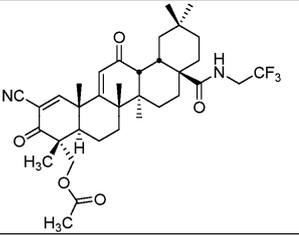
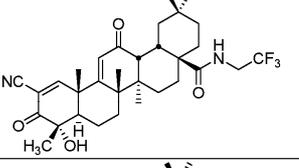
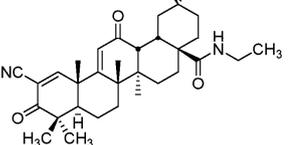
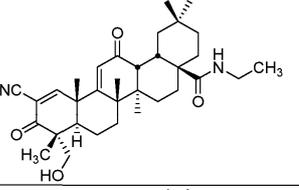
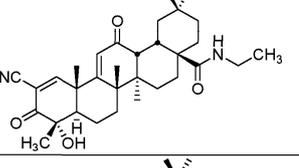
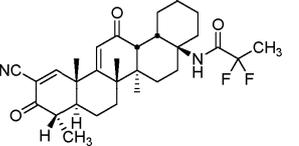
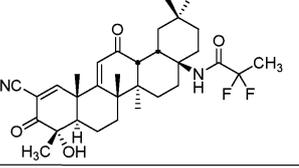
Первичные человеческие криоконсервированные CD4<sup>+</sup> Т-клетки (Lonza, донор № 0000402103) помещали в среду для выращивания лимфоцитов 3 (LGM-3, Lonza) по рекомендациям производителя и оставляли для восстановления в течение примерно 3 ч при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере. После стадии восстановления клетки собирали центрифугированием и снова помещали на 96-луночные планшеты с плотностью ~140000 клеток на лунку в среде LGM-3, содержащей ДМСО (носитель) или экспериментальное соединение (диапазон концентраций 2-500 нМ или 4-1000 нМ). Для каждого экспериментального условия готовили три лунки планшета. В качестве носителя использовали ДМСО (конечная концентрация  $\leq 0,1\%$ ). Сразу после внесения на планшет CD4<sup>+</sup> Т-клетки активировали добавлением микрочастиц активатора Т-клеток человека Dynabeads CD3/CD28 (Life Technologies; отношение микрочастиц к клеткам 1:2,5) и дифференцировали на клетки Th17 посредством добавления смеси следующих цитокинов: трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF  $\beta$ , 5 нг/мл), IL-6 (20 нг/мл), IL-23 (20 нг/мл) и IL-1 $\beta$  (10 нг/мл). Недифференцированные контрольные клетки обрабатывали только цитокином IL-2 (50 нг/мл). Все человеческие рекомбинантные цитокины приобретали у компании R&D Systems. После 46-часовой инкубации при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере, планшеты центрифугировали в течение 3 мин при 250 $\times$ g и переносили половину надосадочного раствора в новый планшет для применения в анализе IL-17A (см. ниже). Жизнеспособность клеток оценивали в исходном планшете с применением анализа CyQuant Direct (Life Technologies). Значения CyQuant для образцов экспериментальных соединений нормировали по значениям для образцов, обработанных ДМСО. Концентрацию IL-17A в надосадочном растворе измеряли с помощью анализа гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (Cisbio Bioassays) по протоколу производителя. Анализ проводили при комнатной температуре в сплошных белых 384-луночных планшетах малого объема (Greiner Bio-One). Образцы и стандартные образцы (серийно разбавленный человеческий рекомбинантный IL-17A (диапазон концентраций от 0 до 5000 пг/мл; Cisbio Bioassays) инкубировали с конъюгатом анти-человеческого антитела IL 17A в течение 16 ч и измеряли флуоресценцию с помощью микропланшет-ридера Pherastar FS (BMG Labtech) в режиме HTRF (возбуждение при 337 нм и испускание при 665 нм и 620 нм). Концентрации IL-17A определяли в двух экземплярах аликвот надосадочного раствора из каждой лунки, получая в общем шесть значений на одно экспериментальное условие. Рассчитывали отношение сигналов при 665 нм/620 нм и определяли концентрацию IL-17A в каждом образце посредством интерполяции по стандартной кривой. Значения IL-17A для образцов экспериментальных соединений нормировали по значениям для образцов, обработанных ДМСО. Данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism версии 6.00 для Windows (GraphPad Software, Ла Холья, штат Калифорния, США). Использовали анализ нелинейной регрессии с зависимостью нормированного ответа от log (ингибитора) с применением переменного угла наклона для аппроксимации данных и определения значений IC<sub>50</sub> для ингибирования уровней IL-17A и жизнеспособности клеток.

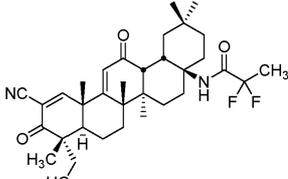
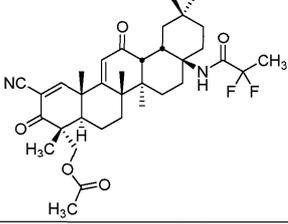
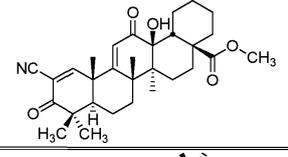
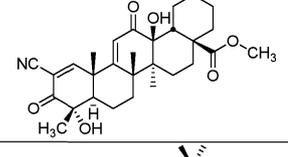
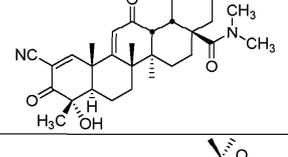
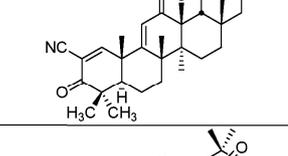
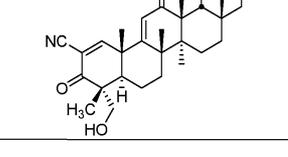
Ингибирование hIL17, ROR $\gamma$  и выработки NO и активация  
NRF2 соединениями согласно данному изобретению

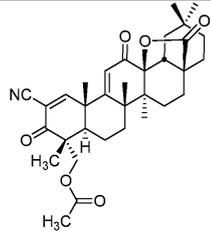
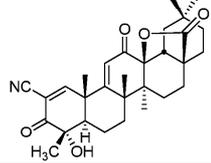
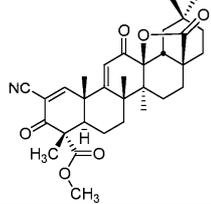
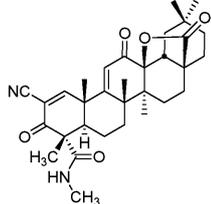
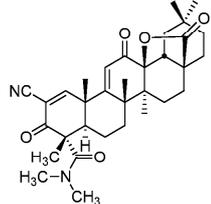
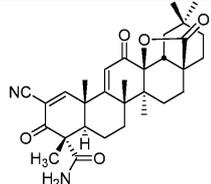
ID соединения	Структура	IC <sub>50</sub> hIL17 (нМ)	IC <sub>50</sub> ROR $\gamma$ (нМ)	NRF2 ARE 2X (нМ)	IC <sub>50</sub> NO (нМ)
Сравнительное соединение №1		25	127	11	1.2
Сравнительное соединение №300		18	152	34	7.4
Сравнительное соединение №301		17	144	8	1.8
Сравнительное соединение №302		24	91	78	13.1
T1		40	144	50	8.1
T2		19	216	204	92.0

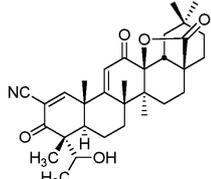
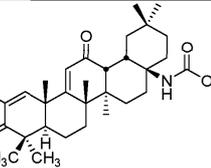
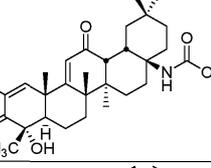
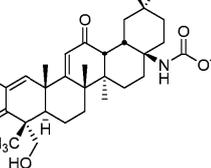
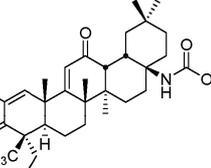
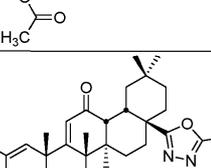
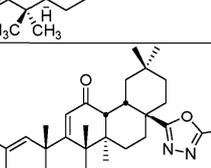
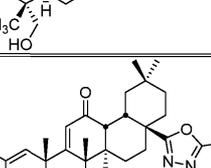
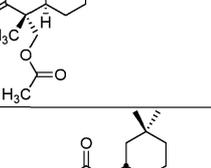
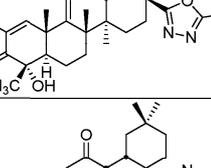
T3		18	169	48	22.3
T4		29	234	36	19.6
T5		18	115	56	22.6
T6		32	115	30	9.2
T7		27	251	270	95.1
T8		24	109	276	74.6
T9		37	361	962	191.2
T10		204	1075	>1000	414.0
T11		75	146	477	601.0

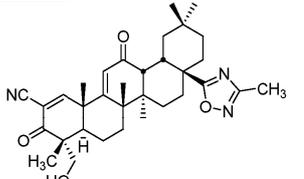
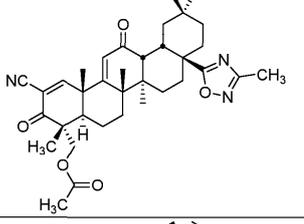
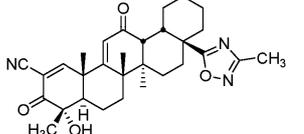
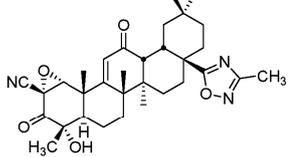
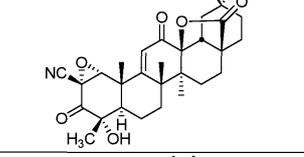
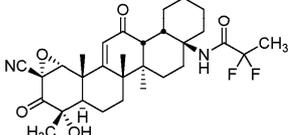
T12		81	419	>1000	>1000
T13		49	161	567	295.2
T14		46	139	>1000	164.5
T16		92	406	>1000	614.7
T17		30	250	64	19.5
T15		65	206	612	714.4
T18		24	583	585	78.5
T20		21	223	175	15.6
T19		15	233	76	17.4

T21		33	203	269	104.6
Сравнительное соединение №2		40	104	53	4.5
T22		50	256	103	13.5
T23		68	145	484	150.3
T24		37	197	406	184.4
Сравнительное соединение №3		81	204	32	3.4
T25		67	536	131	16.0
T26		132	292	463	370.0
Сравнительное соединение №4		38	177	11	0.6
T27		62	410	396	145.8

T28		67	463	117	21.1
T29		37	141	360	118.3
Сравнительное соединение №5		15	135	2	1.6
T38		16	177	80	57.2
T30		59	164	448	173.0
Сравнительное соединение №6		15	159	2	0.7
T31		20	177	21	10.5

T32		28	118	243	114.6
T33		25	220	120	79.9
T34		46	268	377	382.9
T35		68	413	>1000	>1000
T36		126	533	>1000	>1000
T37		336	1354	>1000	>1000

T48		13	162	3	1.2
Сравнительное соединение №7		27	371	20	2.4
T39		47	364	218	91.2
T40		37	698	130	24.6
T41		35	135	330	151.4
Сравнительное соединение №8		32	222	15	2.0
T42		101	389	97	10.4
T43		46	146	369	109.6
T44		50	236	156	72.8
Сравнительное соединение №9		18	176	12	1.2

T45		17	165	47	6.9
T46		13	115	366	100.7
T47		17	139	79	35.8
T49		18	608	244	37.5
T50		11	1042	162	65.4
T51		139	1686	840	118.6

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

## Литературные источники.

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

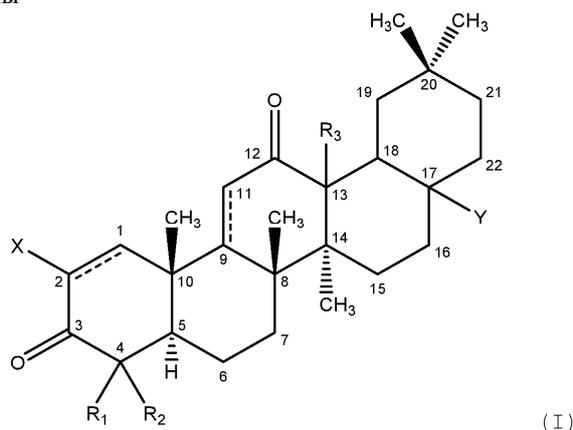
- Патент США № 7 915 402  
Патент США № 7 943 778  
Патент США № 8 124 799  
Патент США № 8 129 429  
Заявка PCT WO 2008/064133  
Заявка PCT WO 2012/083306  
Заявка PCT WO 2013/163344  
Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.  
Ahmad et al., *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.  
Ahmad et al., *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.  
Araujo et al., *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.  
Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.  
Bronner, et al., *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2016, Published  
Online Ahead of Print  
Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.  
Dickerson et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol.  
Psychiatry*, March 6, 2007.

- Dinkova-Kostova et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dudhgaonkar et al., *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Favaloro, et al., *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fujiwara, et al., *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson et al., *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, et al., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Honda et al., *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.
- Honda, et al., *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011.
- Hong, et al., 2012.
- Ishikawa et al., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Kawakami et al., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Kruger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee et al., *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz et al., *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby et al., *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby et al., *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liby et al., *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu et al., *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- McIver et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris et al., *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Pergola et al., 2011.
- Place et al., *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Reisman et al., *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014.
- Ross et al., *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Ruster et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Wang et al., *Cancer Res.* 66(22):10983-94, 2006.
- Xie T et al., *J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995.
- Zhou et al., *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы



(I)

- где  
связь между атомами 1 и 2 представляет собой эпоксицированную двойную связь или двойную связь;  
связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;  
X представляет собой циано или  $-\text{CF}_3$ ;  
 $\text{R}_1$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $\text{R}_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  $\text{R}_3$  связан с Y, как описано ниже; и где переменные  $\text{R}_2$  и Y имеют определение в соответствии с группой A или B, где для группы A:  
 $\text{R}_2$  представляет собой amino или гидрокси; замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $-\text{OR}_a$ , где  $\text{R}_a$  представляет собой водород; или алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(\text{CH}_2)_m(\text{OCH}_2)_n\text{R}_5$ , где  $\text{R}_5$  представляет собой гидрокси; или алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкилсилилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и n равен 0, 1, 2 или 3;  
 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_5'\text{R}_6$ , где s равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $\text{R}_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ ; и  $\text{R}_6$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ; или  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_5''$ , где  $\text{R}_5''$  представляет собой amino или гидрокси; или алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и Y представляет собой арил $_{(\text{C}\leq 12)}$ , гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ , где p равен 0-6, и  $\text{R}_e$  представляет собой amino; или алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ , где  $\text{R}_d$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $\text{R}_e$  представляет собой гидрокси или amino; или алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из ука-

занных групп; или

Y связан с R<sub>3</sub> и вместе с ним образует -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>C(O)R<sub>F</sub>, где

z равен 0-6; и

R<sub>F</sub> представляет собой -O- или -NR<sub>7</sub>-, где

R<sub>7</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

для группы В:

R<sub>2</sub> представляет собой amino или гидрокси; или

галогеналкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>; или

-OR<sub>a</sub>, где

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>5</sub><sup>'''</sup>, где

R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-R<sub>5</sub><sup>'''</sup>, где

R<sub>5</sub><sup>'''</sup> представляет собой гидрокси; и

m<sub>2</sub> равен 2, 3 или 4;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>'(R<sub>6</sub>), где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>5</sub>' представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5</sub><sup>''</sup>, где

R<sub>5</sub><sup>''</sup> представляет собой amino или гидрокси; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой

гидрокси; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

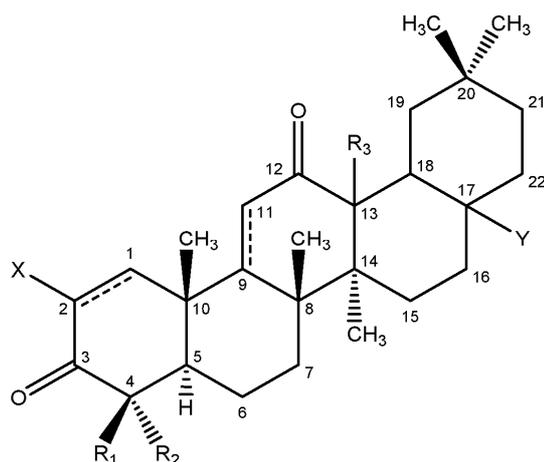
где термин "арил" относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, причем все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и при этом указанная группа не имеет в составе других атомов, помимо углерода и водорода, где при наличии более одного кольца указанные кольца могут быть конденсированными или не конденсированными, и дополнительно где арил может необязательно содержать одну или более алкильных<sub>(C≤6)</sub> групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу;

где термин "гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, и указанный атом углерода или атом азота образует часть пятичленного ароматического кольца, причем три из кольцевых атомов представляют собой каждый независимо азот или кислород, и при этом гетероарильная группа не содержит в составе других атомов, помимо углерода, водорода, ароматического азота или ароматического кислорода, дополнительно, где гетероарил может необязательно содержать одну или более алкильных<sub>(C≤6)</sub> групп или фенильную группу, присоединенных к ароматическому кольцу;

причем если термины алкил, алкандиил, алкилиден, циклоалкил, циклоалкандиил, алкенил, алкендиил, алкинил, арил, арендиил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, ацил, тиоацил, алкокси, циклоалкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкокси, гетероарилокси, гетероциклоалкокси, ацилокси, алкилтио, ацилтио, алкиламино, диалкиламино, циклоалкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, аралкиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, алкоксиамино, алкилсульфониламино, амидо и алкилимино использованы с модификатором "замещенный", то один или более атомов водорода независимо замещены группами -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH или -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

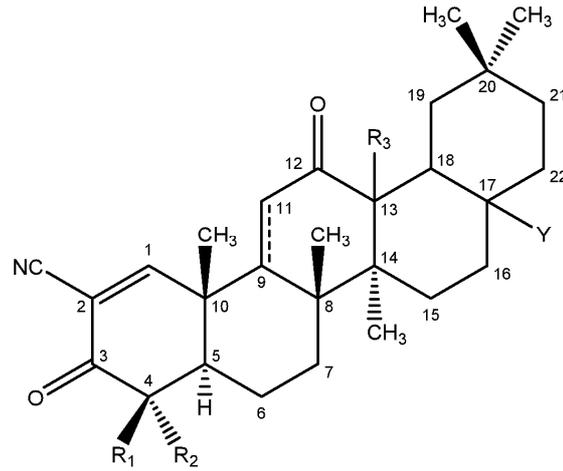
или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

2. Соединение по п.1, дополнительно определенное как



(II)

- где  
связь между атомами 1 и 2 представляет собой эпоксидированную двойную связь или двойную связь;  
связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;  
X представляет собой циано или  $-\text{CF}_3$ ;  
 $\text{R}_1$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $\text{R}_2$  представляет собой амино; или  
гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $-\text{OR}_a$ , где  
 $\text{R}_a$  представляет собой водород или алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_5'(\text{R}_6)$ , где  
s равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $\text{R}_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , замещенный  $-\text{C}(\text{O})$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ ; и  
 $\text{R}_6$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ; или  
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5''$ , где  
 $\text{R}_5''$  представляет собой амино или гидрокси; или  
алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и  
q равен 0, 1, 2, 3 или 4;  
 $\text{R}_3$  представляет собой водород или гидрокси; или  
алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  
 $\text{R}_3$  связан с Y, как описано ниже; и  
Y представляет собой арил $_{(\text{C}\leq 12)}$ , гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ , где p равен 0-6, и  $\text{R}_c$  представляет собой  
гидрокси или амино; или  
алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  
 $-\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_e$ , где  
 $\text{R}_d$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
 $\text{R}_e$  представляет собой гидрокси или амино; или  
алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ , алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  
Y связан с  $\text{R}_3$  и вместе с ним образует  $-(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ , где z равен 0-6; и  
 $\text{R}_f$  представляет собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{NR}_7-$ ; где  
 $\text{R}_7$  представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п.2, дополнительно определенное как



(IV)

где

связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой amino; или

гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ , амидо $_{(C \leq 8)}$ , замещенный амидо $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкиламино $_{(C \leq 8)}$  или диалкиламино $_{(C \leq 8)}$ ;

$-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород или алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_s NR_5'(R_6)$ , где

$s$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

$-(CH_2)_q C(O)R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой amino, или гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и

$q$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с  $Y$ , как описано ниже; и

$Y$  представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_p C(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой

гидрокси или amino; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$ , алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_d C(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$Y$  связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_z C(O)R_f$ , где

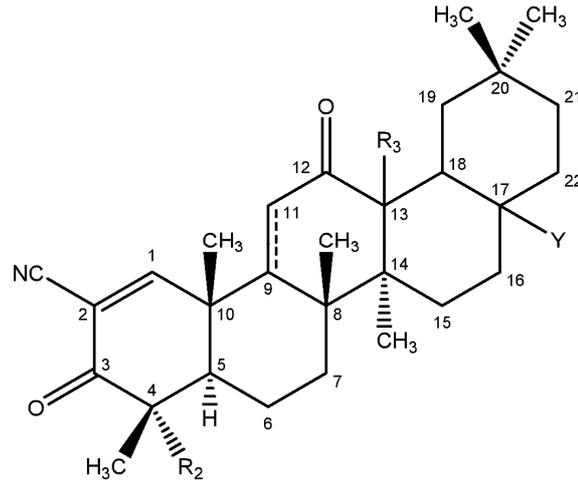
$z$  равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой  $-O-$  или  $-NR_7-$ ; где

$R_7$  представляет собой водород или алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.2, дополнительно определенное как



где

связь между атомами 9 и 11 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$R_2$  представляет собой амино; или

гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>;

$-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород или алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>,  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C≤8)</sub>, замещенный  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-(CH_2)_q-C(O)-R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой амино или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_3$  представляет собой водород или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой

гидроксид или амино; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

$R_e$  представляет собой гидроксид или амино; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где

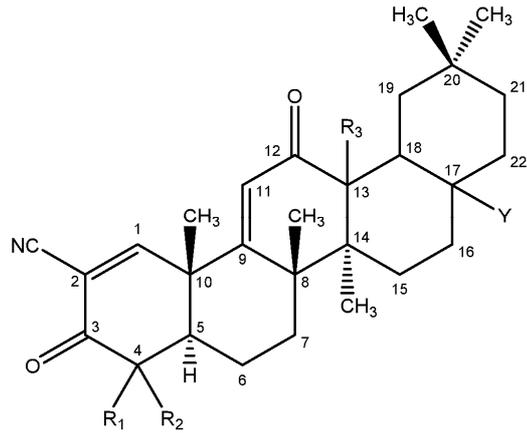
z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7-$ ; где

$R_7$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где указанное соединение дополнительно определено как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(C\leq 8)}$ , ацилокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с  $Y$ , как описано ниже; и

$Y$  представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$ , гетероарил $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой amino; или

алкиламино $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , алкокси $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

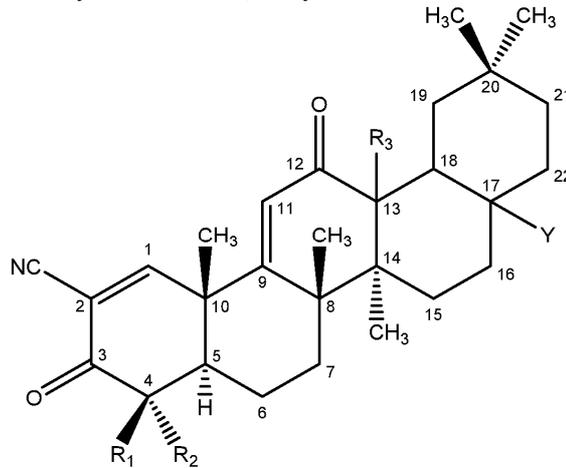
$Y$  связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где  $z$  равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой  $-O-$  или  $-NR_7-$ , где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

б. Соединение по любому из пп. 1 или 5, где указанное соединение дополнительно определено как



(IX)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(C\leq 8)}$ , ацилокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  $R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$ , гетероарил $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой amino; или

алкиламино $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

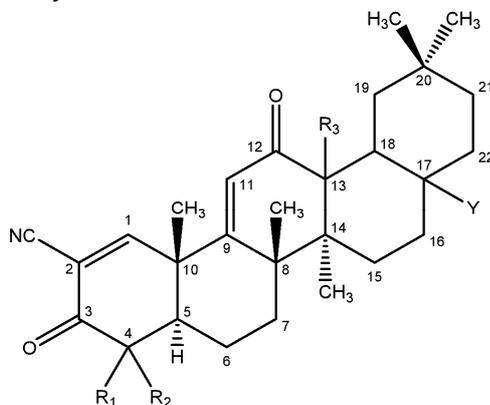
алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , алкокси $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7$ -, где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

7. Соединение по п.1, где указанное соединение дополнительно определено как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C\leq 8)}$ , замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C\leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

алкокси $_{(C\leq 8)}$ , ацилокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$R_3$  связан с Y, как описано ниже; и

Y представляет собой арил $_{(C\leq 12)}$ , гетероарил $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где p равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой amino; или

алкиламино $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

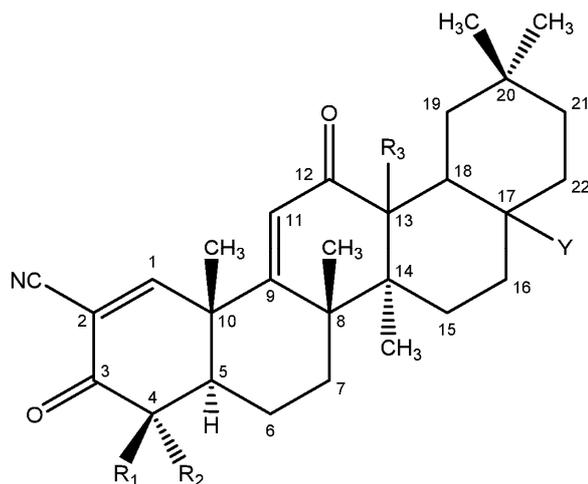
алкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , алкокси $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C\leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

Y связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где z равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7$ -, где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

8. Соединение по п.1 или 7, где указанное соединение дополнительно определено как



где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где  $s$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или  $R_3$  связан с  $Y$ , как описано ниже; и

$Y$  представляет собой арил $_{(C \leq 12)}$  гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;  $-(CH_2)_pC(O)R_e$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_e$  представляет собой amino; или

алкиламино $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$-NR_dC(O)R_e$ , где

$R_d$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_e$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$Y$  связан с  $R_3$  и вместе с ним образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где

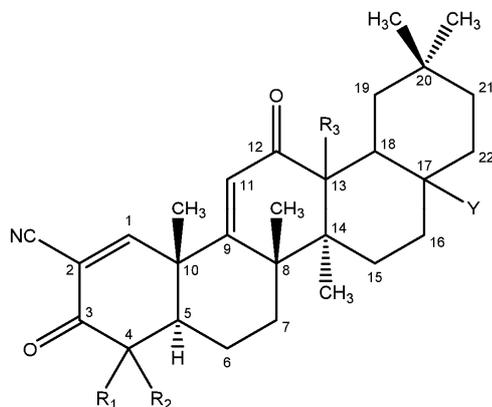
$z$  равен 0-6; и

$R_f$  представляет собой  $-O-$  или  $-NR_7-$ , где

$R_7$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

9. Соединение по п.1, где указанное соединение дополнительно определено как



где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой amino или гидрокси; или

галогеналкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,

ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, амидо<sub>(C≤8)</sub>, замещенный амидо<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкиламино<sub>(C≤8)</sub> или диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>; или

-OR<sub>a</sub>, где

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>5'''</sub>, где

R<sub>5'''</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C≤8)</sub>; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; или

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-R<sub>5'''</sub>, где

R<sub>5'''</sub> представляет собой гидроксид; и

m<sub>2</sub> равен 2, 3 или 4;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5'</sub>(R<sub>6</sub>), где

s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>5'</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенный -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-R<sub>5''</sub>, где

R<sub>5''</sub> представляет собой амина или гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидроксид; или

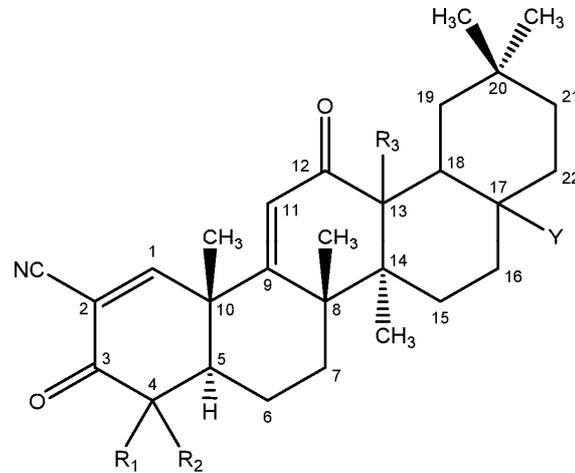
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где o равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

10. Соединение по любому из пп.1 или 9, где указанное соединение дополнительно определено как



где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой -OR<sub>a</sub>, где

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или гидроксид; или

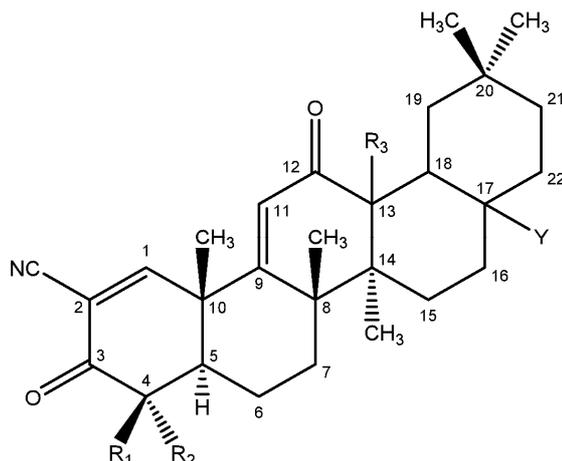
алкокси<sub>(C≤8)</sub>, ацилокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)R<sub>c</sub>, где p равен 0-6, и R<sub>c</sub> представляет собой гидроксид; или

алкокси<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

11. Соединение по любому из пп.1, 9 и 10, где указанное соединение дополнительно определено как



(IX)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где

$R_a$  представляет собой водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

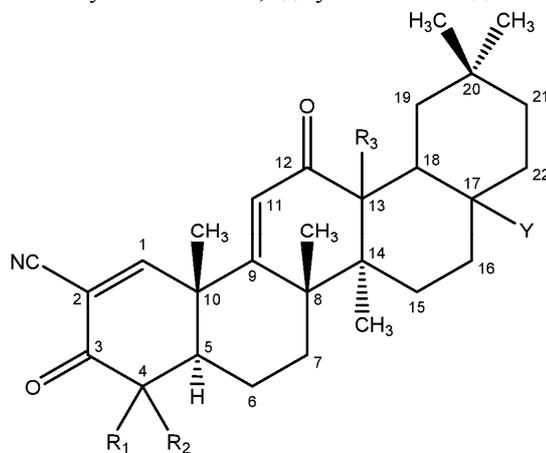
алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и

$Y$  представляет собой  $-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

12. Соединение по любому из пп.1 или 9, где указанное соединение дополнительно определено как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где  $s$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ ,  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , или замещенный  $-C(O)$ -алкокси $_{(C \leq 8)}$ , или замещенный алкилсилилокси $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

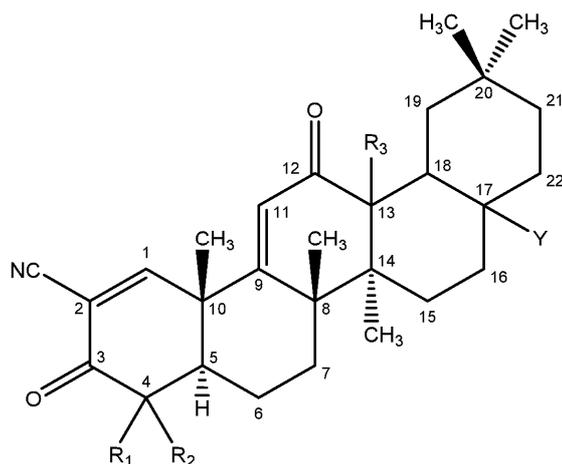
алкокси $_{(C \leq 8)}$ , ацилокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; и

$Y$  представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)R_c$ , где  $o$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой гидрокси; или

алкокси $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкокси $_{(C \leq 8)}$  или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

13. Соединение по любому из пп.1 или 9, где указанное соединение дополнительно определено как



(VIII)

где

$R_1$  представляет собой водород, алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, циклоалкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>;

$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_q-C(O)-R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой amino или гидрокси; или

алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, алкиламино<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, диалкиламино<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_3$  представляет собой водород или гидрокси; или

алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и

Y представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)R_c$ , где o равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой

гидрокси; или

алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, циклоалкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

14. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой циано.

15. Соединение по п.1 или 2, где связь между атомами 1 и 2 представляет собой двойную связь.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где  $R_1$  представляет собой алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>.

17. Соединение по любому из пп.1 и 14-16, где  $R_2$  представляет собой amino, замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, гетероарил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный гетероарил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, амидо<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный амидо<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>.

18. Соединение по любому из пп.1 и 14-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-(OCH_2)_n-R_5''$ , где

$R_5''$  представляет собой гидрокси; или

алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

19. Соединение по п.18, где  $R_5''$  представляет собой алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>; или m равен 1 или 2; или n равен 0 или 1.

20. Соединение по любому из пп.1, 9 и 14-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-R_5'''$ , где

$R_5'''$  представляет собой алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; или

$R_2$  представляет собой

$-(CH_2)_{m_2}-R_5'''$ , где

$R_5'''$  представляет собой гидрокси; и

$m_2$  равен 2, 3 или 4.

21. Соединение по п.20, где  $R_5'''$  представляет собой алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>.

22. Соединение по п.20, где  $R_5'''$  представляет собой ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>.

23. Соединение по п.20, где  $R_5'''$  представляет собой алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>; или

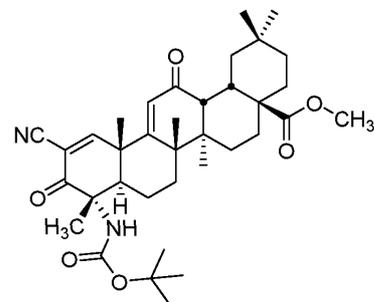
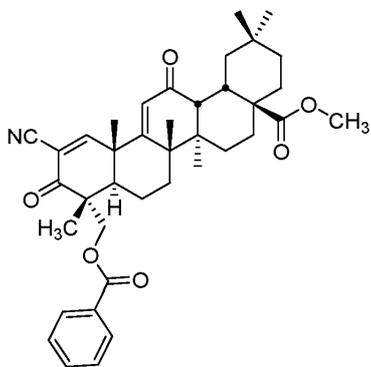
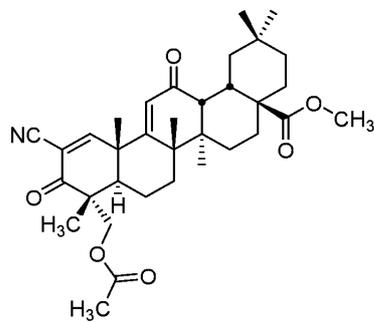
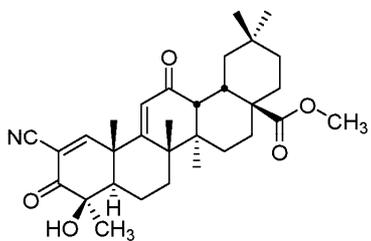
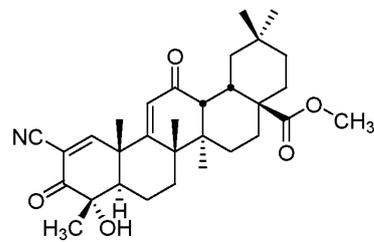
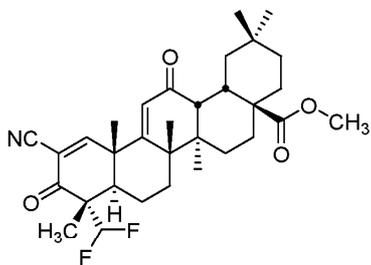
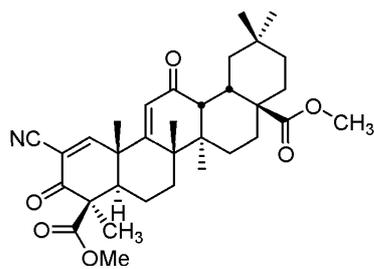
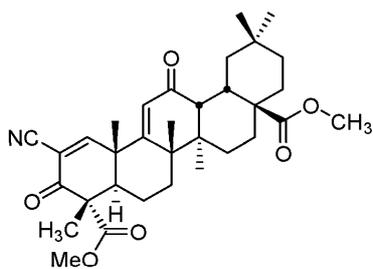
m равен 1 или 2; или

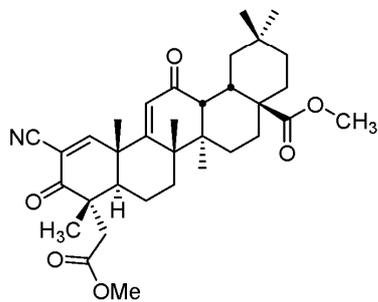
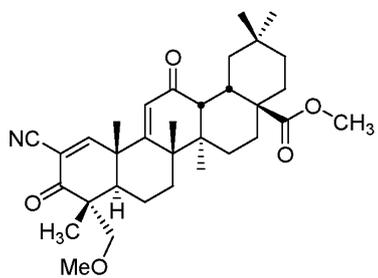
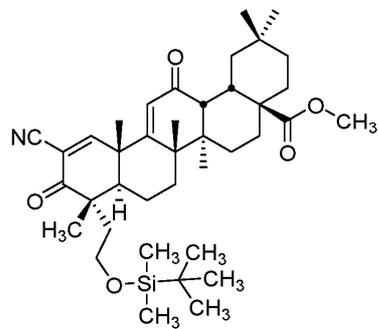
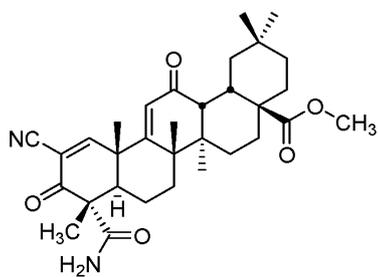
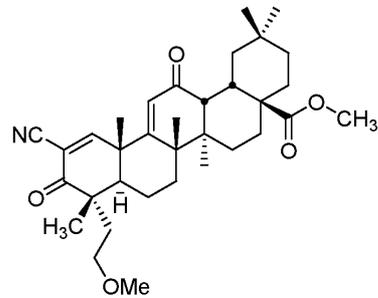
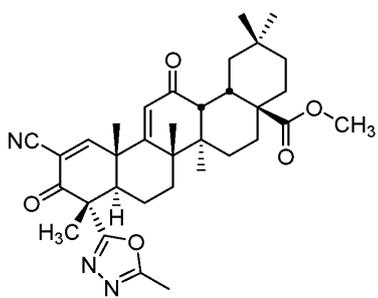
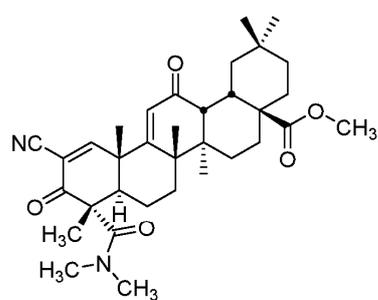
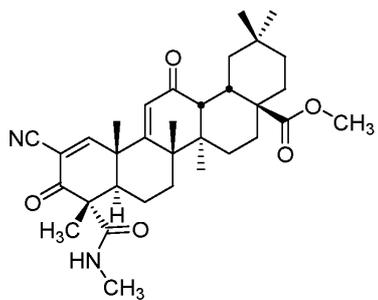
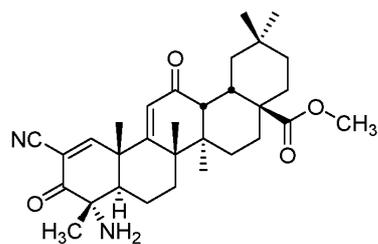
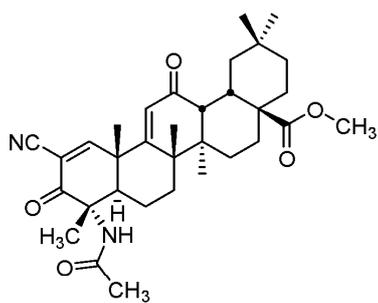
$m_2$  равен 2 или 3.

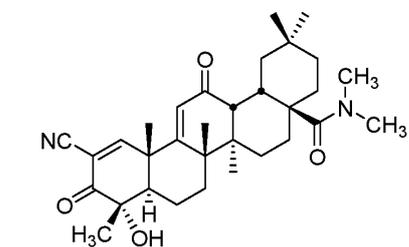
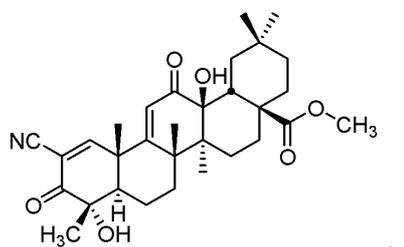
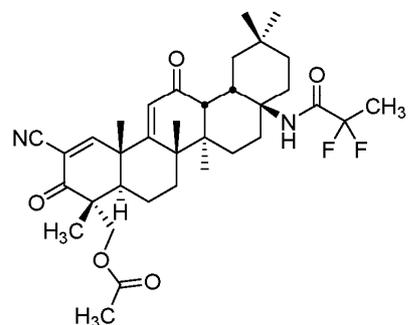
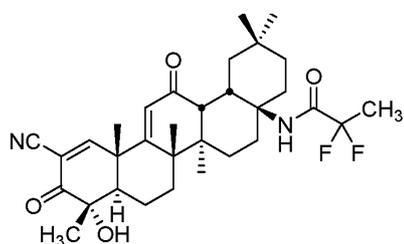
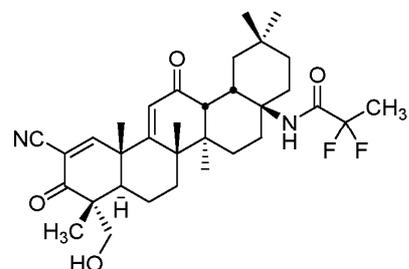
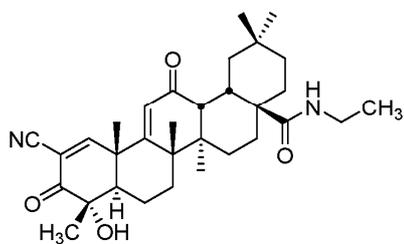
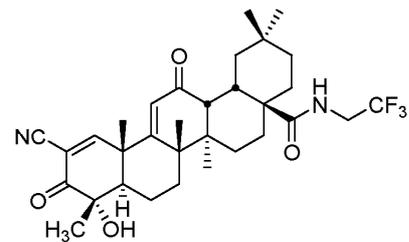
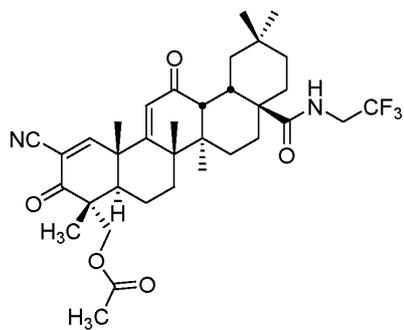
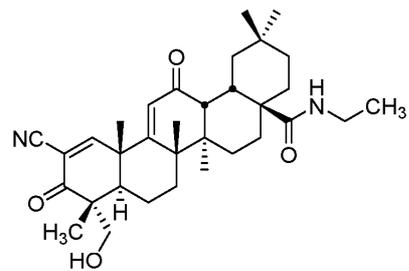
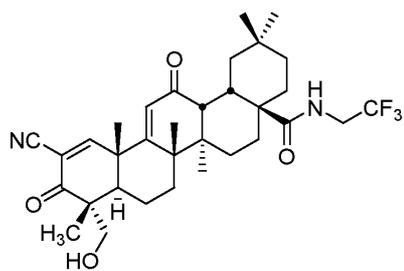
24. Соединение по любому из пп.1-4, 7-9, 12 и 14-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_sNR_5'(R_6)$ , где s равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R_5'$  представляет собой водород, алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный ацил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>,  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный  $-C(O)$ -алкокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный ацилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный алкилсилилокси<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>; и

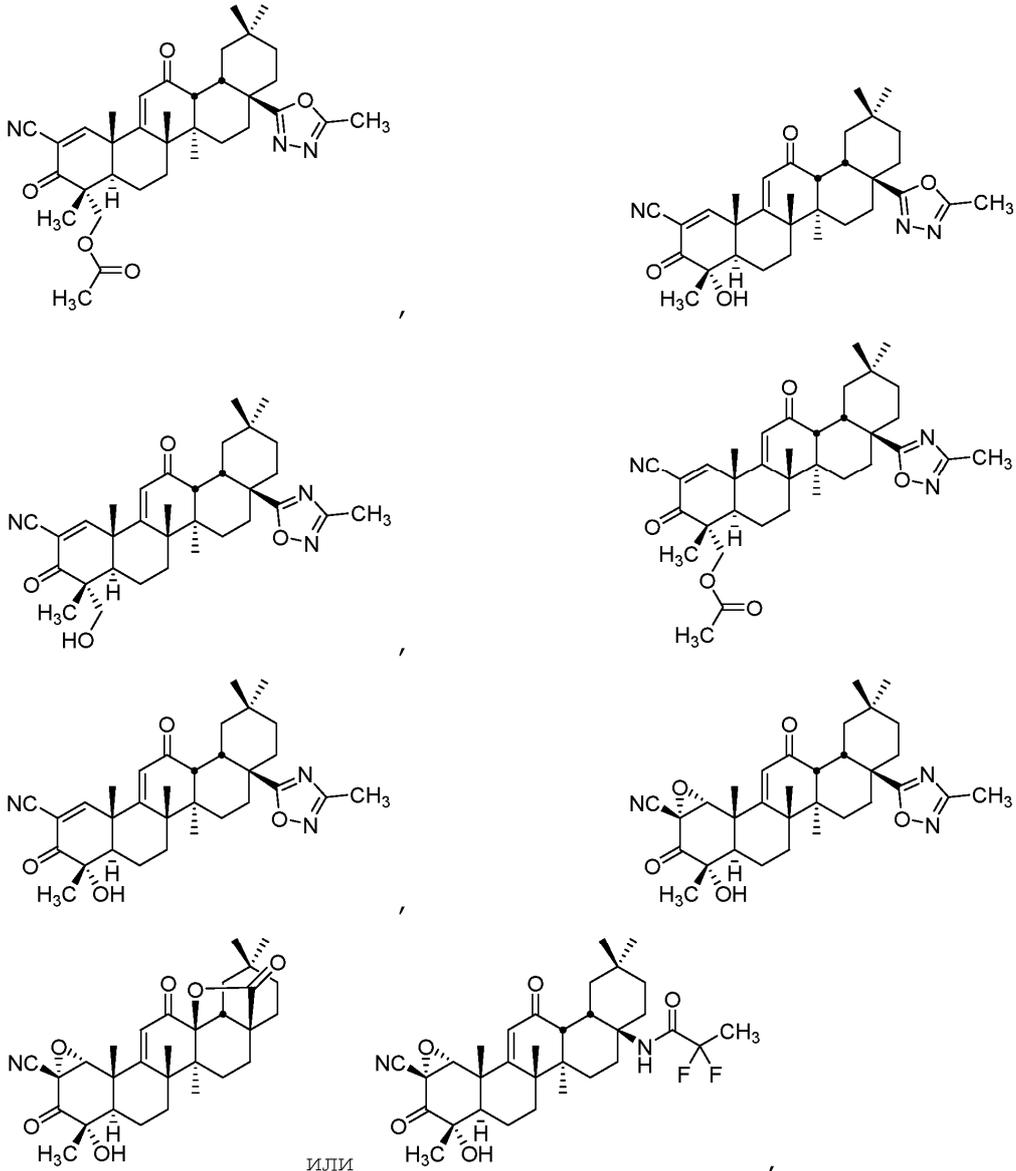
- $R_6$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
25. Соединение по п.24, где  $s$  равен 0 или 1,  $R_5'$  представляет собой водород, ацил<sub>(C≤8)</sub> или -C(O)-алкокси<sub>(C≤8)</sub>; или  
 $R_6$  представляет собой водород.
26. Соединение по любому из пп.1-4, 9 и 13-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_q-C(O)-R_5''$ , где  $R_5''$  представляет собой amino или гидроксид; или алкокси<sub>(C≤8)</sub>, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; и  
 $q$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.
27. Соединение по п.26, где  $R_5''$  представляет собой amino, алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub>, гидроксид или алкокси<sub>(C≤8)</sub>; или  $q$  равен 0 или 1.
28. Соединение по любому из пп.1-6, 9-11 и 14-16, где  $R_2$  представляет собой  $-OR_a$ , где  $R_a$  представляет собой водород; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп.
29. Соединение по п.28, где  $R_a$  представляет собой водород.
30. Соединение по п.28, где  $R_a$  представляет собой алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>.
31. Соединение по любому из пп.1-8 и 14-30, где  $Y$  представляет собой гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный гетероарил<sub>(C≤8)</sub>.
32. Соединение по любому из пп.1-8 и 14-30, где  $Y$  представляет собой  $-(CH_2)_pC(O)R_c$ , где  $p$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой amino; или алкиламино<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп.
33. Соединение по любому из пп.1-4 и 9-30, где  $Y$  представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)R_c$ , где  $o$  равен 0-6, и  $R_c$  представляет собой гидроксид или замещенную ацилокси<sub>(C≤8)</sub>.
34. Соединение по любому из пп.1-8 и 14-30, где  $Y$  представляет собой  $-NR_dC(O)R_e$ , где  $R_d$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и  $R_e$  представляет собой гидроксид или amino; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкокси<sub>(C≤8)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп.
35. Соединение по любому из пп.1-8 и 14-30, где  $Y$  вместе с  $R_3$  образует  $-(CH_2)_zC(O)R_f$ , где  $z$  равен 0-6; и  $R_f$  представляет собой -O- или  $-NR_7$ , где  $R_7$  представляет собой водород; или алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
36. Соединение по любому из пп.1-34, где  $R_3$  представляет собой водород.
37. Соединение по любому из пп.1-36, где 4 атом углерода находится в S-конфигурации.
38. Соединение по любому из пп.1-37, где указанное соединение дополнительно определено как





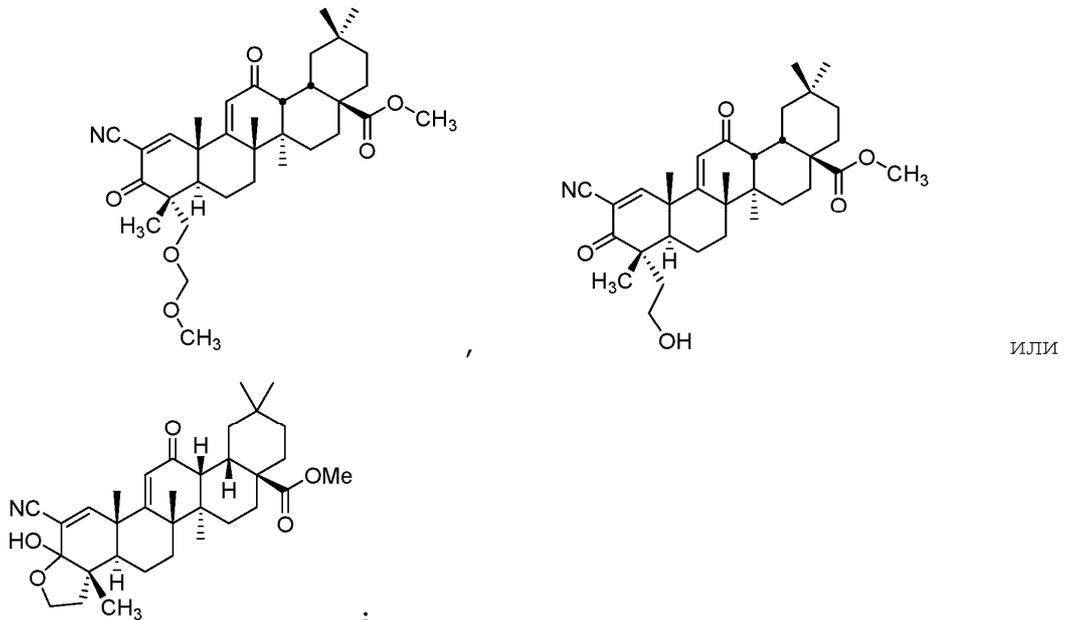






или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

39. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

40. Соединение, дополнительно определенное как

- диметил-(4S,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-гексадекагидропицен-4,8a(3H)-дикарбоксилат;
- диметил-(4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-гексадекагидропицен-4,8a(3H)-дикарбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(дифторметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-9-(ацетоксиметил)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-9-((бензоилокси)метил)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-((трет-бутоксикарбонил)амино)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-ацетамидо-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-амино-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-9-(метилкарбамоил)-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(диметилкарбамоил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-9-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(2-метоксиэтил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-карбамоил-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-9-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-11-циано-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(метоксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- метил-(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;
- (4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамида;
- (4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N-этил-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамида;
- ((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-8a-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-4-ил)метилацетат;
- (4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамида;
- (4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N-этил-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамида;
- N-((4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)-2,2-

дифторпропанамид;

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)-2,2-дифторпропанамид;  
((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-8a-(2,2-дифторпропанамидо)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-4-ил)метилацетат;

метил-(4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,14aS,14bR)-11-циано-9,14a-дигидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

(4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-N,N,2,2,6a,6b,9,12a-октаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамид;

(4S,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-4-гидрокси-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

(4R,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-4-(гидроксиметил)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

((4R,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-4-ил)метилацетат;

метил-(4S,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-4-карбоксилат;

(4R,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-4-((S)-1-гидроксиэтил)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

(4S,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-4-карбоксамид;

(4S,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-2-циано-N,4,6a,6b,11,11,14b-гептаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-4-карбоксамид;

(4S,4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bS,14bS)-2-циано-N,N,4,6a,6b,11,11,14b-октаметил-3,13,16-триоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-4-карбоксамид;

метил-((4aS,6aR,6bS,8aR,9R,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-(гидроксиметил)-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)карбамат;

((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-8a-((метоксикарбонил)амино)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-4-ил)метилацетат;

метил-((4aS,6aR,6bS,8aR,9S,12aS,14aR,14bS)-11-циано-9-гидрокси-2,2,6a,6b,9,12a-гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)карбамат;

(4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4-(гидроксиметил)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-4-ил)метилацетат;

(4S,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4-гидрокси-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4-(гидроксиметил)-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

((4R,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-2-циано-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-4-ил)метилацетат;

(4S,4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4-гидрокси-4,6a,6b,11,11,14b-гексаметил-8a-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(1aR,3S,3aR,5aS,5bR,7aS,11aS,11bR,13bS,13cR)-3-гидрокси-3,5a,5b,10,10,13b-гексаметил-7a-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,12-диоксо-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-1a(2H)-карбонитрил;

(1aR,3S,3aR,5aR,5bS,7aS,11aR,11bS,13bS,13cR)-3-гидрокси-3,5a,5b,10,10,13b-гексаметил-2,12,15-триоксо-3,3a,4,5,5a,6,7,9,10,11,11a,12,13b,13c-тетрадекагидро-2H,8H-11b,7a-(эпоксиметано)пицено[1,2-b]оксирен-1a(5bH)-карбонитрил; или

N-((1aR,3S,3aR,5aS,5bR,7aS,11aS,11bR,13bS,13cR)-1a-циано-3-гидрокси-3,5a,5b,10,10,13b-

гексаметил-2,12-диоксо-1а,3,3а,4,5,5а,5b,6,7,8,9,10,11,11а,11b,12,13b,13с-октадекагидропицено[1,2-  
b]оксирен-7а(2H)-ил)-2,2-дифторпропанамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

41. Соединение, дополнительно определенное как

метил-(4аS,6аR,6bS,8аR,9R,12аS,14аR,14bS)-11-циано-9-((метоксиметокси)метил)-2,2,6а,6b,9,12а-  
гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,12а,14,14а,14b-гексадекагидропицен-4а(2H)-  
карбоксилат;

метил-(4аS,6аR,6bS,8аR,9S,12аS,14аR,14bS)-11-циано-9-(2-гидроксиэтил)-2,2,6а,6b,9,12а-  
гексаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,12а,14,14а,14b-гексадекагидропицен-4а(2H)-  
карбоксилат; или

метил-(3аS,3bR,5аS,5bR,7аS,11аS,11bR,13bS)-15-циано-15а-гидрокси-3а,5а,5b,10,10,13b-гексаметил-  
12-оксо-2,3,3а,4,5,5а,5b,6,7,8,9,10,11,11а,11b,12,13b,15а-октадекагидропицено[3,4-b]фуран-7а(3bH)-  
карбоксилат;

или его фармацевтически приемлемая соль, ацеталь или полуацеталь.

42. Фармацевтическая композиция для ингибирования IL-17, содержащая

(А) соединение по любому из пп.1-41; и

(В) вспомогательное вещество или фармацевтически приемлемый носитель.

