

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291524 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.30(22) Дата подачи заявки  
2020.12.18

(51) Int. Cl. *C07J 63/00* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 27/06* (2006.01)  
*A61P 27/14* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/02* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)  
*A61K 31/56* (2006.01)

## (54) СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРИТЕРПЕНОИДЫ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ НА ОСНОВЕ АЗОТА У АТОМА С-17 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/950,919; 62/950,927; 63/198,310

(32) 2019.12.19; 2019.12.19; 2020.10.09

(33) US

(86) PCT/US2020/066073

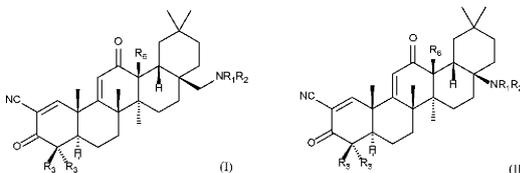
(87) WO 2021/127480 2021.06.24

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

(72) Изобретатель:  
Бендер Кристофер Ф., До Ха, Цзян  
Синь, Сунь Хайчжоу, Висник Мелеэн,  
Дженсер Инго, Симонс Ллойд Дж.,  
Шостарец Хайнрих Дж. (US)

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

(57) Некоторыми объектами настоящего изобретения являются соединения формул



где переменные определены в настоящем изобретении. Также предложены содержащие их фармацевтические композиции. В некоторых объектах соединения и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве модуляторов антиоксидантов воспаления. Некоторыми объектами настоящего изобретения являются способы, в которых соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, применяют для лечения заболеваний и нарушений, связанных с воспалением, и рака.

A1

202291524

202291524

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574517EA/019

### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРИТЕРПЕНОИДЫ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ НА ОСНОВЕ АЗОТА У АТОМА С-17 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета по предварительным заявкам США №№ 63/198310, поданной 9 октября 2020 г., 62/950927, поданной 19 декабря 2019 г. и 62/950919, поданной 19 декабря 2019 г., полные содержания которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Предпосылки создания изобретения

I. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к областям биологии, химии и медицины. Точнее, оно относится к соединениям, композициям и способам лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, таких как связанные с окислительным стрессом и воспалением.

II. Уровень техники

Противовоспалительная и антипролиферативная активность природного тритерпеноида, олеаноловой кислоты, была улучшена с помощью химических модификаций. Например, разработаны 2-циано-3,12-диоксоолеана-1,9(11)-диен-28-оевая кислота (CDDO) и родственные соединения (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998; Honda *et al.*, 1999; Honda *et al.*, 2000a; Honda *et al.*, 2000b; Honda, *et al.*, 2002; Suh *et al.* 1998; Suh *et al.*, 1999; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005; и U.S. Patents 7,915,402; 7,943,778; 8,071,632; 8,124,799; 8,129,429; 8,338,618, 8,993,640, 9,701,709, 9,512,094 и 9,889,143). Метилловый эфир, бардоксолон-метил (CDDO-Me), исследован клинически для лечения рака и хронического заболевания почек (Pergola *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012).

Также было показано, что синтетические тритерпеноидные аналоги олеаноловой кислоты являются ингибиторами клеточных воспалительных процессов, таких как индукция индуцируемой посредством IFN- $\gamma$  синтазы оксида азота (iNOS) и COX-2 в макрофагах мышей. См. Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) и Honda *et al.* (2002). Также было показано, что синтетические производные другого тритерпеноида, бетулиновой кислоты, ингибируют клеточные воспалительные процессы, хотя эти соединения исследованы менее широко (Honda *et al.*, 2006). Фармакология этих синтетических молекул тритерпеноидов является сложной. Было показано, что соединения, образованные из олеаноловой кислоты, влияют на функцию многих белковых мишеней и поэтому модулируют активность разных важных клеточных путей передачи сигналов, связанных с окислительным стрессом, регулированием клеточного цикла и воспалением (например, Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007a). Также представляется, что производные бетулиновой кислоты, хотя они демонстрировали сравнимые противовоспалительные характеристики, значительно отличаются по фармакологии от образованных из ОА соединения (Liby *et al.*, 2007b). Поскольку профили



$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или  $-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , алкенил $_{(C\leq 8)}$ , алкинил $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

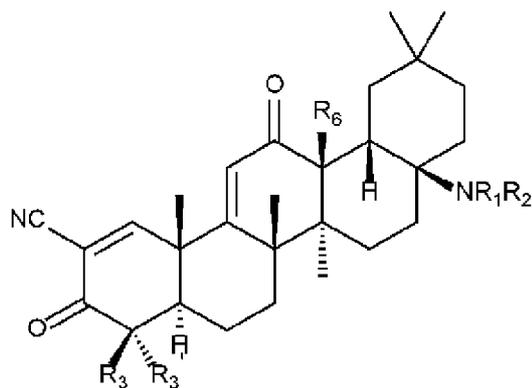
$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют  $N$ -гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C\leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , амидную группу $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп; или

соединение формулы:



(II),

где:

$R_1$  означает водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

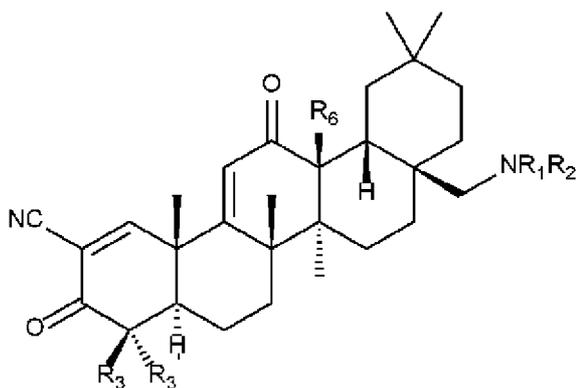
$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют  $N$ -гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C\leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или ацилоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , амидную группу $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



где:

$R_1$  означает водород; или алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или алкил $_{(C\leq 8)}$ , алкенил $_{(C\leq 8)}$ , алкинил $_{(C\leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , алкенил $_{(C\leq 8)}$ , алкинил $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-

гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и

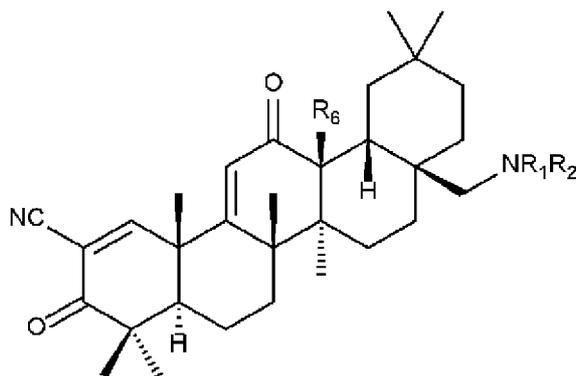
$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,

диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



(I-A),

где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

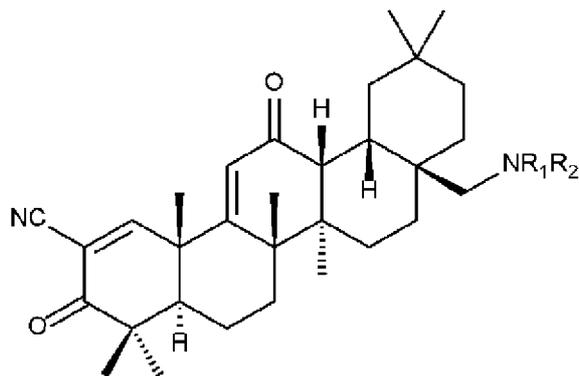
$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-

гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



(I-B),

где:

$R_1$  означает водород; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

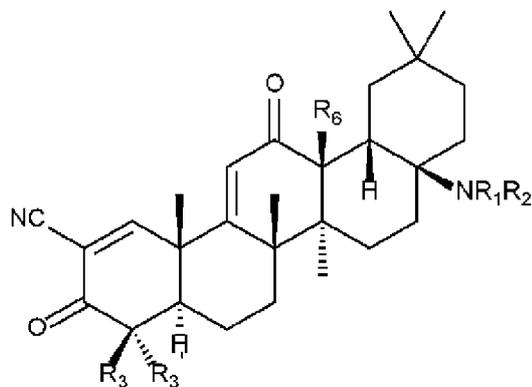
$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже; и

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-

гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



(II),

где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

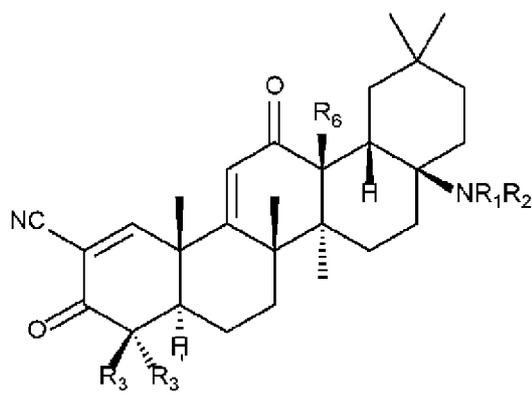
$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



где:

$R_1$  означает водород; или  
алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или одновалентную защитную группу  
аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

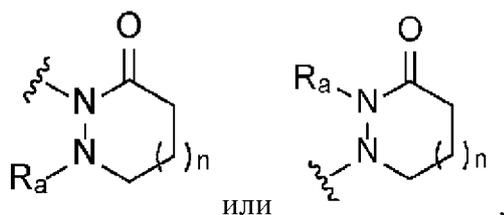
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>,  
ацил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный ацил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-  
гетероарил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или 3-оксо-1-(трет-  
бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

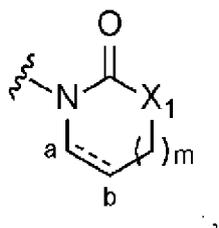
замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается  
формулой:



где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub> или замещенный алкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>; или  
замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается  
формулой:



где:

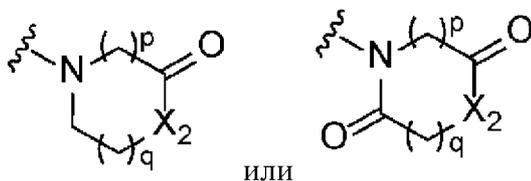
связи между атомами а и в является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ , или  $-\text{N}(\text{R}_b)-$ , где:

$\text{R}_b$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  описывается формулой:



где:

$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 0 или 1; и

$X_2$  означает  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ , или  $-\text{N}(\text{R}_c)-$ , где:

$\text{R}_c$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы;

$\text{R}_3$  и  $\text{R}_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; и

$\text{R}_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилксигруппу $_{(C \leq 8)}$ ,

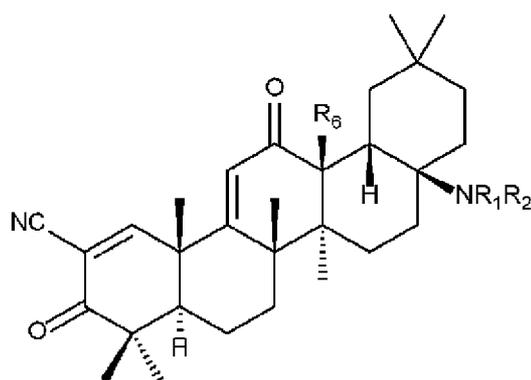
алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ ,

алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ ,

диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , амидную группу $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



(II-A),

где:

$\text{R}_1$  означает водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

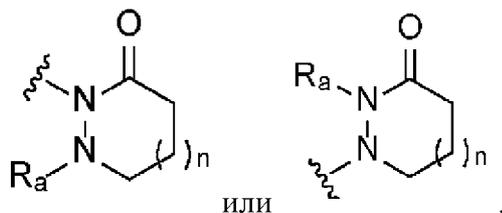
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ , ацил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:

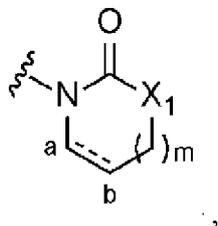


где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

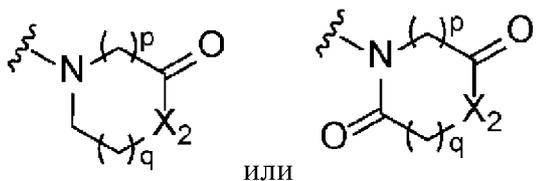
связи между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_b)-$ , где:

$R_b$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 0 или 1; и

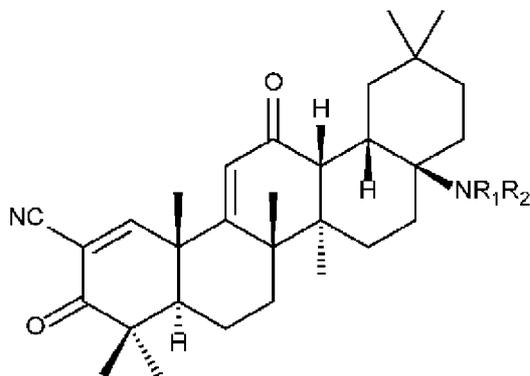
$X_2$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_e)-$ , где:

$R_e$  означает водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или ацилоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , амидную группу $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



(II-B),

где:

$R_1$  означает водород; или алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

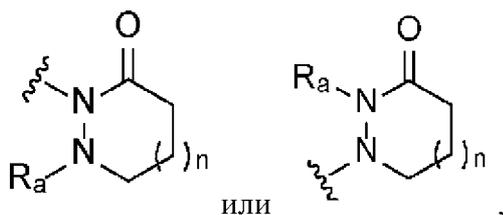
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже; или

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

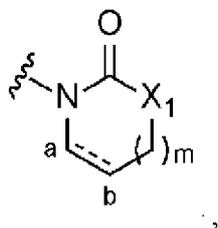
замещенный *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

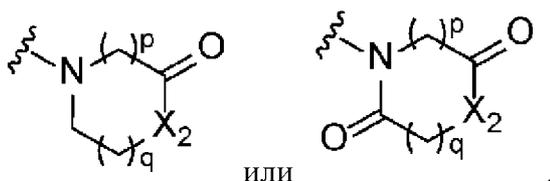
связи между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_b)-$ , где:

$R_b$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или

замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 0 или 1; и

$X_2$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_c)-$ , где:

$R_c$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; и

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  означает водород. В других вариантах осуществления  $R_3$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ . В других вариантах осуществления  $R_3$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ , такой как метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_3'$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ . В других вариантах осуществления  $R_3'$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ , такой как метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  означает гидроксигруппу. В других вариантах осуществления  $R_6$  означает водород.

В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  означает водород; или алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ , одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ ,



алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> означает водород. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как метил. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> означает одновалентную защитную группу аминогруппы, такую как трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или -C(O)R<sub>5</sub>, где:

R<sub>5</sub> означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или -C(O)R<sub>5</sub>, где:

R<sub>5</sub> означает водород; или

алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или -C(O)R<sub>5</sub>, где:

R<sub>5</sub> означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или -C(O)R<sub>5</sub>, где:

R<sub>5</sub> означает водород; или

алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как метил. В других вариантах осуществления R<sub>2</sub> означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как 1-гидроксиэтил-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>c</sub> означает водород. В других вариантах осуществления R<sub>c</sub> означает одновалентную защитную группу аминогруппы, такую как трет-бутилоксикарбонил. В других вариантах осуществления R<sub>c</sub> is ацил<sub>(C≤8)</sub> или

замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>c</sub> означает замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub>, такой как трифторацетил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>d</sub> означает водород. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как метил или этил. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает метил, кроме того, где метил в основном представляет собой тридейтериометил. В других вариантах осуществления изотопное замещение дейтерием в каждом из трех положений превышает 90%. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как 1,1-дифторэт-1-ил, дифформетил или фформетил. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает циклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как циклопропил. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub> или замещенную алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, такую как трет-бутоксигруппу. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub> или замещенную алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, такую как метиламиногруппу. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкенил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкенил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> означает алкенил<sub>(C≤8)</sub>, такой как этенил.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как метил или этил. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает метил, кроме того, где метил в основном представляет собой тридейтериометил. В других вариантах осуществления изотопное замещение дейтерием в каждом из трех положений превышает 90%. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как 1,1-дифторэт-1-ил, дифформетил или фформетил. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает циклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как циклопропил. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub> или замещенную алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, такую как метиламиногруппу. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкенил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкенил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>5</sub> означает алкенил<sub>(C≤8)</sub>, такой как этенил.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и образуют N-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный N-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, N-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный N-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и образуют N-гетероарил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный N-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и образуют N-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, такой как 3,5-диметилпиразол-1-ил, триазол-1-ил, 4-метилтриазол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 4H-1,2,4-триазол-4-ил, пиразол-1-ил, тетразол-1-ил или имидазол-1-ил. В

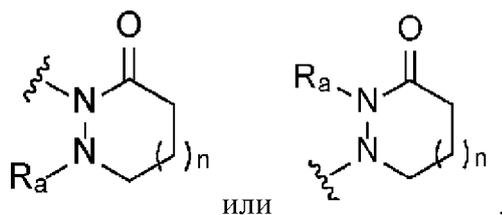
других вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , такой как 4-метилкарбамоилтриазол-1-ил, 4-(гидроксиметил)триазол-1-ил, 4-(фторметил)триазол-1-ил, 4-(дифторметил)триазол-1-ил, 5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил или 3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил.

В других вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ . В других вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , такой как оксазолидин-3-ил, азетидин-1-ил или



. В других вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , такой как имидазолидин-2-он-1-ил, 3-метилимидазолидин-2-он-1-ил, оксазолидин-2-он-3-ил, азетидин-2-он-1-ил, пирролидин-2-он-1-ил, 3-оксоазетидин-1-ил, 3-оксопиразолидин-1-ил, 5-оксопиразолидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, 3-фторазетидин-1-ил, 2-оксооксазилидин-3-ил, 2-оксооксазол-3(2*H*)-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил, 3,3-дифторазетидин-1-ил, 4-метил-2,5-диоксопиперазин-1-ил или 4-метил-3-оксопиперазин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой группу формулы:

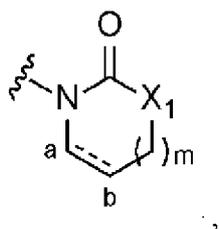


где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 0 или 1. В других вариантах осуществления  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $R_a$  означает водород. В некоторых вариантах осуществления группа  $-NR_1R_2$  представляет собой 3-оксопиразолидин-1-ил или 5-оксопиразолидин-1-ил. В других вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , такой как группа формулы:



где:

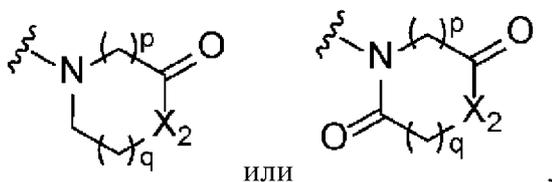
связи между атомами а и b является ordinary связью или двойной связью;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

X<sub>1</sub> означает -CH<sub>2</sub>-, -O- или -N(R<sub>b</sub>)-, где:

R<sub>b</sub> означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.

В других вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и образуют замещенный N-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как группа формулы:



где:

p равно 0 или 1;

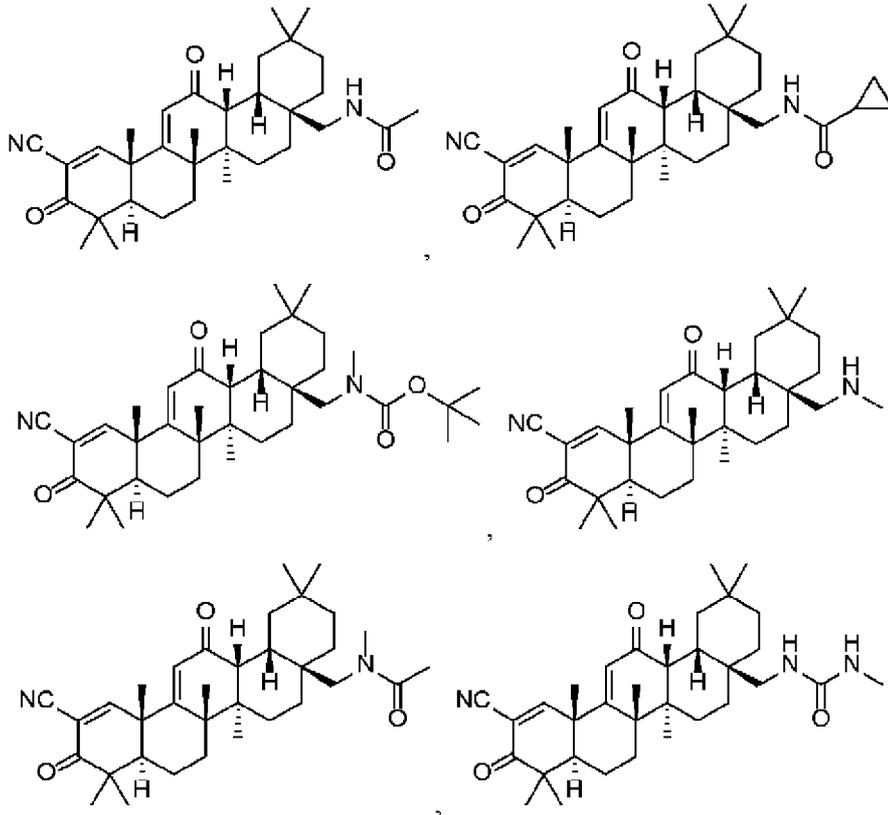
q равно 0 или 1; и

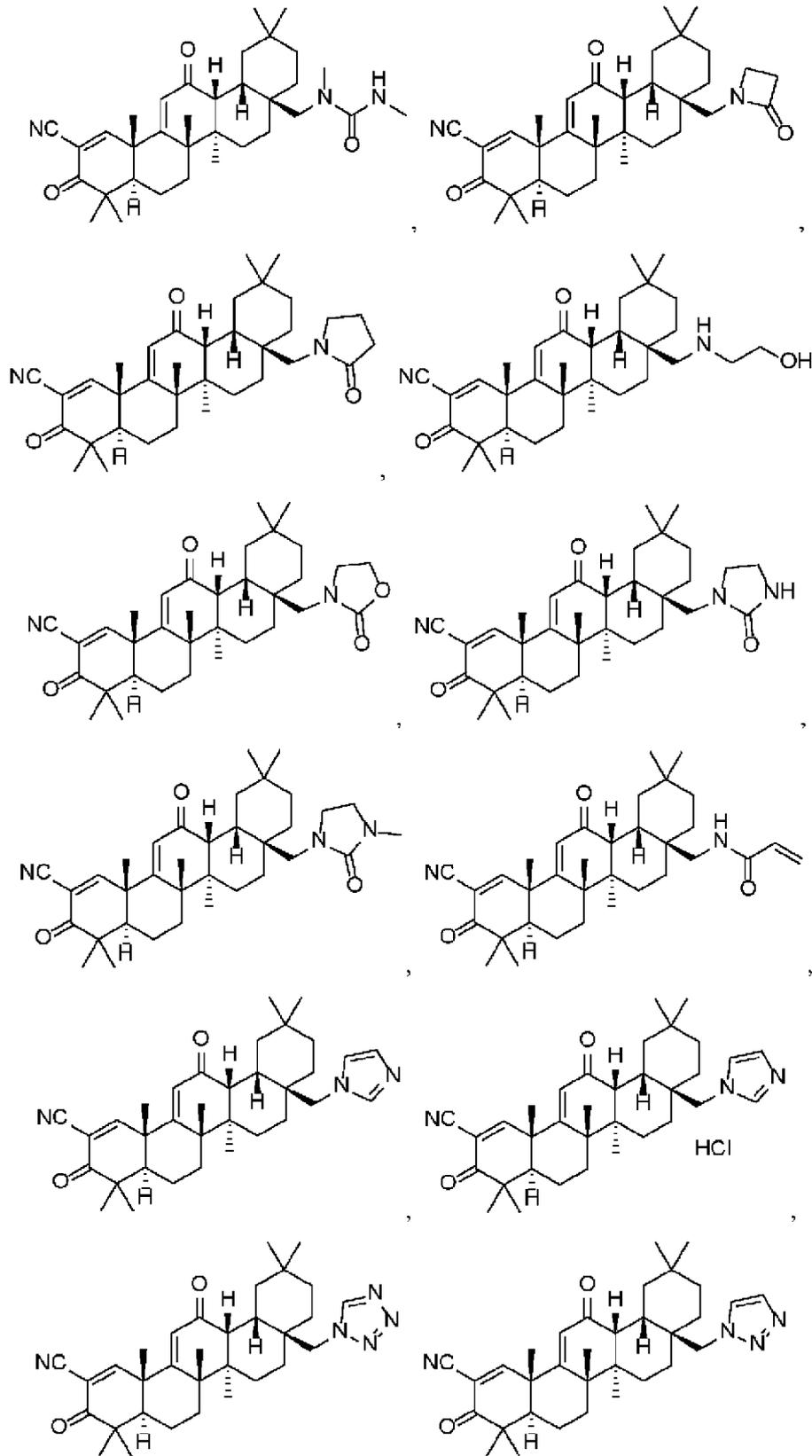
X<sub>2</sub> означает -CH<sub>2</sub>-, -O-, или -N(R<sub>c</sub>)-, где:

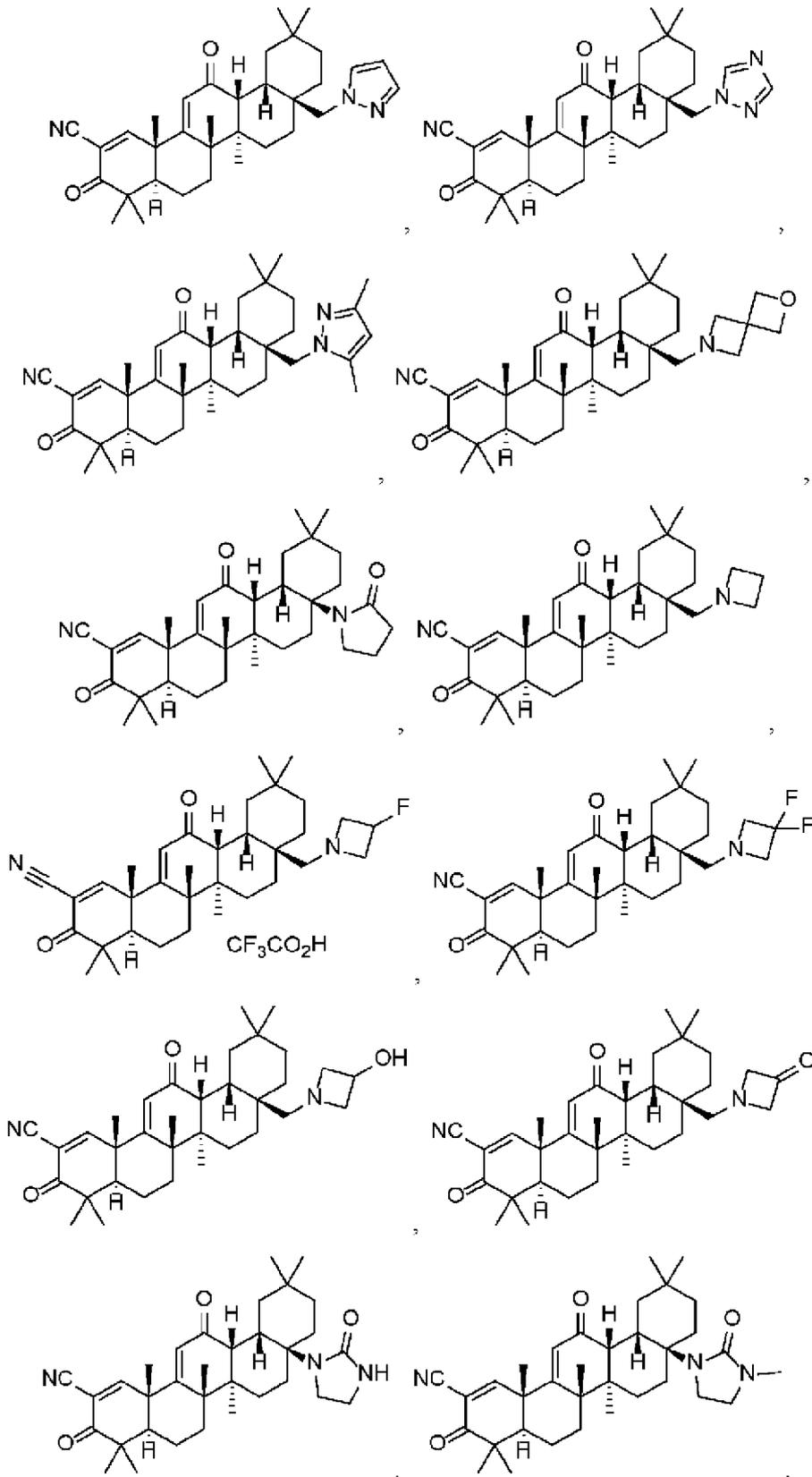
R<sub>c</sub> означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.

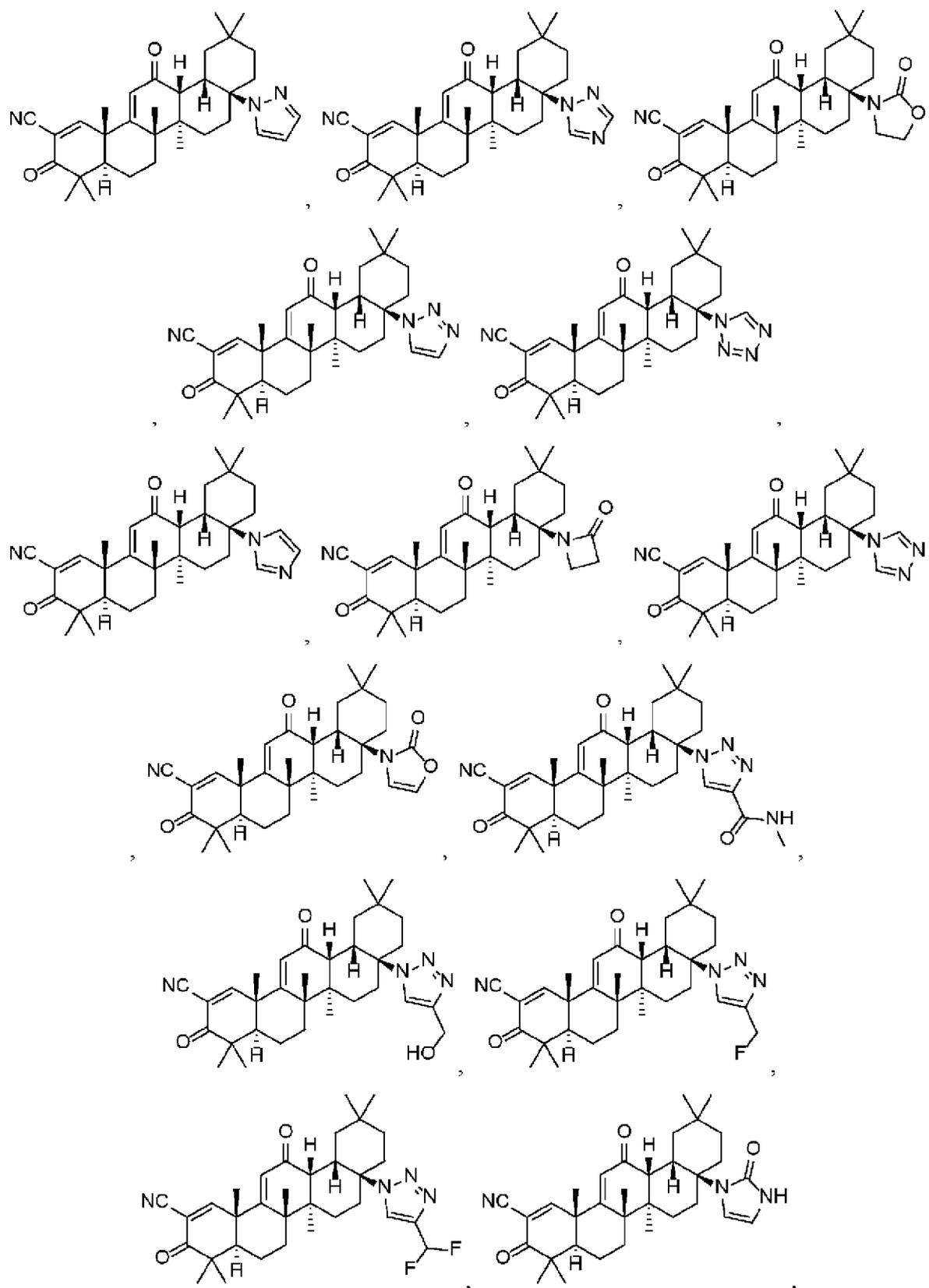
В некоторых вариантах осуществления связь между атомами а и b является ordinary связью. В других вариантах осуществления связь между атомами а и b является двойной связью. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В других вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления X<sub>1</sub> означает -O-. В других вариантах осуществления X<sub>1</sub> означает -N(R<sub>b</sub>)-. В некоторых вариантах осуществления R<sub>b</sub> означает водород. В других вариантах осуществления R<sub>b</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>. В других вариантах осуществления R<sub>b</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил.

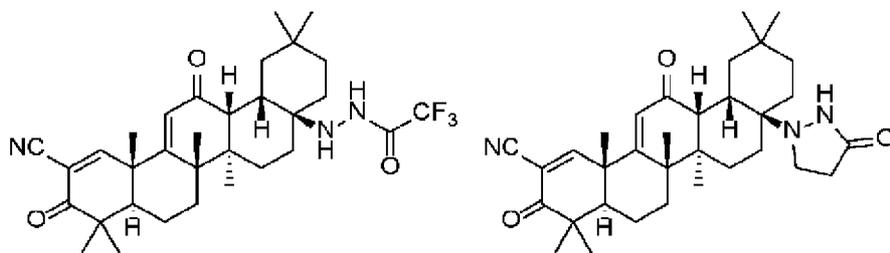
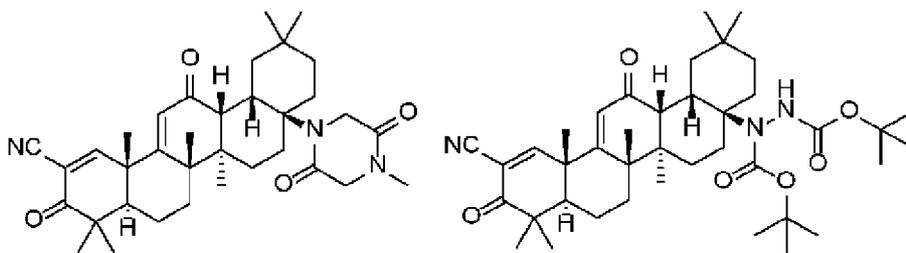
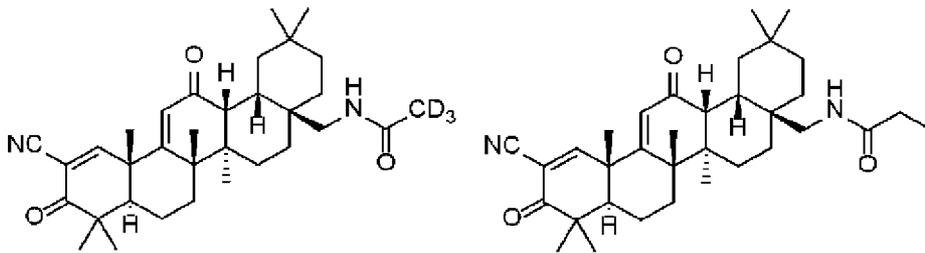
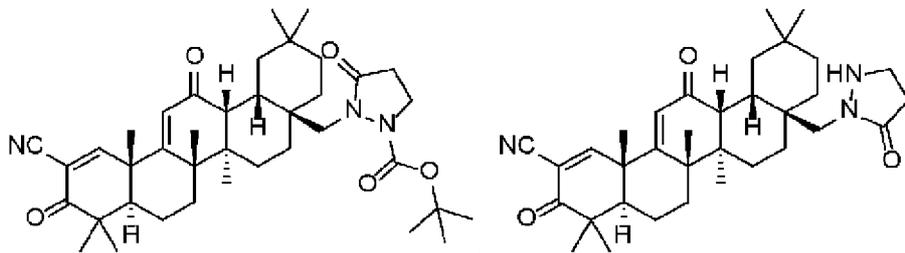
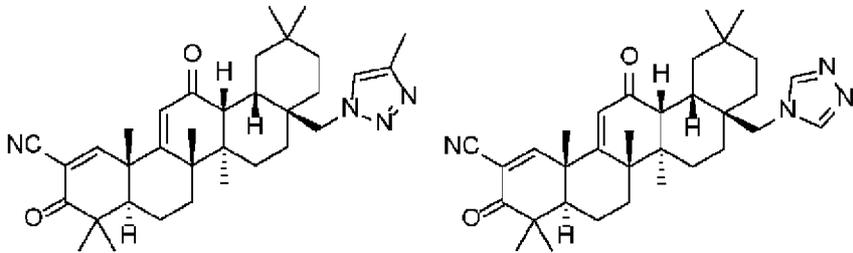
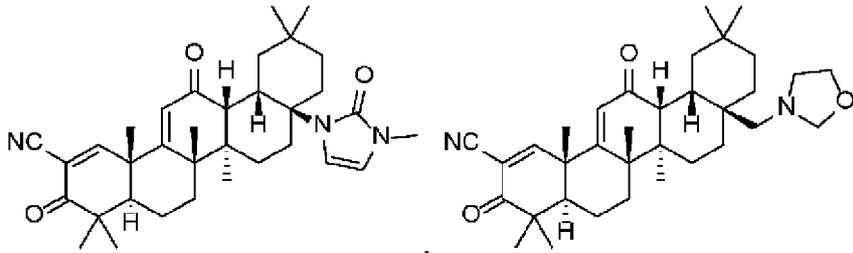
В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



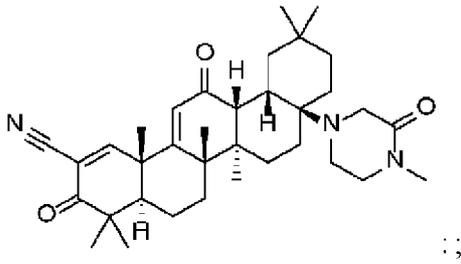






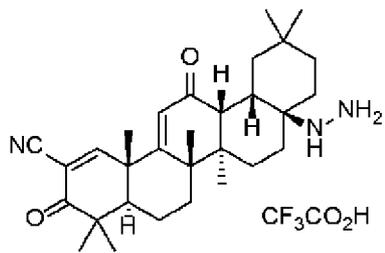




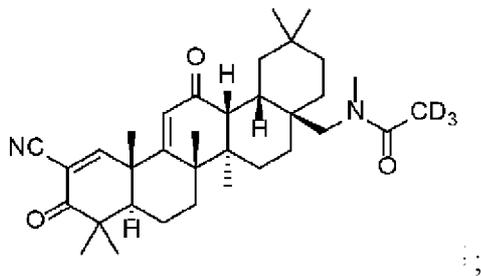


или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:

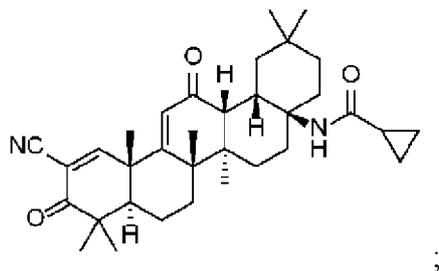


В некоторых вариантах осуществления соединение дополнительно определяется, как:



или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

Другими объектами настоящего изобретения являются соединения формулы:



или фармацевтически приемлемая соль соединений, описывающихся любой из этих формул.

Другими объектами настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие:

- (А) соединение, предлагаемое в настоящем изобретении; и
- (В) инертный наполнитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция приготовлена

для введения перорально, внутрь жировой ткани, внутриа­ртиально, внутрисуставно, интракраниально, внут­ри­кожно, внут­рь пораженных тканей, внутримышечно, назально, внут­ри­глазно, внут­ри­перикардиально, внут­ри­брюшинно, внут­ри­плев­рально, внут­рь предстательной железы, внут­ри­ректально, внут­ри­оболочечно, внут­ри­трахеально, внут­ри­опухолево, внут­ри­пупочно, внут­ри­вагинально, внут­ри­венно, внут­ри­пузырно, в стекловидное тело, липосомно, местно, в слизистую оболочку, парентерально, рек­тально, под­кон­ъюнктивально, под­кожно, суб­лин­г­вально, местно, транс­бук­кально, чрес­кожно, вагинально, в кремах, в липидных композициях, с помощью катетера, с помощью лаважа, с помощью непрерывного вливания, с помощью вливания, с помощью ингаляции, с помощью инъекции, с помощью локальной доставки, или с помощью локального вливания. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена для введения с помощью инъекции. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена для внут­риа­ртиального введения, внут­ри­мышечного введения, внут­ри­брюшинного введения или внут­ри­венного введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена для местного введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена для местного введения на кожу или в глаза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция при­го­тов­лена в виде разовой дозы.

Другими объектами настоящего изобретения являются способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем пациента, включающим введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления пациентом является млекопитающее, такое как человек. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является патологическое состояние, связанное с воспалением, и/или окислительный стресс. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является рак. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является сердечно-сосудистое заболевание, такое как атеросклероз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение является аутоиммунное заболевание, такое как болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанка или псориаз. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является нейродегенеративное заболевание, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, или болезнь Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является хроническое заболевание почек, диабет, мукозит, воспалительная болезнь кишечника, дерматит, сепсис, ишемическое реперфузионное поражение, грипп, остеоартрит, остеопороз, панкреатит, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, муковисцидоз, идиопатический фиброз легких, рассеянный склероз, мышечная дистрофия, кахексия или реакция "трансплантат против хозяина". В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение является заболевание глаз, такое как увеит, глаукома, дегенерация желтого

пятна или ретинопатия. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение является нервным или нервнопсихиатрическим, таким как шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, эпилепсия, посттравматическое стрессовое нарушение, синдром нарушения внимания, аутизм или нервная анорексия. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение связано с митохондриальной дисфункцией, такой как атаксия Фридрейха. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением является хроническая боль, такая как невропатическая боль.

Другими объектами настоящего изобретения являются способы ингибирования образования оксида азота, включающие введение нуждающемуся в нем пациенту количества соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, достаточного для ингибирования образования индуцированного посредством IFN- $\gamma$  оксида азота в одной или большем количестве клеток пациента.

Другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что это подробное описание и конкретные примеры при указании конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения приведены только для иллюстрации, поскольку из этого подробного описания для специалистов в данной области техники будут очевидны разные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Следует отметить, что просто то, что конкретное соединение отнесено к одной конкретной родовой формуле, не следует, что оно также не может относиться к другой родовой формуле.

#### Описание иллюстративных вариантов осуществления

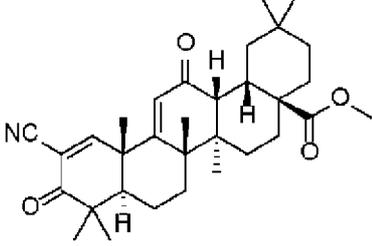
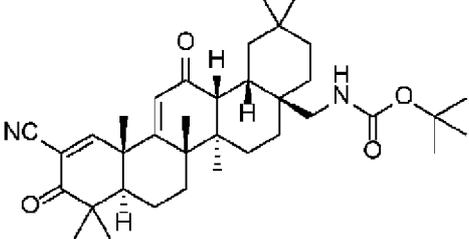
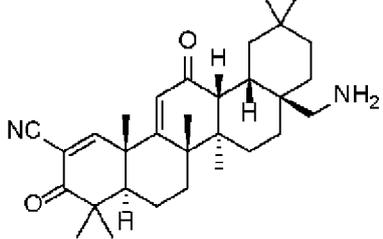
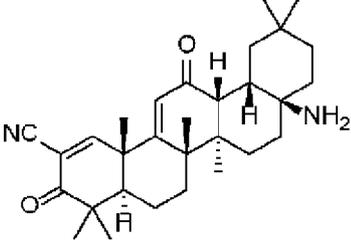
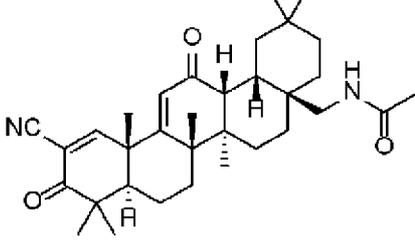
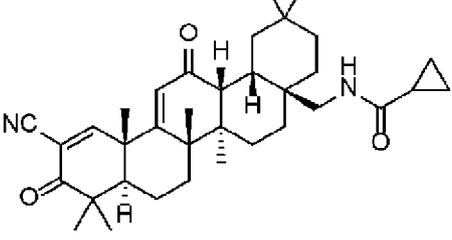
В настоящем изобретении раскрыты новые соединения и композиции с антиоксидантной и/или противовоспалительной способностью, способы их получения и способы их применения, включая лечение и/или предупреждение заболевания.

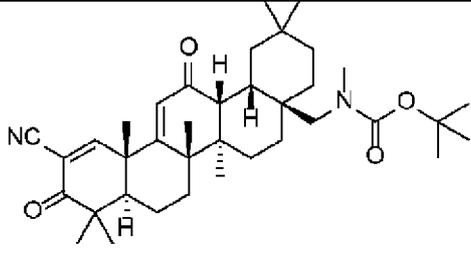
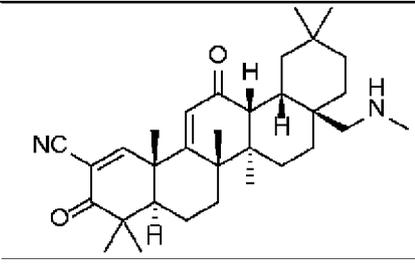
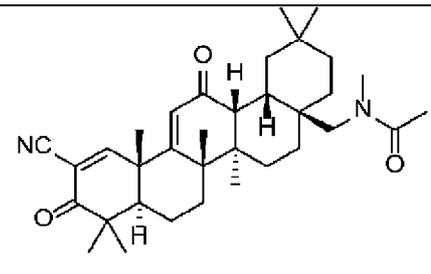
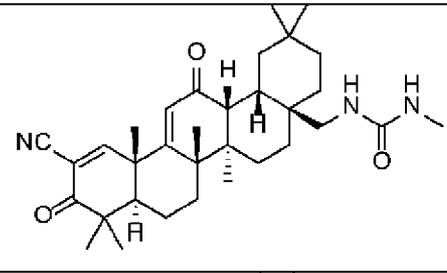
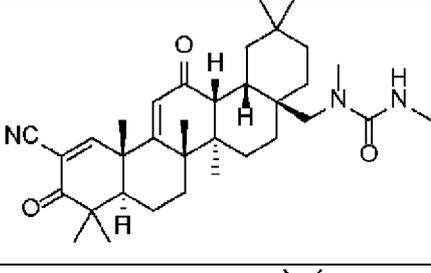
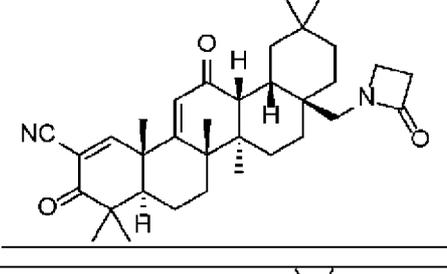
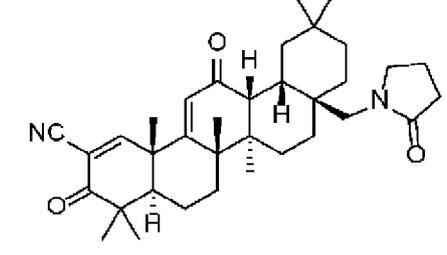
#### I. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

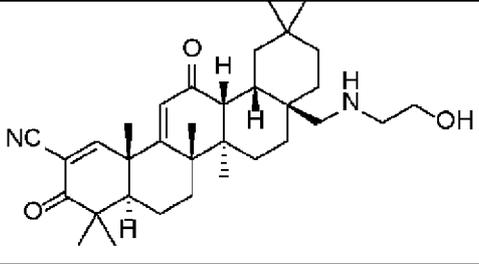
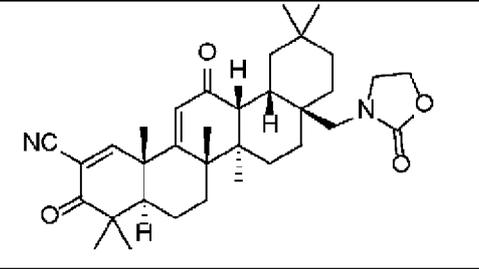
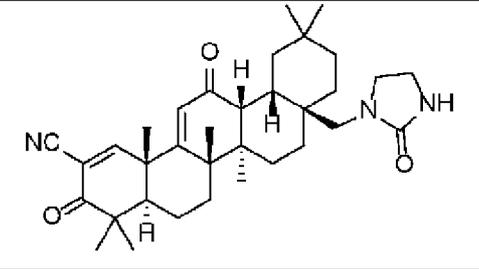
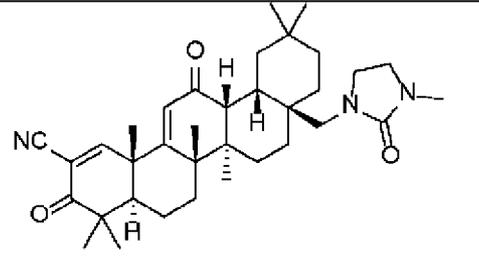
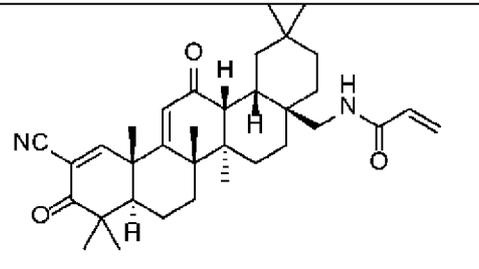
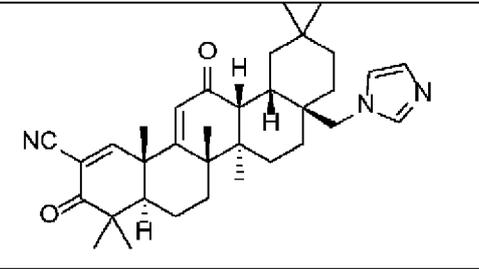
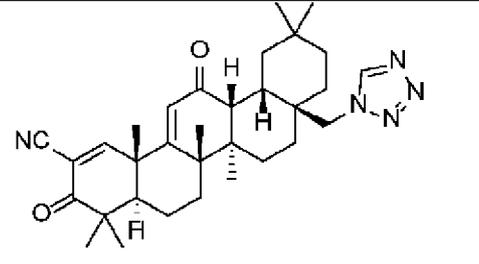
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (также называемые, как "синтетические производные тритерпеноидов", "соединения, предлагаемые в настоящем изобретении" или "соединения, раскрытые в настоящем изобретении"), приведены, например, выше в разделе Сущность изобретения, ниже в разделе Примеры, таблице 1 и ниже в формуле изобретения. Их можно получить по методикам синтеза, описанным в разделе Примеры. Эти методики можно дополнительно модифицировать и оптимизировать на основании положений и методик органической химии, которые использует специалист в данной области техники. Такие положения и методики описаны, например, в публикации Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Кроме того, методики синтеза можно дополнительно модифицировать и оптимизировать для препаративного, пилотного или крупномасштабного производства, периодического или непрерывного, с использованием положений и методик химической технологии, которые использует специалист в данной области техники. Такие положения и методики описаны, например, в

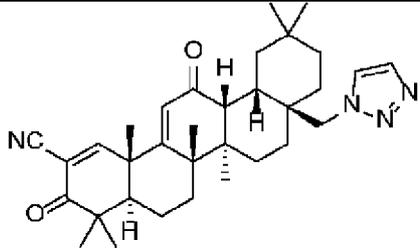
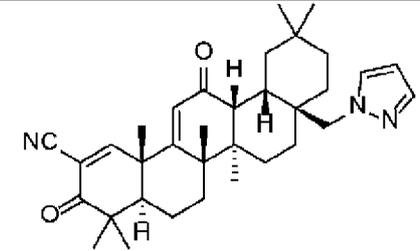
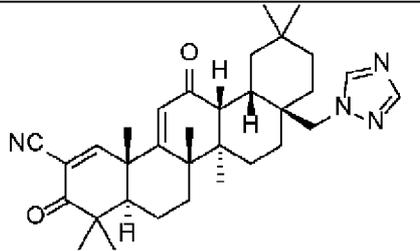
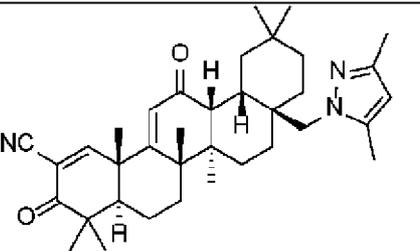
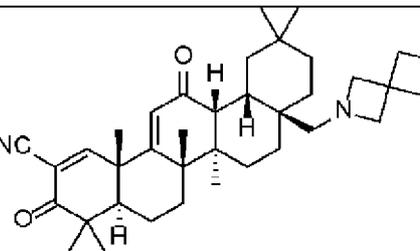
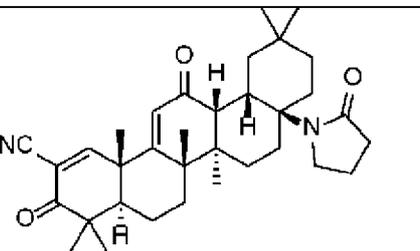
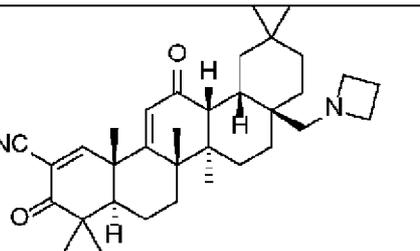
публикации Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

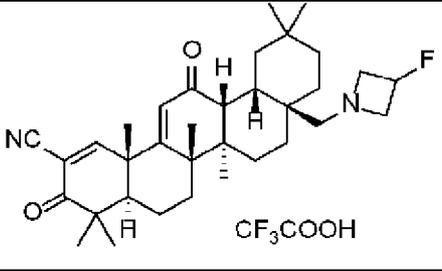
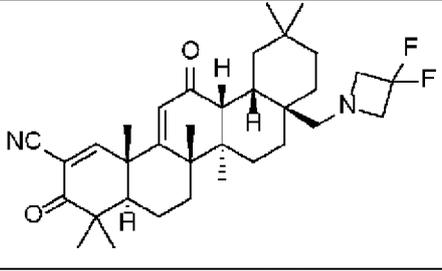
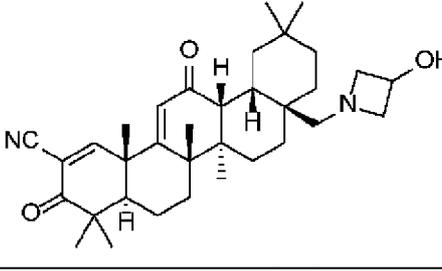
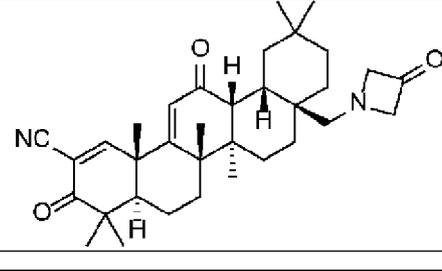
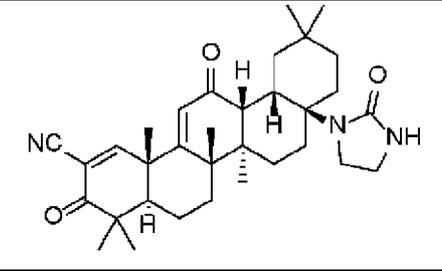
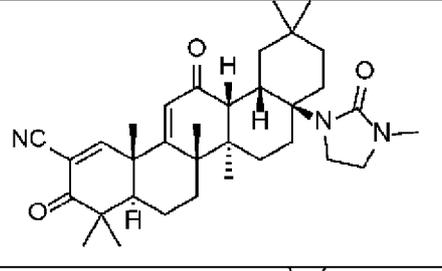
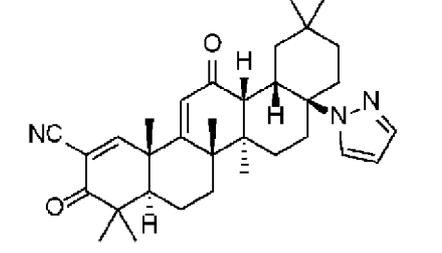
Таблица 1: Примеры синтетических производных тритерпеноидов, предлагаемых в настоящем изобретении, и некоторых сравнительных соединений

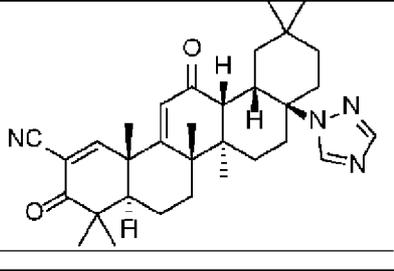
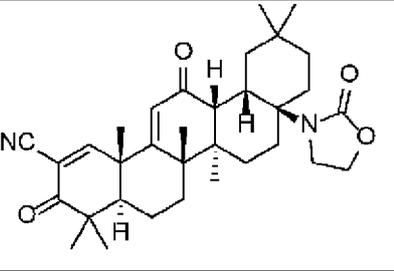
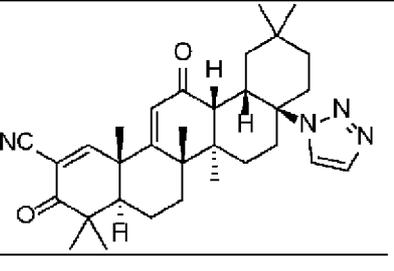
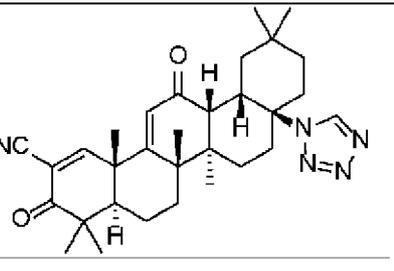
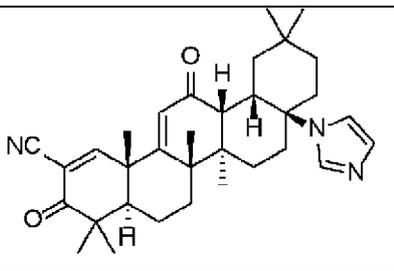
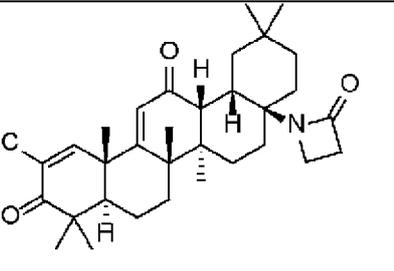
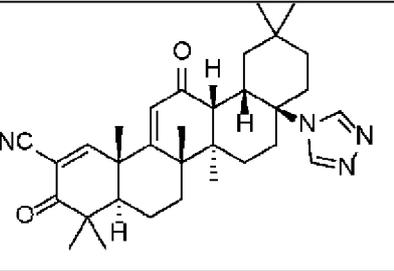
Идентификационный номер соединения	Структурная формула
RTA 402	
CC1	
CC2	
CC4	
T3	
T4	

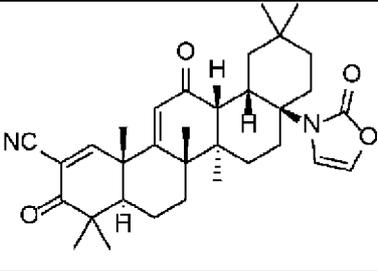
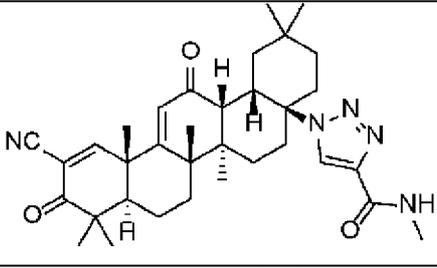
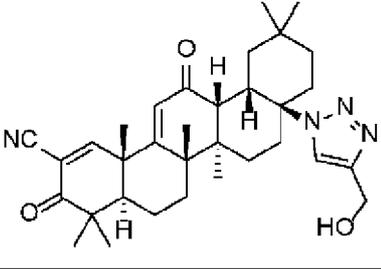
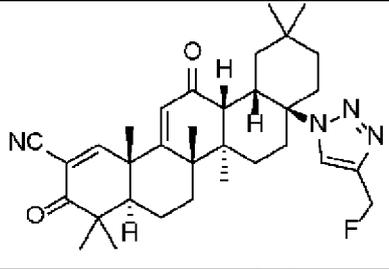
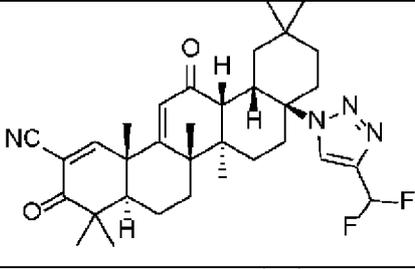
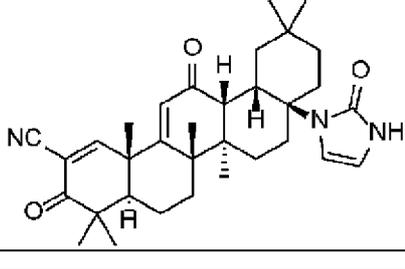
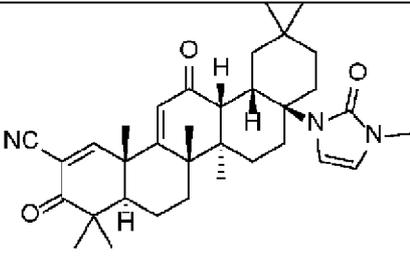
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	

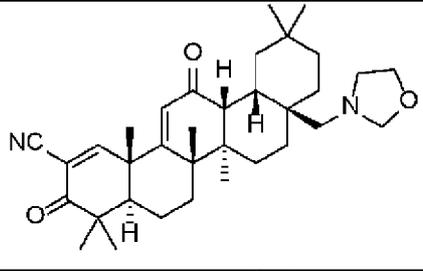
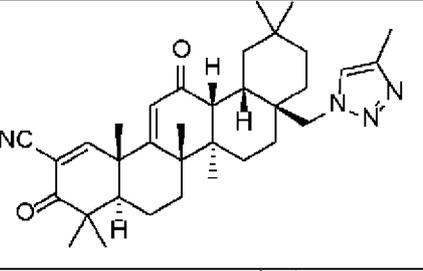
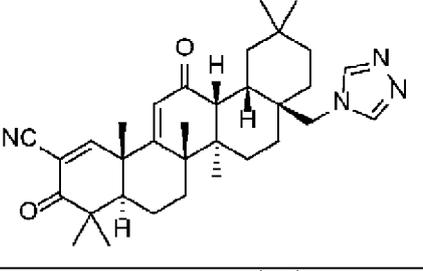
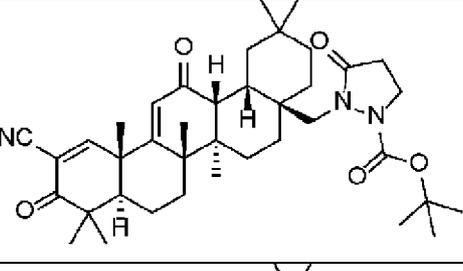
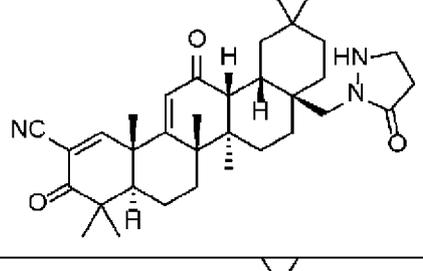
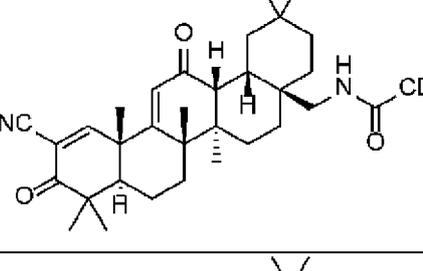
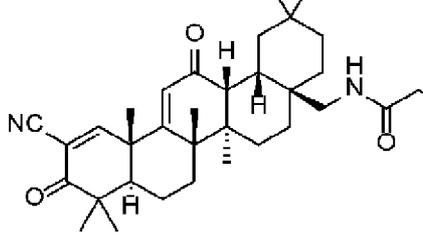
T12	
T13	
T14	
T15	
T16	
T17	
T18	

T19	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T19). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a 1,2,4-triazole ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T20	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T20). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a 1,2,4-triazole ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T21	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T21). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a 1,2,4-triazole ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T22	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T22). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a 2-methyl-1,2,4-triazole ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T23	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T23). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a 2-oxaspiro[3.3]heptane ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T24	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T24). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a pyrrolidine-2-one ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
T25	 <p>Chemical structure of a steroid derivative (T25). The steroid core is substituted with a nitrile group (NC) at C-3, a ketone group (O) at C-6, and a pyrrolidine ring at C-14. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>

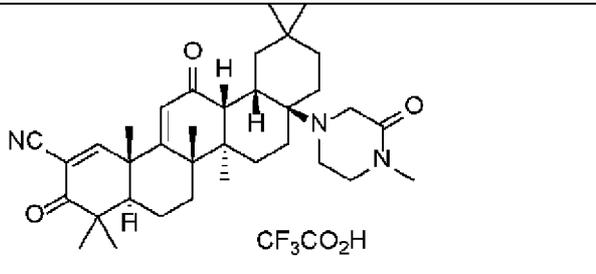
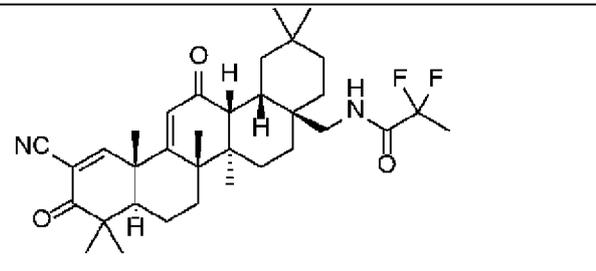
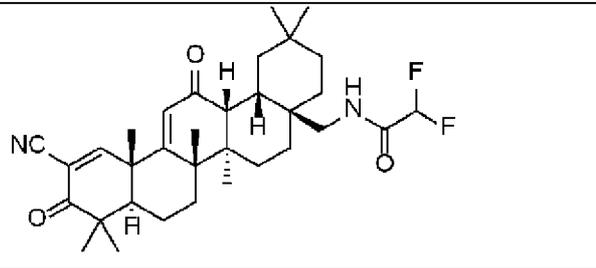
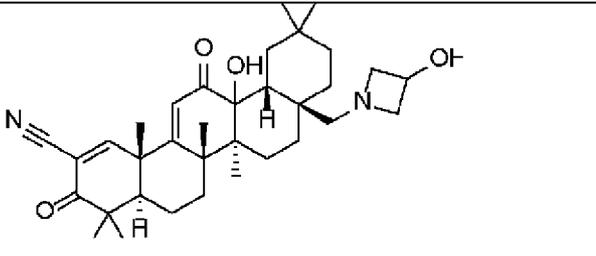
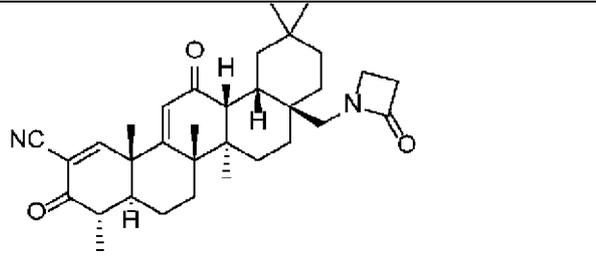
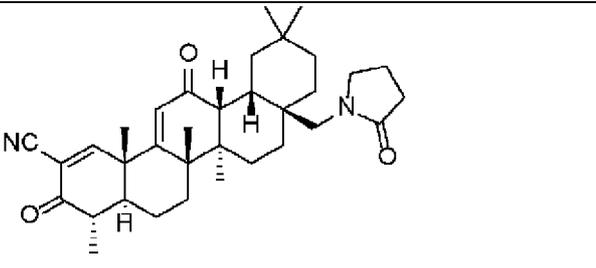
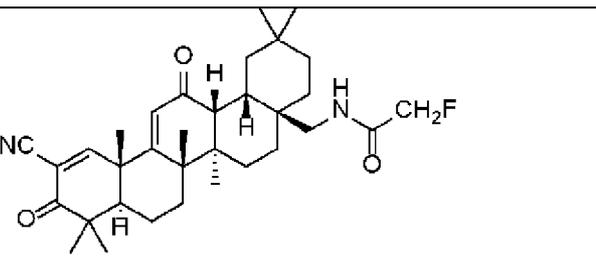
T26	 <p>CF<sub>3</sub>COOH</p>
T27	
T28	
T29	
T30	
T31	
T32	

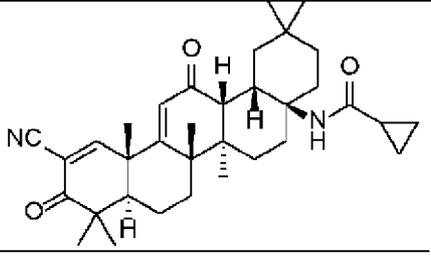
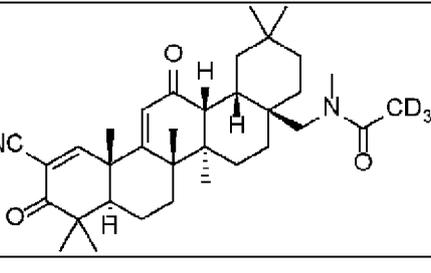
T33	
T34	
T35	
T36	
T37	
T38	
T39	

T40	
T41	
T42	
T43	
T44	
T45	
T46	

T47	
T48	
T49	
T50	
T51	
T52	
T53	

T54	
T55	
T56	
T57	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$
T58	
T59	
T60	

T61	 <p>Chemical structure of T61, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a trifluoroacetate group (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) attached to the steroid-like framework.</p>
T62	 <p>Chemical structure of T62, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a difluoroacetate group (CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) attached to the steroid-like framework.</p>
T63	 <p>Chemical structure of T63, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a difluoroacetate group (CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) attached to the steroid-like framework.</p>
T64	 <p>Chemical structure of T64, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a hydroxyl group (OH) attached to the steroid-like framework.</p>
T65	 <p>Chemical structure of T65, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a hydroxyl group (OH) attached to the steroid-like framework.</p>
T66	 <p>Chemical structure of T66, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a hydroxyl group (OH) attached to the steroid-like framework.</p>
T67	 <p>Chemical structure of T67, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group (NC) and a fluoromethyl group (CH<sub>2</sub>F) attached to the steroid-like framework.</p>

T68	
P3	

Все соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления можно использовать для предупреждения и лечения одного или большего количества заболеваний или нарушений, рассмотренных в настоящем изобретении или в других случаях. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество соединений, охарактеризованных или приведенных в настоящем изобретении в качестве примера, как промежуточный продукт, метаболит и/или пролекарство, тем не менее также могут быть применимы для предупреждения и лечения одного или большего количества заболеваний или нарушений. Если явно не указано иное, все соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, считаются "активными соединениями" и "терапевтическими соединениями", которые предполагают применять в качестве активных фармацевтических ингредиентов (APIs). Реальную применимость в медицине и ветеринарии обычно определяют с использованием комбинации протоколов клинических исследований и нормативных процедур, таких как установленные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов медикаментов и косметических средств США (Food and Drug Administration (FDA)). В США FDA несет ответственность за охрану общественного здоровья путем обеспечения безопасности, эффективности, качества и надежности лекарственных средств для медицины и ветеринарии, вакцин и других биологических продуктов и медицинских устройств.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают тем преимуществом, что они являются более эффективными, менее токсичными, более длительно действующими, более активными, приводят к меньшим побочным эффектам, легче всасываются, метаболически более стабильными, более липофильными, более гидрофильными и/или обладают лучшим фармакокинетическим профилем (например, более высокой пероральной биодоступностью и/или меньшим клиренсом), и/или обладают другими лучшими полезными фармакологическими, физическими или химическими характеристиками, чем соединения, известным в предшествующем уровне техники для применения при показаниях, указанных в настоящем изобретении или в других случаях.

Химические формулы, использующиеся для описания соединений, предлагаемых в

настоящем изобретении, обычно описывают один из нескольких разных возможных таутомеров. Например, известно, что многие типы кетогрупп находятся в равновесии с соответствующими енольными группами. Аналогичным образом, многие типы иминогрупп находятся в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения и независимо от того, какой таутомер является преобладающим, подразумеваются все таутомеры приведенной химической формулы.

Кроме того, подразумевается, что атомы, образующие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы при использовании в настоящем изобретении включают такие атомы, обладающие таким же атомным номером, но другими массовыми числами. В качестве общего примера и без наложения ограничений изотопы водорода включают тритий и дейтерий и изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют в форме пролекарства. Поскольку известно, что пролекарства улучшают многие желательные качества фармацевтических средств (например, растворимость, биодоступность, приготовление и т. п.), соединения, использующиеся в некоторых способах настоящего изобретения, при желании можно доставлять в форме пролекарства. Таким образом, настоящее изобретение включает пролекарства соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, использующиеся в настоящем изобретении, можно получить путем изменения функциональных групп, содержащихся в соединении таким образом, что изменяющие фрагменты отщепляются при стандартных операциях или *in vivo*, с образованием исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в настоящем изобретении, в которой гидроксигруппу, аминогруппу или карбоксигруппу связывают с любой группой, которая после введения пролекарства пациенту отщепляется с образованием гидроксигруппы, аминогруппы или карбоксигруппы соответственно.

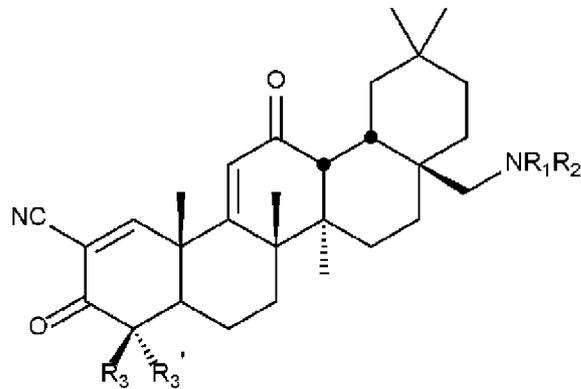
В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют в солевой или несолевой форме. В случае солевой формы (форм), в некоторых вариантах осуществления то, какой конкретный анион или катион образует часть любой солевой формы соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, не является критически важным, если соль, как целое, является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и методик их получения и применения приведены в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Следует понимать, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они участвовали в реакциях или из которых осаждали или кристаллизовали. Эти комплексы известны, как "сольваты". Если растворителем является вода, комплекс известен, как "гидрат". Также следует понимать, что многие органические соединения могут существовать в более, чем одной твердой

форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включая любые их сольваты, входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение, в частности, относится к следующим объектам:

1. Соединение формулы:



(I),

где:

$R_1$  и  $R_2$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

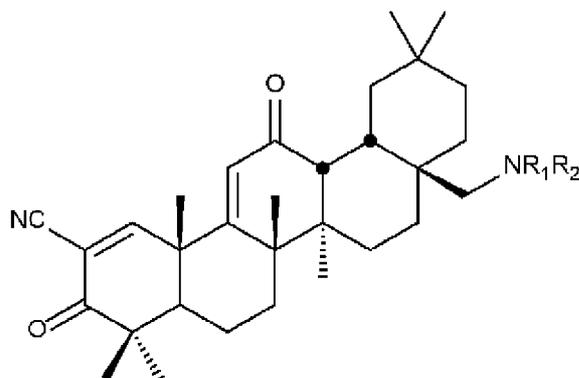
$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный  $N$ -гетероарил<sub>(C≤8)</sub>,  $N$ -гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по параграфу 1, дополнительно определенное, как:



(IA),

где:

$R_1$  и  $R_2$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или

$-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный  $N$ -гетероарил<sub>(C≤8)</sub>,  $N$ -гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по параграфу 1, где  $R_3$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
4. Соединение по параграфу 1 или параграфу 3, где  $R_3$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.
5. Соединение по любому из параграфов 1, 3 и 4, где  $R_3$  означает метил.
6. Соединение по любому из параграфов 1 и 3-5, где  $R_3'$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
7. Соединение по любому из параграфов 1 и 3-6, где  $R_3'$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.
8. Соединение по любому из параграфов 1 и 3-7, где  $R_3'$  означает метил.
9. Соединение по любому из параграфов 1-8, где  $R_1$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
10. Соединение по любому из параграфов 1-9, где  $R_1$  означает водород.
11. Соединение по любому из параграфов 1-9, где  $R_1$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
12. Соединение по любому из параграфов 1-9 и 11, где  $R_1$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.
13. Соединение по любому из параграфов 1-9, 11 и 12, где  $R_1$  означает метил.
14. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_2$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
15. Соединение по любому из параграфов 1-14, где  $R_2$  означает водород.
16. Соединение по любому из параграфов 1-14, где  $R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
17. Соединение по любому из параграфов 1-14 и 16, где  $R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.
18. Соединение по любому из параграфов 1-14, 16 и 17, где  $R_2$  означает метил.
19. Соединение по любому из параграфов 1-14 и 16, где  $R_2$  означает замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
20. Соединение по любому из параграфов 1-14, 16 и 19, где  $R_2$  is 1-гидроксиэт-2-ил.
21. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_4$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.
22. Соединение по любому из параграфов 1-13 и 21, где  $R_4$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.
23. Соединение по любому из параграфов 1-13, 21 и 22, где  $R_4$  означает метил.
24. Соединение по параграфу 23, где метил в основном представляет собой тридейтериометил.

25. Соединение по параграфу 24, где изотопное замещение дейтерием в каждом из трех положений превышает 90%.

26. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_4$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .

27. Соединение по любому из параграфов 1-13 и 26, где  $R_4$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .

28. Соединение по любому из параграфов 1-13, 26 и 27, где  $R_4$  означает циклопропил.

29. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_4$  означает алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$  или замещенную алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ .

30. Соединение по любому из параграфов 1-13 и 29, где  $R_4$  означает алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ .

31. Соединение по любому из параграфов 1-13, 29 и 30, где  $R_4$  означает трет-бутоксигруппу.

32. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_4$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$  или замещенную алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .

33. Соединение по любому из параграфов 1-13 и 32, где  $R_4$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .

34. Соединение по любому из параграфов 1-13, 32 и 33, где  $R_4$  означает метиламиногруппу.

35. Соединение по любому из параграфов 1-13, где  $R_4$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкенил $_{(C \leq 8)}$ .

36. Соединение по любому из параграфов 1-13 и 35, где  $R_4$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$ .

37. Соединение по любому из параграфов 1-13, 35 и 36, где  $R_4$  означает этенил.

38. Соединение по любому из параграфов 1-8, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .

39. Соединение по любому из параграфов 1-8 и 38, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ .

40. Соединение по любому из параграфов 1-8, 38 и 39, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ .

41. Соединение по любому из параграфов 1-8 и 38-40, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой 3,5-диметилпиразол-1-ил, триазолил-1-ил, 1,2,4-триазолил-1-ил, пиразол-1-ил, тетразолил-1-ил или имидазол-1-ил.

42. Соединение по любому из параграфов 1-8 и 38, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .

43. Соединение по любому из параграфов 1-8, 38 и 42, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -

гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>.

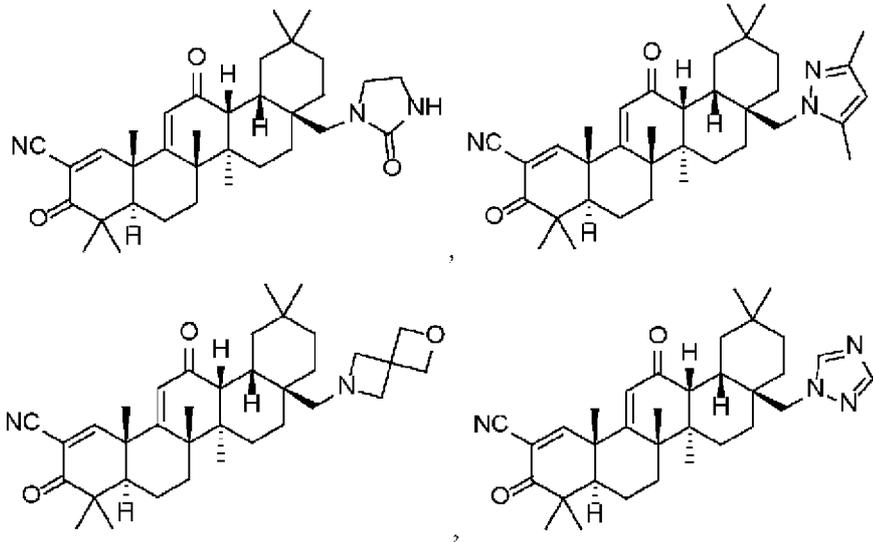
44. Соединение по любому из параграфов 1-8, 38, 42 и 43, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой оксазолидин-3-ил или

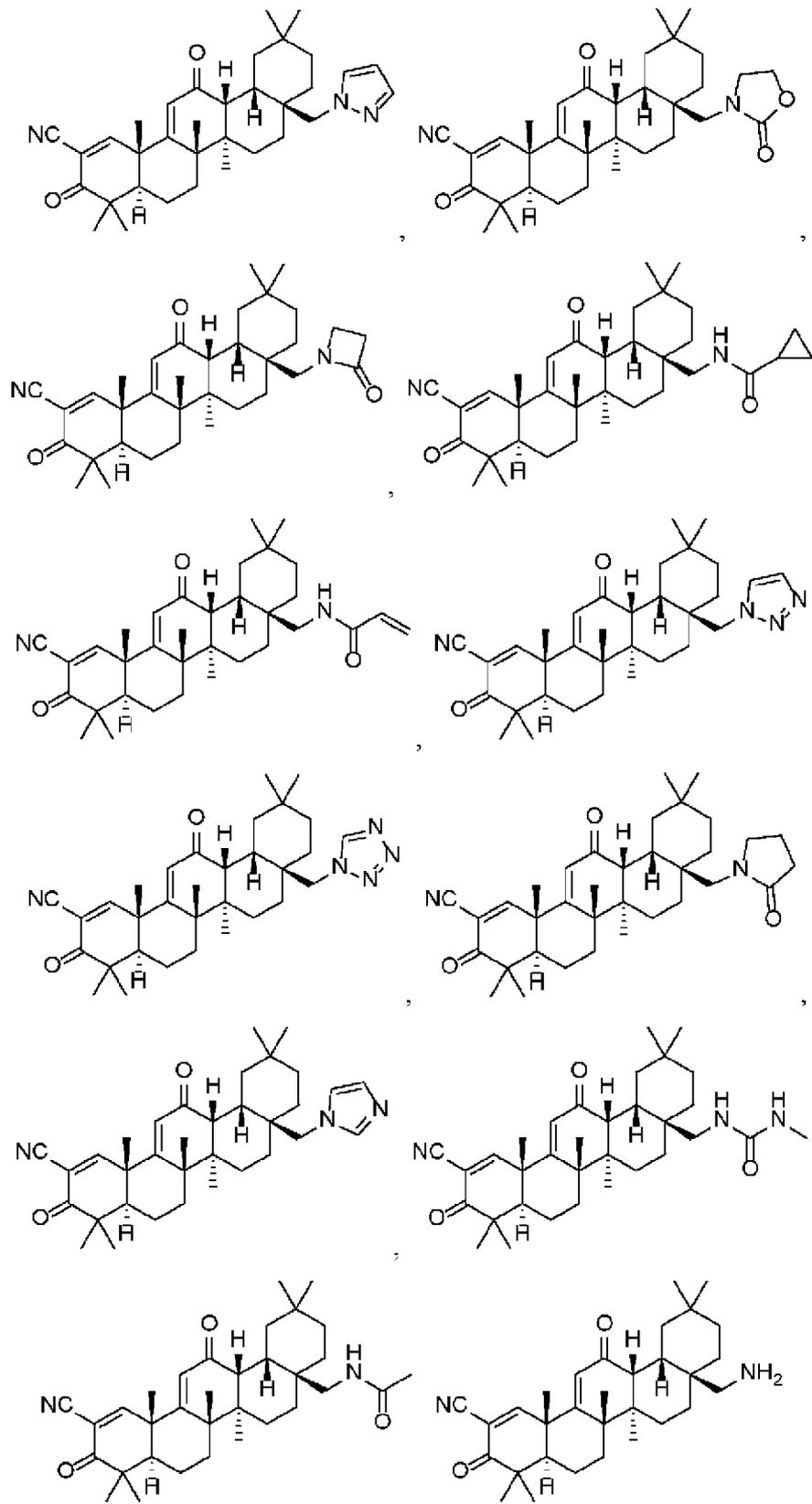


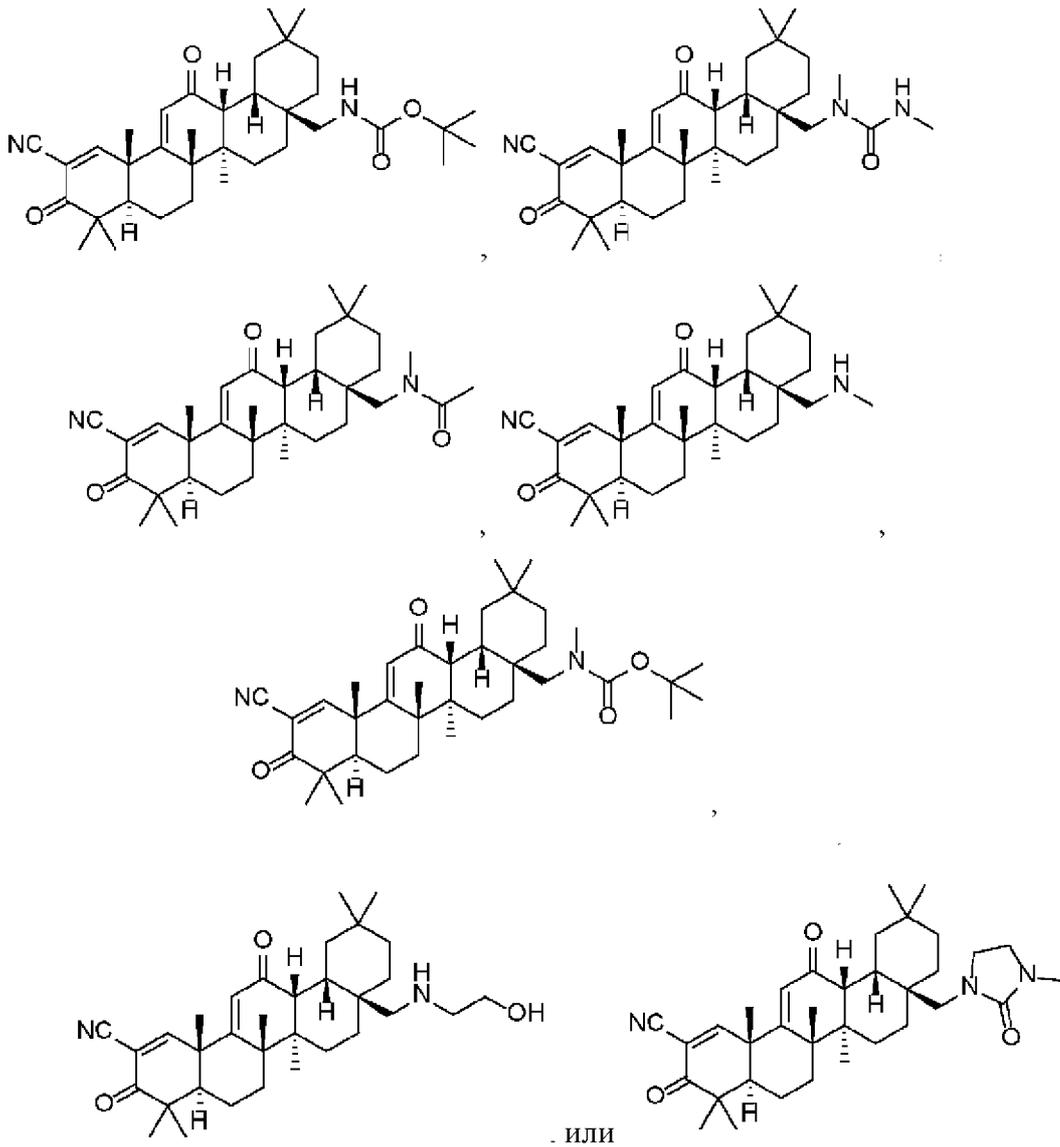
45. Соединение по любому из параграфов 1-8, 38 и 42, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>.

46. Соединение по любому из параграфов 1-8, 38, 42 и 45, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа –NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой имидазолидин-2-он-1-ил, 3-метилимидазолидин-2-он-1-ил, оксазолидин-2-он-3-ил, азетидин-2-он-1-ил, пирролидин-2-он-1-ил или 3,3-дифторазетидин-1-ил.

47. Соединение по любому из параграфов 1-46, где соединение дополнительно определяется, как:

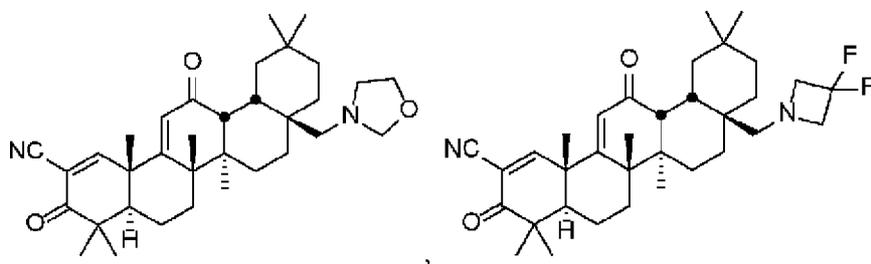


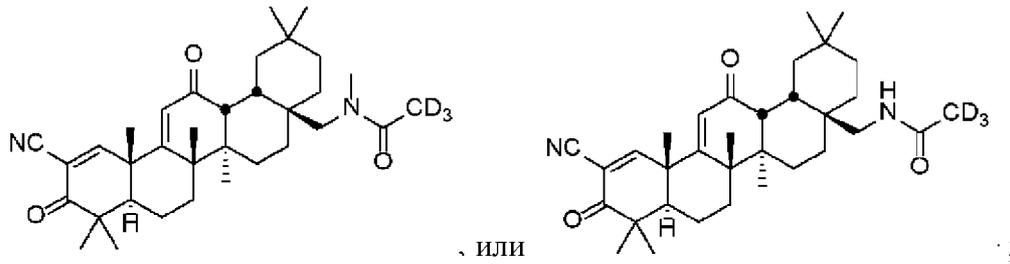




или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

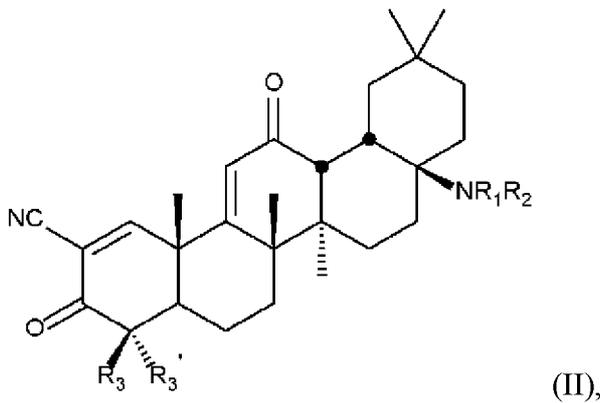
48. Соединение по любому из параграфов 1-46, где соединение дополнительно определяется, как:





или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

49. Соединение формулы:

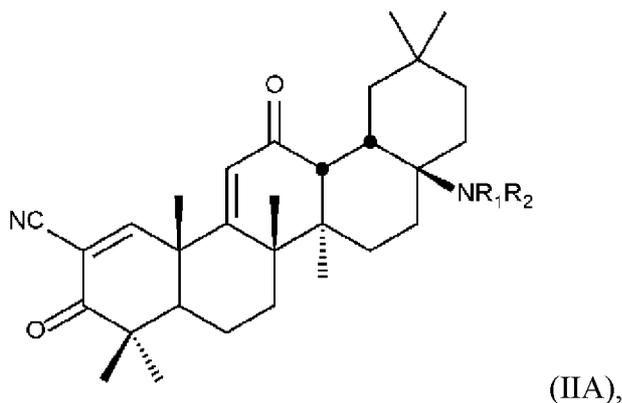


где:

$R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по параграфу 49, дополнительно определенное, как:



где:

$R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

51. Соединение по параграфу 49, где  $R_3$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный

алкил<sub>(C≤8)</sub>.

52. Соединение по параграфу 49 или параграфу 51, где R<sub>3</sub> означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.

53. Соединение по любому из параграфов 49, 51 и 52, где R<sub>3</sub> означает метил.

54. Соединение по любому из параграфов 49 и 51-53, где R<sub>3</sub>' означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.

55. Соединение по любому из параграфов 49 и 51-54, где R<sub>3</sub>' означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.

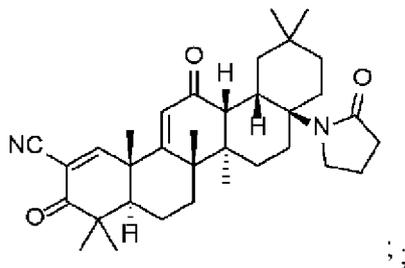
56. Соединение по любому из параграфов 49 и 51-55, где R<sub>3</sub>' означает метил.

57. Соединение по любому из параграфов 49-56, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>.

58. Соединение по любому из параграфов 49-57, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>.

59. Соединение по любому из параграфов 49-58, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взяты вместе с атомом азота группы -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> представляет собой пирролидин-2-он-1-ил.

60. Соединение по любому из параграфов 49-59, где соединение дополнительно определяется, как:



или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(А) соединение по любому из параграфов 1-60; и

(В) инертный наполнитель.

62. Фармацевтическая композиция по параграфу 61, где фармацевтическая композиция приготовлена для введения перорально, внутрь жировой ткани, внутриапно, внутрисуставно, интракраниально, внутривожно, внутрь пораженных тканей, внутримышечно, назально, внутриглазно, внутриверикардиально, внутриврошинно, внутривлеврально, внутрь предстательной железы, внутривректально, внутривоболочечно, внутривтрахеально, внутривпухолево, внутривпуочно, внутриввагинально, внутриввенно, внутривпузырно, в стекловидное тело, липосомно, местно, в слизистую оболочку, парентерально, ректально, подконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, чрескожно, вагинально, в кремах, в липидных композициях, с помощью катетера, с помощью лаважа, с помощью непрерывного вливания, с помощью вливания, с помощью ингаляции, с помощью инъекции, с помощью локальной

доставки, или с помощью локального вливания.

63. Фармацевтическая композиция по параграфу 62, где фармацевтическая композиция приготовлена для перорального введения.

64. Фармацевтическая композиция по параграфу 62, где фармацевтическая композиция приготовлена для введения с помощью инъекции.

65. Фармацевтическая композиция по параграфу 64, где фармацевтическая композиция приготовлена для внутриаириального введения, внутримышечного введения, внутривершинного введения или внутривенного введения.

66. Фармацевтическая композиция по параграфу 62, где фармацевтическая композиция приготовлена для местного введения.

67. Фармацевтическая композиция по параграфу 66, где фармацевтическая композиция приготовлена для местного введения на кожу или в глаза.

68. Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 61-67, где фармацевтическая композиция приготовлена в виде разовой дозы.

69. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из параграфов 1-68.

70. Способ по параграфу 69, где пациентом является млекопитающее.

71. Способ по параграфу 70, где пациентом является человек.

72. Способ по параграфу 69, где заболеванием или нарушением является патологическое состояние, связанное с воспалением, и/или окислительный стресс.

73. Способ по параграфу 69, где заболеванием или нарушением является рак.

74. Способ по параграфу 69, где заболеванием или нарушением является сердечно-сосудистое заболевание.

75. Способ по параграфу 74, где сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

76. Способ по параграфу 69, где заболевание или нарушение является аутоиммунное заболевание.

77. Способ по параграфу 76, где аутоиммунным заболеванием является болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанка или псориаз.

78. Способ по параграфу 69, где заболеванием или нарушением является нейродегенеративное заболевание.

79. Способ по параграфу 78, где нейродегенеративным заболеванием является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Гентингтона.

80. Способ по параграфу 69, где заболеванием или нарушением является хроническое заболевание почек, диабет, мукозит, воспалительная болезнь кишечника, дерматит, сепсис, ишемическое реперфузионное поражение, грипп остеоартрит, остеопороз, панкреатит, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, муковисцидоз, идиопатический фиброз легких, рассеянный склероз, мышечная дистрофия,

кахекия или реакция "трансплантат против хозяина".

81. Способ по параграфу 69, где заболевание или нарушение является заболеванием глаз.

82. Способ по параграфу 81, где заболеванием глаз является увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна или ретинопатия.

83. Способ по параграфу 69, где заболевание или нарушение является невропсихиатрическим.

84. Способ по параграфу 83, где невропсихиатрическим заболеванием или нарушением является шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, эпилепсия, посттравматическое стрессовое нарушение, синдром нарушения внимания, аутизм или нервная анорексия.

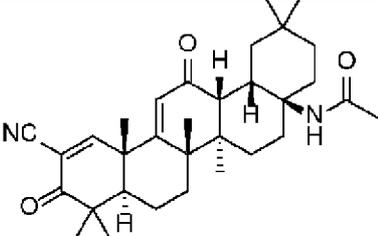
85. Способ ингибирования образования оксида азота, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту количества соединения или композиции по параграфам 1-68, достаточного для ингибирования образования индуцированного посредством IFN- $\gamma$  оксида азота в одной или большем количестве клеток пациента.

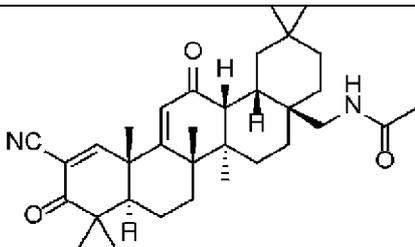
## II. Биологическая активность

Результаты проведенного в примере 3 анализа подавления индуцированного посредством IFN- $\gamma$  образования оксида азота для некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в таблице 10. Подробное описание этого анализа приведено ниже в разделе Примеров.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обеспечивают ингибирование оксида азота, улучшенное по сравнению с другими тритерпеноидами, такими как раскрытые в патентах U.S. №№ 7943778, 7915402 и 8124799, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Например, T3 обладает  $NO IC_{50}$ , равным 0,44 нМ, т. е. более, чем в 29 раз большей активностью, чем 63170 по сравнению с RTA 402 (8,45 нМ; см. патент U.S. № 8124799 и таблицу 2 ниже).

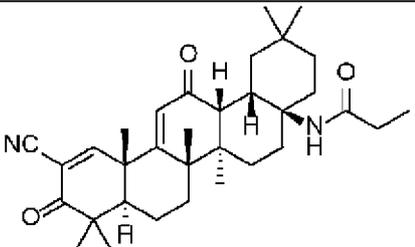
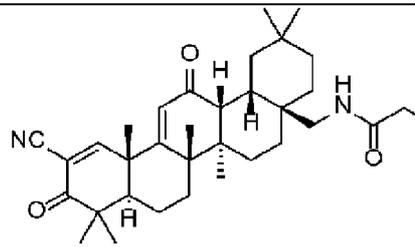
Таблица 2. Структуры и активность для  $NO$  соединений T3 и 63170.

Идентификационный номер соединения	Структура	$NO IC_{50}$ (нМ)	$NO IC_{50}$ по сравнению с RTA (кратность)
63170		8,45	4,95

T3		0,44	0,17
----	---	------	------

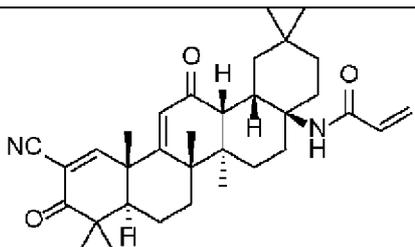
Кроме того, T3 обладает NO  $IC_{50}$ , равным 0,38 нМ, т. е. более, чем в 19 раз большей активностью, чем 63189 по сравнению с RTA 402 (7,20 нМ; см. патент U.S. № 8124799 и таблицу 3 ниже).

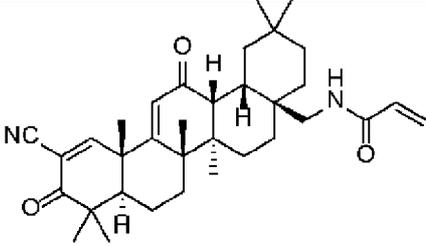
Таблица 3. Структуры и активность для NO соединений T53 и 63189.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO $IC_{50}$ (нМ)	NO $IC_{50}$ по сравнению с RTA 402 (кратность)
63189		7,20	4,06
T53		0,38	0,21

Кроме того, T16 обладает NO  $IC_{50}$ , равным 0,37 нМ, т. е. более, чем в 6 раз большей активностью, чем 63183 по сравнению с RTA 402 (4 нМ; см. патент U.S. № 8124799 и таблицу 4 ниже).

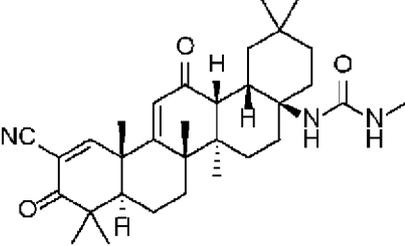
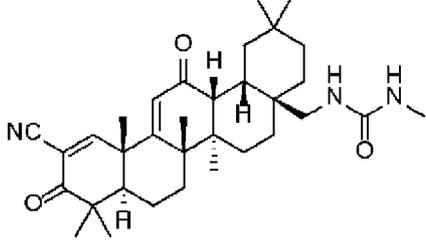
Таблица 4. Структуры и активность для NO соединений T16 и 63183.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO $IC_{50}$ (нМ)	NO $IC_{50}$ по сравнению с RTA 402 (кратность)
63183		2,39	1,35

T16		0,37	0,21
-----	---	------	------

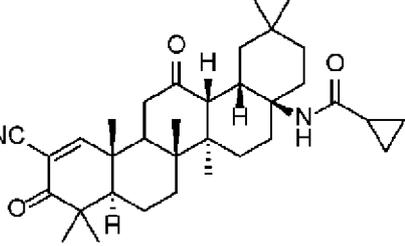
Кроме того, T8 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 0,46 нМ, т. е. примерно в 37 раз большей активностью, чем 63172 по сравнению с RTA 402 (21,57 нМ; см. патент U.S. № 8124799 и таблицу 5 ниже).

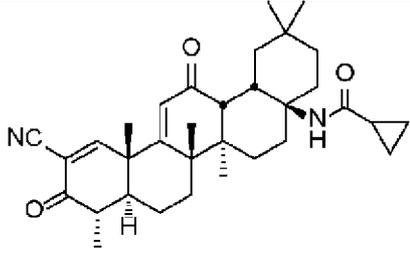
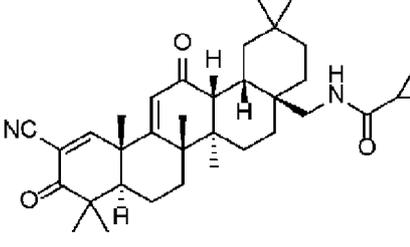
Таблица 5. Структуры и активность для NO соединений T8 и 63172.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO IC <sub>50</sub> (нМ)	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)
63172		21,57	7,73
T8		0,46	0,21

Кроме того, T4 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 0,51 нМ, т. е. более, чем в 220 раз большей активностью, чем 63236 по сравнению с RTA 402 (143,1 нМ; см. патент U.S. № 8124799 и таблицу 6 ниже) и примерно в 4,5 раз большей активностью, чем 63866 по сравнению с RTA 402 (1,43 нМ; см. патент U.S. № 9290536 и таблицу 6 ниже).

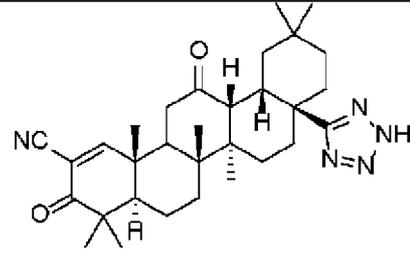
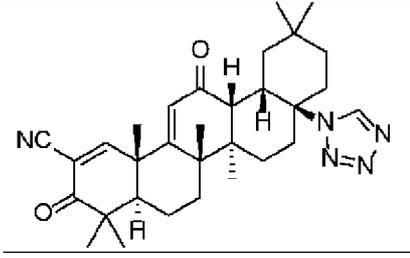
Таблица 6. Структуры и активность для NO соединений T4, 63236, 63866.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO IC <sub>50</sub> (нМ)	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)
63236		143,10	57,25

63866		1,43	1,16
T4		0,51	0,26

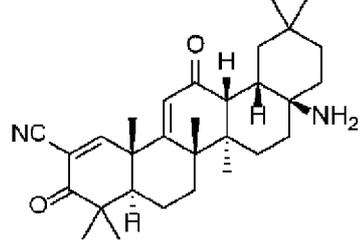
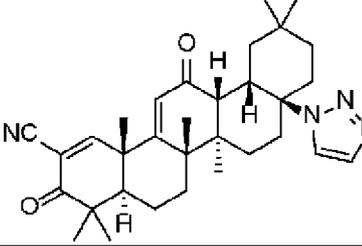
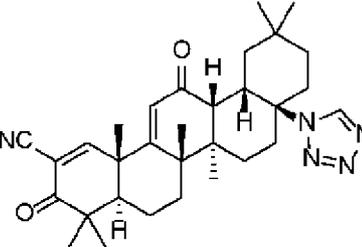
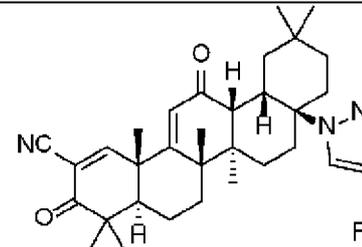
Кроме того, T36 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 1,96 нМ, т. е. более, чем в 98,5 раз большей активностью, чем 63229 по сравнению с RTA 402 (>200 нМ; см. патент U.S. № 7915402 и таблицу 7 ниже).

Таблица 7. Структуры и активность для NO соединений T36 и 63229.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO IC <sub>50</sub> (нМ)	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)
63229		>200	>75,85
T36		1,96	0,77

Кроме того, T35 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 1,30 нМ, т. е. почти в 4 раза большей активностью, чем CC4 по сравнению с RTA 402 (3,75 нМ; см. соединение 63169 в патенте U.S. № 8124799 и таблицу 8 ниже). T36 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 1,96 нМ, т. е. примерно в 3,1 раза большей активностью, чем CC4 по сравнению с RTA 402. T43 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 2,68 нМ, т. е. примерно в 3,7 раза большей активностью, чем CC4 по сравнению с RTA 402.

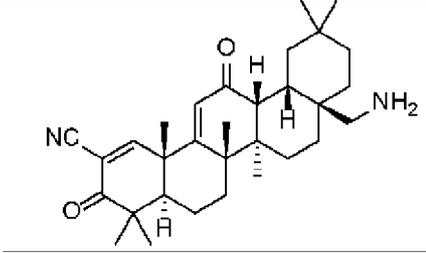
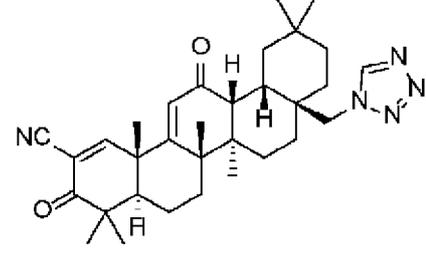
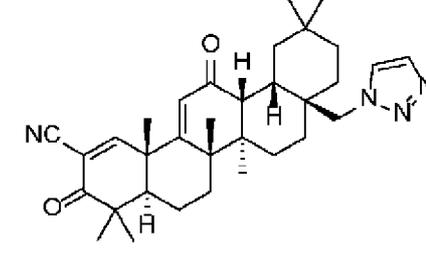
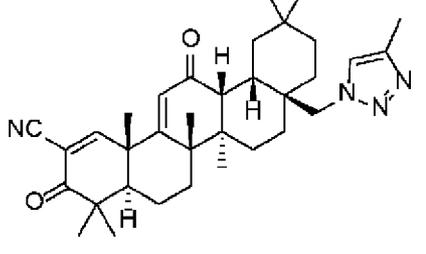
Таблица 8. Структуры и активность для NO соединений T35, T36, T43 и CC4.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO (нМ)	IC <sub>50</sub>	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)
CC4		3,75		2,41
T35		1,30		0,64
T36		1,96		0,77
T43		2,68		0,66

Кроме того, T18 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 0,92 нМ, т. е. более, чем в два раза большей активностью, чем CC2 по сравнению с RTA 402 (3,15 нМ; см. таблицу 9 ниже). T19 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 1,11 нМ, т. е. примерно в 1,6 раза большей активностью, чем CC2 по сравнению с RTA 402. T48 обладает NO IC<sub>50</sub>, равным 2,50 нМ, т. е. примерно в 1,3 раза большей активностью, чем CC2 по сравнению с RTA 402.

Таблица 9. Структуры и активность для NO соединений T18, T19, T48 и CC2.

Идентификационный номер соединения	Структура	NO (нМ)	IC <sub>50</sub>	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)

CC2		3,15	1,55
T18		0,92	0,76
T19		1,11	0,93
T48		2,50	1,19

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обеспечивают уменьшенное ингибирование цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) по сравнению с известными соединениями. CYP3A4 является важным ферментом в организме, который окисляет малые инородные органические молекулы (ксенобиотики), такие как токсины или лекарственные средства, так чтобы их можно было удалить из организма. Модулирование CYP3A4 может увеличить или уменьшить воздействие лекарственных средств, которые модифицированы посредством CYP3A4. Ингибирование CYP3A4 может приводить к неблагоприятным побочным эффектам (например, снижение клиренса лекарственного средства, усиление воздействия лекарственного средства и/или увеличение вероятности лекарственных взаимодействий) и может усложнить введение. Поэтому лекарственные средства, которые не ингибируют CYP3A4, часто более желательны. Однако в некоторых случаях применения ингибирование CYP3A4 может быть желательным, например, для усиления воздействия лекарственного средства или другого вводимого совместно лекарственного средства. Результаты проведенного в примере 4 анализа ингибирования CYP3A4 для некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в таблице 11.

III. Заболевания, связанное с воспалением, и/или окислительный стресс

Воспаление является биологическим процессом, который обеспечивает устойчивость к инфекционным или паразитарным микроорганизмам и восстановление пораженной ткани. Воспаление обычно характеризуется локализованной вазодилатацией, покраснением, отеком и болью, рекрутированием лейкоцитов на участок инфекции или поражения, выработкой воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1, и выработкой реакционноспособных кислород- или азотсодержащих соединений, таких как пероксид водорода, супероксид и пероксинитрит. На более поздних стадиях воспаления, ремоделирование ткани, ангиогенез и образование рубцов (фиброз) могут происходить в качестве части процесса заживления раны. При нормальных условиях воспалительный ответ является регулируемым и временным и устраняется регулируемым образом, как только инфекция или поражение устранено надлежащим образом. Однако острое воспаление может стать чрезмерным и угрожающим жизни, если перестает действовать регуляторный механизм. Альтернативно, воспаление может стать хроническим и вызвать кумулятивное повреждение тканей или системные осложнения. По меньшей мере на основании данных, приведенных выше, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения или предупреждения воспаления или заболеваний, связанных с воспалением.

Многие тяжелые и трудноизлечимые человека заболевания включают дисрегуляцию воспалительных процессов, включая заболевания, такие как рак, атеросклероз и диабет, которые традиционно не рассматриваются в качестве воспалительных состояний. В случае рака воспалительные процессы связаны с образованием опухоли, прогрессированием, метастазированием и резистентностью к терапии. Атеросклероз, долго рассматривавшийся, как нарушение метаболизма липидов, в настоящее время предположительно считается преимущественно воспалительным состоянием, причем активированные макрофаги играют важную роль в образовании и в конечном счете отрыве атеросклеротических бляшек. Также было показано, что активация путей передачи воспалительных сигналов играет роль в развитии резистентности к инсулину, а также в повреждении периферических тканей, связанных с диабетической гипергликемией. Чрезмерная выработка реакционноспособных кислород- и азотсодержащих соединений, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит является признаком воспалительных состояний. Данные о дисрегулированной выработке пероксинитрита приведены для значительного множества заболеваний (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка, псориаз и рассеянный склероз включают ненадлежащую и хроническую активацию воспалительных процессов в пораженных тканях, обусловленную нарушением распознавания "своего" и "не своего" и механизмов ответа в иммунной системе. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, поражение нейронов коррелирует с активацией микроглии и повышенными содержаниями провоспалительных белков, таких как индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS). Хроническая органная недостаточность, такая как почечная недостаточность, сердечная недостаточность, печеночная

недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких, тесно связана с наличием хронического окислительного стресса и воспаления, приводящего к развитию фиброза и в конечном счете утрате функции органа. Окислительный стресс в эндотелиальных клетках сосудов, которые выстилают крупные и мелкие кровеносные сосуды, может привести к эндотелиальной дисфункции и предположительно является важным фактором, вносящим вклад в развитие системного сердечно-сосудистого заболевания, осложнения диабета, хроническое заболевание почек и другие формы органной недостаточности и целый ряд других возрастных заболеваний, включая дегенеративные заболевания центральной нервной системы и сетчатки.

""

Многие другие нарушения включают окислительный стресс и воспаление в пораженных тканях, включая воспалительную болезнь кишечника; воспалительные заболевания кожи; мукозит, связанный с лучевой терапией и химиотерапией; глазные болезни, такие как увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна и разные формы ретинопатии; нарушение и отторжение трансплантата; ишемическое реперфузионное поражение; хроническую боль; дегенеративные состояния костей и суставов, включая остеоартрит и остеопороз; астму и муковисцидоз; эпилепсию; и психоневрологические патологические состояния, в том числе шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое нарушение, синдромы нарушения внимания, нарушения аутистического спектра и пищевые расстройства, такие как нервная анорексия. Предполагается, что дисрегуляция путей передачи воспалительных сигналов является основным фактором патологии мышечной атрофии, включая мышечную дистрофию и разные формы кахексии.

Множество опасных для жизни острых нарушений также включают дисрегулированные пути передачи воспалительных сигналов, в том числе острая органная недостаточность, включающая поджелудочную железу, почки, печень или легкие, инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, удар, септический шок, травму, сильные ожоги и анафилаксию.

Многие осложнения инфекционных заболеваний также включают дисрегуляцию воспалительных ответов. Хотя воспалительный ответ может уничтожить инвазивные патогены, избыточный воспалительный ответ также может быть совершенно деструктивным и в некоторых случаях может быть первичным источником поражения в инфицированных тканях. Кроме того, воспалительный ответ также может привести к системным осложнениям вследствие чрезмерной выработки воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1. Предполагается, что это является фактором летальности, обусловленной тяжелым гриппом, тяжелым острым респираторным синдромом и сепсисом.

Аберрантная или избыточная экспрессия iNOS или циклооксигеназы-2 (COX-2) была связана с патогенезом многих патологических процессов. Например, ясно, что NO является активным мутагеном (Tamir и Tannebaum, 1996) и что оксид азота также может активировать COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Кроме того, происходит заметное увеличение

содержания iNOS в опухолях толстой кишки крыс, вызванных канцерогеном азоксиметаном (Takahashi *et al.*, 1997). Показано, что группа синтетических тритерпеноидных аналогов олеанолевой кислоты является мощными ингибиторами клеточных воспалительных процессов, например, индукции IFN- $\gamma$  индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и COX-2 в макрофагах мышей. См. публикации Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) и Honda *et al.* (2002), которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В одном объекте соединения, раскрытые в настоящем изобретении, характеризуются способностью ингибировать выработку оксида азота в образованных из макрофагов клетках RAW 264.7, индуцируемую воздействием  $\gamma$ -интерферона. Они также характеризуются способностью индуцировать экспрессию антиоксидантных белков, таких как NQO1 и снижать экспрессию провоспалительных белков, таких как COX-2 и индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS). Эти характеристики относятся к лечению большого множества заболеваний и нарушений, включая окислительный стресс и дисрегуляцию воспалительных процессов, в том числе рака, осложнения от местного или общего воздействия ионизирующего излучения, мукозит, обусловленный лучевой терапией и химиотерапией, аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз, ишемическое реперфузионное поражение, острая и хроническая органная недостаточность, в том числе почечная недостаточность и сердечная недостаточность, респираторные заболевания, диабет и осложнения диабета, тяжелые аллергии, отторжение трансплантата, реакция "трансплантат против хозяина", нейродегенеративные заболевания, заболевания глаз и сетчатки, острая и хроническая боль, в том числе невропатическая боль, дегенеративные заболевание костей, в том числе остеоартрит и остеопороз, воспалительные болезни кишечника, дерматит и другие заболевания кожи, сепсис, ожоги, эпилепсия и психоневрологические нарушения.

Если не ограничиваться теорией, то можно полагать, что активация пути антиоксидант/противовоспалительный Keap1/Nrf2/ARE вносит вклад и в противовоспалительные и противораковые характеристики соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

В другом объекте соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения субъекта, у которого имеется патологическое состояние, вызванное повышенными степенями окислительного стресса в одной или большем количестве тканей. Окислительный стресс обусловлен аномально высокими или пролонгированными содержаниями реакционноспособных кислородсодержащих соединений, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит (образовавшийся по реакции оксида азота и супероксида). Окислительный стресс может сопровождаться острым или хроническим воспалением. Окислительный стресс может быть вызван митохондриальной дисфункцией, активацией иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, сильным воздействием внешнего агента, такого как ионизирующее излучение или цитотоксичное химиотерапевтическое средство (например,

доксорибицин), травмой или другим сильным поражением ткани, ишемией/перерфузией, плохим кровообращением или анемией, локализованной или системной гипоксией или гипероксией, повышенными содержаниями воспалительных цитокинов и других связанных с воспалением белков, и/или другими аномальными физиологическими состояниями, такими как гипергликемия или гипогликемия.

На моделях на животных многих таких патологических состояний было показано, что стимулирование экспрессии индуцируемой гемоксигеназы (НО-1), целевого гена пути Nrf2, обладает значительным терапевтическим эффектом, в том числе на моделях инфаркта миокарда, почечной недостаточности, нарушения и отторжения трансплантата, удара, сердечно-сосудистого заболевания и аутоиммунного заболевания (например, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Этот фермент разлагает свободный гем на железа, монооксид углерода (СО) и биливердин (который затем превращается в молекулу активного антиоксиданта, билирубина).

В другом объекте соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для предупреждения или лечения повреждения тканей или органной недостаточности, острой хронической, вызванной окислительным стрессом, обостренным воспалением. Примеры заболеваний, входящих в эту категорию, включают следующие: сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, нарушение и отторжение трансплантата, почечная недостаточность, панкреатит, легочные фиброзы (в частности, муковисцидоз, COPD и идиопатический фиброз легких), диабет (включая осложнения), атеросклероз, ишемическое реперфузионное поражение, глаукома, удар, аутоиммунное заболевание, аутизм, дегенерация желтого пятна и мышечная дистрофия. Например, в случае аутизма исследования показали, что усиленный окислительный стресс в центральной нервной системе может способствовать развитию заболевания (Chauhan and Chauhan, 2006).

Данные также приводят к связыванию окислительного стресса и воспаления с развитием и патологией многих других нарушений центральной нервной системы, в том числе психическими нарушениями, такими как психоз, большая депрессия и биполярное расстройство; припадками, такими как эпилепсия; болью и сенсорными синдромами, такими как мигрень, невропатическая боль или шум в ушах; и поведенческими синдромами, такими как синдромы нарушения внимания. См., например, публикации Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Например, повышенные содержания воспалительных цитокинов, включая TNF, интерферон- $\gamma$  и IL-6, связаны с основными психическими заболеваниями (Dickerson *et al.*, 2007). Активация микроглии также была связана с основными психическими заболеваниями. Поэтому, понижающая регуляция воспалительных цитокинов и

ингибирование чрезмерной активации микроглии должно быть благоприятно для пациентов, у которых имеется шизофрения, большая депрессия, биполярное расстройство, нарушения аутистического спектра и другие психоневрологические нарушения.

Соответственно, для патологий, включающих окислительный стресс по отдельности или окислительный стресс, обостренный воспалением, лечение может включать введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, такого как описанные выше или во всем этом описании. Лечение можно проводить предупредительно, до проявления прогнозируемого состояния окислительного стресса (например, при трансплантации органа или назначении лучевой терапии пациенту, у которого имеется рак), или его можно проводить терапевтически в ситуациях, включающих установленный окислительный стресс и воспаление.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, обычно можно использовать для лечения воспалительных состояний, таких как сепсис, дерматит, аутоиммунное заболевание и остеоартрит. В одном объекте соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения воспалительной боли и/или невропатической боли, например, путем индуцирования Nrf2 и/или ингибирования NF-κB.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения или предупреждения заболеваний, таких как рак, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, аутизм, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, волчанка, болезнь Крона и псориаз, воспалительная болезнь кишечника, всех других заболеваний, патогенез которых предположительно включает избыточное образование оксида азота или простагландинов, и патологий, включающих окислительный стресс по отдельности или окислительный стресс, обостренный воспалением.

Другим аспектом воспаления является выработка воспалительных простагландинов, таких как простагландин E. Эти молекулы вызывают вазодилатацию, инфильтрацию плазмы, локализованную боль, повышенную температуру и другие симптомы воспаления. Индуцируемая форма фермента COX-2 связана с их выработкой и в воспаленных тканях обнаруживают большие содержания COX-2. Следовательно, ингибирование COX-2 может смягчить многие симптомы воспаления и целый ряд важных противовоспалительных лекарственных средств (например, ибупрофен и целекоксиб) действуют путем ингибирования активности COX-2. Однако недавние исследования показали, что класс циклопентеновых простагландинов (cyPGs) (например, 15-дезоксипростагландин J2, т. е. PGJ2) играет роль в стимулировании организации устранения воспаления (например, Rajakarar *et al.*, 2007). COX-2 также связан с выработкой циклопентеновых простагландинов. Следовательно, ингибирование COX-2 может препятствовать полному устранению воспаления, потенциально стимулируя резистентность активированных иммунных клеток в тканях и приводя к хроническому, "тлеющему" воспалению. Этот эффект может быть причиной повышенной распространенности сердечно-сосудистого

заболевания у пациентов, принимающих селективные ингибиторы COX-2 в течение длительных периодов времени.

В одном объекте соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно использовать для регулирования выработки провоспалительных цитокинов в клетках путем селективной активации регуляторных цистеиновых остатков (RCRs) в белках, которые регулируют активность редокс-чувствительных факторов транскрипции. Показано, что активация RCRs с помощью суPGs инициирует программу подавления воспаления, в которой значительно индуцируется активность антиоксиданта и цитопротекторного фактора транскрипции Nrf2 и подавляется активность ускорителей окисления и провоспалительных факторов транскрипции NF-κB и STATs. В некоторых вариантах осуществления это приводит к увеличению выработки антиоксидантных и восстановительных молекул (NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS) и уменьшению окислительного стресса и выработки ускорителей окисления и провоспалительных молекул (iNOS, COX-2, TNF-α). В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, может приводить к тому, что клетки, являющиеся хозяевами воспалительного события, обращаются с переходом в невоспалительное состояние путем стимулирования устранения воспаления и ограничения повреждения тканей хозяина.

#### IV. Фармацевтические препараты и пути введения

В другом объекте для введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтические препараты (также называемые, как фармацевтические композиции, фармацевтические продукты, медицинские продукты, лекарственные средства, лечебные средства или медикаменты) содержат терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем изобретении, приготовленного с одним или большим количеством инертных наполнителей и/или носителей лекарственного средства, применимых для указанного пути введения. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, приготовлены так, что они применимы для лечения людей и/или животных. В некоторых вариантах осуществления приготовление включает смешивание или объединение одного или большего количества соединений, раскрытых в настоящем изобретении, с одним или большим количеством следующих инертных наполнителей: лактоза, сахароза, порошкообразный крахмал, эфиры целлюлозы алкановых кислот, алкиловые сложные эфиры целлюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, камедь акации, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт. В некоторых вариантах осуществления, например, для перорального введения фармацевтический препарат можно таблетировать или капсулировать. В некоторых вариантах осуществления соединения можно растворить или диспергировать в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или разных буферах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты можно обработать с помощью фармацевтических операций, таких как стерилизация, и/или они могут содержать носители

лекарственного средства и/или инертные наполнители, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, капсулирующие агенты, такие как липиды, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин, нуклеиновые кислоты и буферы.

Фармацевтические препараты можно вводить по разным методикам, например, перорально или с помощью инъекции (например, подкожной, внутривенной и внутривенной). В зависимости от пути введения на соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно нанести покрытие из материала, защищающего соединение от воздействия кислот и других естественных условий, которые могут привести к инактивации соединения. Для введения активного соединения с помощью не парентерального введения, может быть необходимым нанесение на соединение покрытия из материала, предупреждающего инактивацию, или ввести вместе с ним. В некоторых вариантах осуществления активное соединение можно вводить пациенту в подходящем носителе, например, липосомах, или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают физиологический раствор и буферные водные растворы. Липосомы включают эмульсии вода-в-масле-в-воде CGF, а также обычные липосомы.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, также можно вводить парентерально, внутривенно, интраспинально или внутричерепно. Дисперсии можно получить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты могут содержать консервант для предупреждения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, применимые для применения путем инъекции включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для предварительного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекции. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), подходящие их смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно обеспечивать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечивать с помощью разных бактерицидных и фунгицидных агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композиции предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия, или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное всасывание композиции для инъекции можно обеспечивать путем включения в композицию агента, который задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым пищевым носителем. Соединения и другие ингредиенты также можно включать в капсулу из твердого или мягкого желатина,

спрессовать в таблетки или включить прямо в пищу пациента. Для перорального терапевтического введения соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно включить в инертные наполнители и использовать в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т. п. Содержание терапевтического соединения в композициях и препаратах, разумеется, можно менять. Количество терапевтического соединения в таких фармацевтических препаратах является таким, чтобы получить подходящую дозу.

Терапевтическое соединение также можно вводить местно на кожу, в глаза, уши или слизистые оболочки. Введение терапевтического соединения местно может включать препараты соединений в виде местного раствора, примочки, крема, мази, геля, пенки, чрескожного пластыря или настойки. Если терапевтическое соединение приготовлено для местного введения, соединение можно объединить с одним или большим количеством агентов, которые усиливают проницаемость для соединения ткани, через которую его вводят. В других вариантах осуществления предполагается, что местное введение проводят в глаза. Такое введение можно проводить на поверхность роговицы, конъюнктивы или склеры. Если не ограничиваться какой-либо теорией, то можно полагать, что введение на поверхность глаза обеспечивает попадание терапевтического соединения в заднюю область глаза. Офтальмологическое средство для местного введения можно приготовить в виде раствора, суспензии, мази, геля или эмульсии. Кроме того, местное введение также может включать введение на слизистые оболочки, такие как находящиеся во рту. Такое введение можно проводить непосредственно в конкретное положение слизистой оболочки, такое как зуб, рана или язва. Альтернативно, если желательна локальная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции в сухом порошкообразном или аэрозольном препарате.

В некоторых вариантах осуществления может быть полезно приготовление парентеральных композиций в разовой дозированной форме для обеспечения легкости и равномерности введения. Разовая дозированная форма при использовании в настоящем изобретении означает физически отдельные порции, пригодные для использования в качестве отдельных доз для подвергающихся лечению пациентов; каждая порция содержит заданное количество терапевтического соединения, согласно оценке обеспечивающее желательное терапевтическое воздействие вместе с необходимым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах осуществления спецификации для разовых дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, определяются (а) специфическими характеристиками терапевтического соединения и конкретным обеспечиваемым терапевтическим воздействием и (b) ограничениями, характерными для компаундирования такого терапевтического соединения для лечения выбранного патологического состояния у пациента, и прямо зависят от них. В некоторых вариантах осуществления активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения патологического состояния, связанного с состоянием пациента. Например, эффективность соединения можно определить с помощью системы моделей на

животных, с помощью которой можно прогнозировать эффективность лечения заболевания у человека или другого животного.

В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективной дозы для терапевтического соединения можно экстраполировать на основании эффективных доз, определенных в исследованиях на животных, проведенных для множества разных животных. В некоторых вариантах осуществления эквивалентную дозу для человека (HED) в мг/кг можно рассчитать по следующей формуле (см., например, публикацию Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки):

$$\text{HED (мг/кг)} = \text{Доза для животного (мг/кг)} \times (\text{K}_m \text{ для животного} / \text{K}_m \text{ для человека})$$

Использование показателей  $K_m$  при преобразовании результатов в значения HED основано на площади поверхности тела (BSA), а не только на массе тела. Значения  $K_m$  для людей и разных животных хорошо известны. Например,  $K_m$  для человека со средней массой 60 кг (с BSA, равной 1,6 м<sup>2</sup>) равен 37, а для ребенка массой 20 кг (BSA равна 0,8 м<sup>2</sup>) показатель  $K_m$  должен быть равен 25.  $K_m$  для некоторых соответствующих моделей на животных также хорошо известны, включая следующие: для мышей  $K_m$  равен 3 (при массе 0,02 кг и BSA, равной 0,007); для хомяков  $K_m$  равен 5 (при массе 0,08 кг и BSA, равной 0,02); для крыс  $K_m$  равен 6 (при массе 0,15 кг и BSA, равной 0,025) и для обезьян  $K_m$  равен 12 (при массе 3 кг и BSA, равной 0,24).

Точные количества терапевтической композиции зависят от решения практикующего врача и являются разными для разных индивидуумов. Тем не менее, рассчитанная доза HED образует общее правило. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, путь введения, назначение лечения и активность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического препарата.

Реальное количество вводимого соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводимой пациенту, может определяться физикальными и физиологическими факторами, такими как тип, возраст, пол, масса тела животного, подвергающегося лечению, тяжесть патологического состояния, тип заболевания, подвергающегося лечению, предшествующие или одновременные терапевтические вмешательства, идиопатия пациента и путь введения. Эти факторы может определить специалист в данной области техники. Практикующий врач, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента (ингредиентов) в композиции и подходящую дозу (дозы) для конкретного пациента. В случае любого осложнения врач может регулировать дозу.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество обычно меняется от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 750 мг/кг, от примерно 100 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 250 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 150 мг/кг в одной или большем

количестве доз, вводимых ежедневно в течение одного или нескольких дней (разумеется, в зависимости от режима введения и рассмотренных выше факторов). Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 мг до 10000 мг в сутки, от 100 мг до 10000 мг в сутки, от 500 мг до 10000 мг в сутки и от 500 мг до 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления количество равно или менее 10000 мг в сутки в диапазоне от 750 мг до 9000 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения в фармацевтическом препарате составляет от примерно 2 до примерно 75 мас.%. В некоторых из этих вариантов осуществления количество составляет от примерно 25 до примерно 60 мас.%.

Предполагаются одиночные или множественные дозы средств. Желательные промежутки времени между доставками нескольких доз может определить специалист с общей подготовкой в данной области техники с использованием не более, чем стандартных экспериментов. В качестве примера пациентам можно вводить две дозы в сутки с промежутками примерно по 12 ч. В некоторых вариантах осуществления средство вводят один раз в сутки.

Средство (средства) можно вводить в стандартном режиме. При использовании в настоящем изобретении стандартный режим означает заранее заданный назначенный период времени. Стандартный режим может включать периоды времени, которые одинаковы или которые различны по длительности, если режим задан заранее. Например, стандартный режим может включать введение два раза в сутки, ежедневно, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, один раз в неделю, один раз в месяц или через любое количество дней или недель между ними. Альтернативно, заранее заданный стандартный режим может включать введение два раза в сутки в течение первой недели, затем ежедневно в течение нескольких месяцев и т. п. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предполагается, что средство (средства) можно принимать перорально и что время зависит или не зависит от приема пищи. Таким образом, например, средство можно принимать каждое утро и/или каждый вечер независимо от того, поел ли пациент или будет есть.

#### V. Комбинированная терапия

В дополнение к применению в качестве монотерапии соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно объединить с одним или большим количеством агентов, которые промотируют надлежащую укладку или сборку CFTR (корректоры) или которые усиливают действие CFTR (усилители). Например, комбинации могут включать соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, объединенные с одним или большим количеством корректоров, одним или большим количеством усилителей, корректором и усилителем. В других примерах комбинация включает амплификатор или только с одним из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или в комбинации с соединением, предлагаемым

в настоящем изобретении, и описанными выше комбинациями корректоров и усилителей.

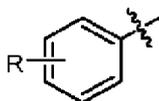
В некоторых вариантах осуществления предложены комбинированные терапии, когда соединение, раскрытое в настоящем изобретении, объединяется с другим средством лечения CF, например, соединением, предназначенным для улучшения действия CFTR, которое достигает клеточной мембраны и способно хотя бы частично действовать. Такие соединения известны, как усилители CFTR, и клинически показано, что первое специфическое средство для лечения CF, ивакафтор, улучшает действие CFTR у пациентов с несколькими значительными мутациями. Соединения, которые предупреждают неправильную укладку CFTR, известны, как корректоры. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для воздействия в качестве корректоров. Повышенная эффективность лечения CF при объединении двух корректоров или корректора с усилителем хорошо известна в данной области техники и такие комбинации были утверждены для продажи или в настоящее время изучаются в клинических исследованиях. Комбинации трех средств также изучаются в клинических исследованиях. Следует понимать, что политерапии являются или скоро могут стать стандартом лечения. В некоторых вариантах осуществления могут стать доступными другие классы модуляторов CFTR, такие как "амплификаторы", которые увеличивают постоянное содержание CFTR, и их и также можно использовать в качестве части политерапии.

Другие возможные комбинации должны быть очевидны для опытного практикующего врача. В некоторых вариантах осуществления эффективная комбинированная терапия обеспечивается с помощью одной композиции или фармакологического препарата, который включает несколько средств, или с помощью двух или большего количества разных композиции или препаратов, вводимых одновременно, когда одна композиция включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и другая (другие) включает (включают) дополнительное средство (средства), приготовленные вместе или по отдельности. Альтернативно, в других вариантах осуществления терапию проводят до или после лечения другим средством с промежутками времени в диапазоне от минут до месяцев.

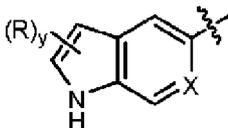
#### VI. Определения

При использовании в контексте химической группы: "водород" означает  $-H$ ; "гидроксигруппа" означает  $-OH$ ; "оксогруппа" означает  $=O$ ; "карбонил" означает  $-C(=O)-$ ; "карбоксигруппа" означает  $-C(=O)OH$  (также изображаемая, как  $-COOH$  или  $-CO_2H$ ); "галоген" означает независимо  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  или  $-I$ ; "аминогруппа" означает  $-NH_2$ ; "гидроксиаминогруппа" означает  $-NHOH$ ; "нитрогруппа" означает  $-NO_2$ ; иминогруппа означает  $=NH$ ; "цианогруппа" означает  $-CN$ ; "изоцианил" означает  $-N=C=O$ ; "азидная группа" означает  $-N_3$ ; в одновалентном контексте "фосфат" означает  $-OP(O)(OH)_2$  или его депротонированную форму; в двухвалентном контексте "фосфат" означает  $-OP(O)(OH)O-$  или его депротонированную форму; "меркаптогруппа" означает  $-SH$ ; и "тиогруппа" означает  $=S$ ; "тиокарбонил" означает  $-C(=S)-$ ; "сульфонил" означает  $-S(O)_2-$ ; и





то заместитель может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов, включая изображенный, подразумеваемый или явно определенный водород, если образуется стабильная структура. Если заместитель изображен, как "плавающая группа" в конденсированной кольцевой системе, как, например, группа "R" в формуле:



то заместитель может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если не указано иное. Замещающиеся водороды включают изображенные водороды (например, водород, присоединенный к азоту в приведенной выше формуле), подразумеваемые водороды (например, водород в приведенной выше формуле, который не изображен, но подразумевается содержащимся), явно определенные водороды и необязательные водороды, наличие которых зависит от типа кольцевого атома (например, водород, присоединенный к группе X, если X означает  $-CH-$ ), если образуется стабильная структура. В изображенном примере R может находиться в 5-членном или 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В приведенной выше формуле нижний буквенный индекс "y" сразу после R, заключенный в скобки, является числовой переменной, если не указано иное, эта переменная может равняться 0, 1, 2 или быть любым целым числом, превышающим 2, ограниченным только максимальным количеством замещающихся атомов водорода кольца или кольцевой системы.

Для химических групп и классов соединений количество атомов углерода в группе или классе является таким, как указано ниже: " $C_n$ " или " $C=n$ " определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. " $C_{\leq n}$ " определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может быть в группе/классе, и минимальное количество является наименьшим возможным количеством для данной группы/класса. Например, следует понимать, что минимальное количество атомов углерода в группах "алкил $_{(C \leq 8)}$ ", "алкандиил $_{(C \leq 8)}$ ", "гетероарил $_{(C \leq 8)}$ " и "ацил $_{(C \leq 8)}$ " равно 1, минимальное количество атомов углерода в группах "алкенил $_{(C \leq 8)}$ ", "алкинил $_{(C \leq 8)}$ " и "гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ " равно 2, минимальное количество атомов углерода в группе "циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ " равно 3 и минимальное количество атомов углерода в группах "арил $_{(C \leq 8)}$ " и "арендиил $_{(C \leq 8)}$ " равно 6. " $C_n-n'$ " определяет минимальное (n) и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Таким образом, "алкил $_{(C_{2-10})}$ " означает алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода. Эти указатели количества атомов углерода могут находиться до или после

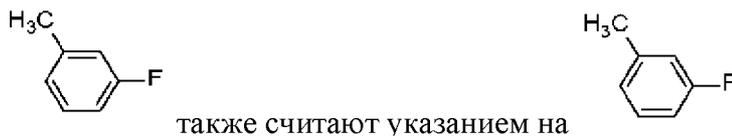
химических групп или класса, который они изменяют и могут быть или не быть заключены в скобки без какого-либо изменения своего значения. Таким образом, термины "C5 олефин", "C5-олефин", "олефин<sub>(C5)</sub>" и "олефин<sub>C5</sub>" все являются синонимами. За исключением случаев, указанных ниже, для определения того, содержит ли группа или соединение заданное количество атомов углерода, подсчитываются все атомы углерода. Например, дигексиламиногруппа является примером диалкиламиногруппы<sub>(C=12)</sub>; однако не является примером диалкиламиногруппы<sub>(C=6)</sub>. Аналогичным образом, фенилэтил является примером группы арилалкил<sub>(C=8)</sub>. Если любая из химических групп или классов соединений, определенная в настоящем изобретении, модифицирована термином "замещенный", любой атом углерода во фрагменте, замещающим атом водорода, не подсчитывается. Таким образом метоксигексил, который содержит всего 7 атомов углерода, является примером замещенного алкила<sub>(C1-6)</sub>, если не указано иное, любая химическая группа или класс соединения, указанный в формуле изобретения без указания предельного количества атомов углерода, обладает предельным количеством атомов углерода, меньшим или равным 12.

Термин "насыщенный" при использовании для модификации соединения или химической группы означает соединение или химическую группу, которая не содержит углерод-углеродных двойных и не содержит углерод-углеродных тройных связей, за исключением указанных ниже. Если термин используют для модификации атома, это означает, что атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных вариантов насыщенных групп может содержаться одна или большее количество двойных связей углерод-кислород или двойных связей углерод-азот. И, если такая связь содержится, то не исключены углерод-углеродные двойные связи, которые могут проявляться, как часть кето-енольной таутомерии или имино/енаминовой таутомерии. Если термин "насыщенный" используют для модификации раствора вещества, это означает, что это вещество больше не может растворяться в этом растворе.

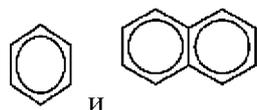
Термин "алифатический" указывает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, является ациклической или циклической, но не ароматическим соединением или группой. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть связаны друг с другом в линейные цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, т.е. соединенными ординарными углерод-углеродными связями (алканы/алкил), или ненасыщенными с одной или большим количеством углерод-углеродных двойных связей (алкены/алкенил) или с одной или большим количеством углерод-углеродных тройных связей (алкины/алкинил).

Термин "ароматическое" указывает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, содержит плоское ненасыщенное кольцо из атомов с  $4n + 2$  электронами в полностью сопряженной циклической  $\pi$  системе. Ароматическое соединение или химическую группу можно изобразить, как одну резонансную структуру; однако изображение одной резонансной структуры также считают указанием на любую

другую резонансную структуру. Например:

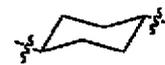


Ароматические соединения также можно изобразить с помощью кружка для указания на делокализованный характер электронов в полностью сопряженной циклической  $\pi$  системе, два неограничивающих примера которых приведены ниже:



Термин "алкил" означает одновалентную насыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве положения присоединения, линейную или разветвленную ациклическую структуру и не содержит атомы кроме углерода и водорода. Группы  $-\text{CH}_3$  (Me),  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  (Et),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (*n*-Pr или пропил),  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (*i*-Pr, 'Pr или изопропил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (*n*-Bu),  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  (втор-бутил),  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (изобутил),  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (трет-бутил, *t*-Bu или 'Bu) и  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (неопентил) представляют собой неограничивающие примеры алкильных групп. Термин "алкандиил" означает двухвалентную насыщенную алифатическую группу с одним или двумя насыщенными атомами углерода в качестве положения (положений) присоединения, линейную или разветвленную ациклическую структуру, которая не содержит углерод-углеродных двойных или тройных связей и не содержит атомы кроме углерода и водорода. Группы  $-\text{CH}_2-$  (метилен),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  представляют собой неограничивающие примеры алкандиильных групп. Термин "алкилиден" означает двухвалентную группу  $=\text{CRR}'$ , в которой R и R' независимо означают водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают:  $=\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  и  $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ . "Алкан" означает класс соединений, описываемых формулой H-R, где R означает алкил, как этот термин определен выше.

Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве положения присоединения, указанный атом углерода образует часть одной или большего количества неароматических кольцевых структур, которые не содержат углерод-углеродных двойных или тройных связей и не содержат атомы кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$  (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Cy). При использовании в настоящем изобретении термин не исключает наличие одной или большего количества алкильных групп (если это допускается ограничением количества атомов углерода), присоединенных к атому углерода неароматической кольцевой структуры. Термин "циклоалкандиил" означает двухвалентную насыщенную алифатическую группу с двумя атомами углерода в качестве положений присоединения, которая не содержит углерод-углеродных двойных



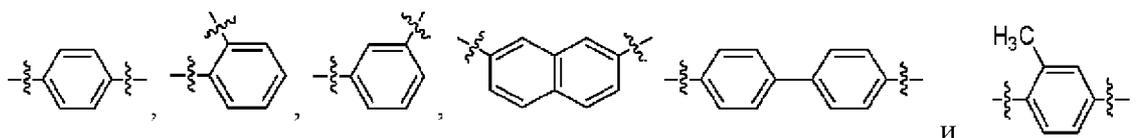
или тройных связей и не содержит атомы кроме углерода и водорода. Группа является неограничивающим примером циклоалкандиильной группы. "циклоалкан" означает класс соединений, описываемых формулой  $H-R$ , где  $R$  означает циклоалкил, как этот термин определен выше.

Термин "алкенил" означает одновалентную ненасыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве положения присоединения, линейную или разветвленную ациклическую структуру по меньшей мере с одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, которая не содержит углерод-углеродных тройных связей и не содержит атомы кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают:  $-CH=CH_2$  (винил),  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH=CHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$  (аллил),  $-CH_2CH=CHCH_3$  и  $-CH=CHCH=CH_2$ . Термин "алкендиил" означает двухвалентную ненасыщенную алифатическую группу с двумя атомами углерода в качестве положений присоединения, линейную или разветвленную ациклическую структуру по меньшей мере с одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, которая не содержит углерод-углеродных тройных связей и не содержит атомы кроме углерода и водорода. Группы  $-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH=CHCH_2-$  и  $-CH_2CH=CHCH_2-$  представляют собой неограничивающие примеры алкендиильных групп. Следует отметить, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, не исключено, что в случае присоединения по обоим концам эта группа образует часть ароматической структуры. Термины "алкен" и "олефин" являются синонимами и означают класс соединений, описываемых формулой  $H-R$ , где  $R$  означает алкенил, как этот термин определен выше. Аналогичным образом, термины "концевой алкен" и " $\alpha$ -олефин" являются синонимами и означают алкен, содержащий только одну углерод-углеродную двойную связь, где эта связь является частью винильной группы на конце молекулы.

Термин "алкинил" означает одновалентную ненасыщенную алифатическую группу с атомом углерода в качестве положения присоединения, линейную или разветвленную ациклическую структуру по меньшей мере с одной углерод-углеродной тройной связью и не содержит атомы кроме углерода и водорода. При использовании в настоящем изобретении термин алкинил не исключает наличие одной или большего количества неароматических углерод-углеродных двойных связей. Группы  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$  и  $-CH_2C\equiv CCH_3$  представляют собой неограничивающие примеры алкинильных групп. "Алкин" означает класс соединений, описываемых формулой  $H-R$ , где  $R$  означает алкинил.

Термин "арил" означает одновалентную ненасыщенную ароматическую группу с ароматическим атомом углерода в качестве положения присоединения, указанный атом углерода образует часть одной или большего количества ароматических кольцевых структур, каждая содержит 6 кольцевых атомов, которые все являются углеродами, и где группа не содержит атомы кроме углерода и водорода. Если содержится более одного

кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца соединены ковалентной связью. При использовании в настоящем изобретении термин арил не исключает наличие одной или большего количества алкильных групп (если это допускается ограничением количества атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или к любому другому дополнительному содержащемуся ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил,  $-C_6H_4CH_2CH_3$  (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, образованную из бифенила (например, 4-фенилфенил). Термин "арендиил" означает двухвалентную ароматическую группу с двумя ароматическими атомами углерода в качестве положений присоединения, указанные атомы углерода образуют часть одной или большего количества 6-членных ароматических кольцевых структур, каждая содержит 6 кольцевых атомов, которые все являются углеродами, и где двухвалентная группа не содержит атомы кроме углерода и водорода. При использовании в настоящем изобретении термин арендиил не исключает наличие одной или большего количества алкильных групп (если это допускается ограничением количества атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или к любому другому дополнительному содержащемуся ароматическому кольцу. Если содержится более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца соединены ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:



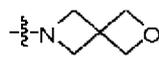
"Арен" означает класс соединений, описываемых формулой  $H-R$ , где  $R$  означает арил, как этот термин определен выше. Бензол и толуол представляют собой неограничивающие примеры аренов.

Термин "арилалкил" означает одновалентную группу –алкандиил–арил, в которой термины алкандиил и арил все используются таким образом, который согласуется с приведенными выше определениями. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил.

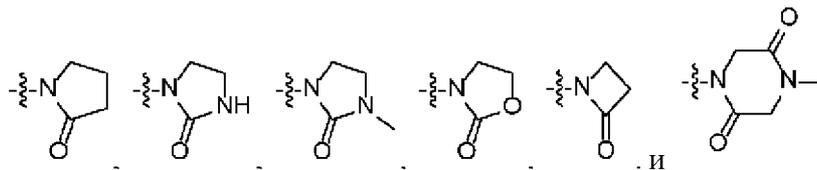
Термин "гетероарил" означает одновалентную ароматическую группу с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве положения присоединения, указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или большего количества ароматических кольцевых структур, каждая содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, где по меньшей мере одним из кольцевых атомов ароматической кольцевой структуры (структур) является азот, кислород и сера и где гетероарильная группа не содержит атомы кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если содержится более, чем одно кольцо, кольца являются конденсированными; однако термин гетероарил не исключает наличие одной или большего количества

алкильных или арильных групп (если это допускается ограничением количества атомов углерода), присоединенных к одному или большему количеству кольцевых атомов. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают бензоксазол, бензимидазол, фуранил, имидазол (Im), индолил, индазол, изоксазол, метилпиримидинил, оксазол, оксадиазол, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, хиназол, хиноксалинил, триазинил, тетразол, тиазол, тиенил и триазол. Термин "*N*-гетероарил" означает гетероарильную группу с атомом азота в качестве положения присоединения. "Гетероарен" означает класс соединений, описываемых формулой H-R, где R означает гетероарил. Пиридин и хинолин представляют собой неограничивающие примеры гетероаренов.

Термин "гетероциклоалкил" означает одновалентную неароматическую группу с атомом углерода или атомом азота в качестве положения присоединения, указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или большего количества неароматических кольцевых структур, каждая содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, где по меньшей мере одним из кольцевых атомов неароматической кольцевой структуры (структур) является азот, кислород или сера и где гетероциклоалкильная группа не содержит атомы кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. Если содержится более, чем одно кольцо, кольца являются конденсированными или спироциклическими. При использовании в настоящем изобретении термин не исключает наличие одной или большего количества алкильных групп (если это допускается ограничением количества атомов углерода), присоединенных к одному или большему количеству кольцевых атомов. Кроме того, термин не исключает наличие одной или большего количества двойных связей в кольце или кольцевой системе, при условии, что образованная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиазофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин "*N*-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильную группу с атомом азота в качестве положения присоединения. Неограничивающие примеры *N*-

гетероциклоалкильных групп включают *N*-пирролидинил и . Если термин "гетероциклоалкил" используется с модификатором "замещенный", один или большее количество атомов водорода заменено, в каждом случае независимо, на оксогруппу, -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>, -CO<sub>2</sub>CH<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>. Например, следующие группы представляют собой неограничивающие примеры замещенных гетероциклоалкильных групп (более предпочтительно, замещенных *N*-

гетероциклоалкильных групп):



Термин "ацил" означает группу  $-C(O)R$ , в которой R означает водород, алкил, циклоалкил или арил, как эти термины определены выше. Группы  $-CHO$ ,  $-C(O)CH_3$  (ацетил, Ac),  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH(CH_2)_2$ ,  $-C(O)C_6H_5$  и  $-C(O)C_6H_4CH_3$  представляют собой неограничивающие примеры ацильных групп. "Тиоацил" определен аналогичным образом с тем отличием, что атом кислорода группы  $-C(O)R$  заменен атомом серы,  $-C(S)R$ . Термин "альдегид" соответствует алкильной группе, определенной выше, присоединенной к группе  $-CHO$ .

Термин "алкоксигруппа" означает группу  $-OR$ , в которой R означает алкил, как этот термин определен выше. Неограничивающие примеры включают:  $-OCH_3$  (метоксигруппу),  $-OCH_2CH_3$  (этоксигруппу),  $-OCH_2CH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$  (изопропоксигруппу) или  $-OC(CH_3)_3$  (трет-бутоксим). Термины "циклоалкоксигруппа", "алкенилоксигруппа", "алкинилоксигруппа", "арилоксигруппа", "арилалкоксигруппа", "гетероарилоксигруппа", "гетероциклоалкоксигруппа" и "ацилоксигруппа" при использовании без модификатора "замещенный" означает группы, определенные, как  $-OR$ , в которых R означает циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил соответственно. Термин "алкилтиогруппа" и "ацилтиогруппа" означает группу  $-SR$ , в которой R означает алкил и ацил соответственно. Термин "спирт" соответствует алкану, определенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на гидроксигруппу. Термин "простой эфир" соответствует алкану, определенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на алкоксигруппу.

Термин "алкиламиногруппа" означает группу  $-NHR$ , в которой R означает алкил, как этот термин определен выше. Неограничивающие примеры включают:  $-NHCH_3$  и  $-NHCH_2CH_3$ . Термины "циклоалкиламиногруппа" и "гетероциклоалкиламиногруппа", при использовании без модификатора "замещенный" означает группы, определенные, как  $-NHR$ , в которых R означает циклоалкил и гетероциклоалкил соответственно. Термин "диалкиламиногруппа" означает группу  $-NRR'$ , в которой R и R' могут быть одинаковыми или разными алкильными группами. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают:  $-N(CH_3)_2$  и  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ . Термин "амидная группа" (ациламиногруппа) при использовании без модификатора "замещенный" означает группу  $-NHR$ , в которой R означает ацил, как этот термин определен выше. Неограничивающим примером амидной группы является  $-NHC(O)CH_3$ .

"Защитная группа амина" или "защитная группа аминогруппы" хорошо известна в данной области техники. Защитная группа амина является группой, которая моулирует реакционную способность аминогруппы во время реакции, которая модифицирует некоторый другой участок молекулы. Защитная группа амина описана по меньшей мере в

публикации Greene and Wuts, 1999, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Некоторые неограничивающие примеры защитных групп аминогруппы включают формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, о- нитрофеноксиацетил, α- хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и т. п.; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и т. п.; алкокси- или арилоксикарбонильные группы (которые образуют уретаны с защищенным амином), такие как бензилоксикарбонил (Cbz), п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5- триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил (Boc), диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Teos), феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил (Fmoc), циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и т. п.; алкиламинокарбонильные группы (которые образуют мочевины с защищенным амином), такие как этиламинокарбонил и т. п.; арилалкильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т. п.; и силильные группы, такие как триметилсилил и т. п. Кроме того, "защитная группа амина" может быть двухвалентной защитной группой, такой что оба атома водорода первичного амина заменены одной защитной группой. В таком случае защитная группа амина может представлять собой фталимид (phth) или его замещенное производное, где термин "замещенное" является таким, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления галогенированное производное фталимида может представлять собой тетрахлорфталимид (TCphth). При использовании в настоящем изобретении "защитная группа аминогруппы" является группой формулы  $PG_{MA}NH-$  или  $PG_{DA}N-$ , где  $PG_{MA}$  является одновалентной защитной группой аминогруппы, которую также можно описать, как "одновалентно защищенную аминогруппу" и  $PG_{DA}$  является двухвалентной защитной группой аминогруппы, описанной выше, которую также можно описать, как "двухвалентно защищенную аминогруппу".

За исключением термине "гетероциклоалкил", если химическую группу используют с модификатором "замещенный", один или большее количество атомов водорода заменены, в каждом случае независимо, с помощью  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-SH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-OC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-S(O)_2OH$  или  $-S(O)_2NH_2$ . Например, следующие группы представляют собой неограничивающие примеры замещенных алкильных групп:  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ . Термин "галогеналкил" является подмножеством замещенного алкила, в котором атома водорода заменен только галогеном (т. е.  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  или  $-\text{I}$ ), так что не содержатся атомы кроме углерода, водорода и галогена. Группа  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  является неограничивающим примером галогеналкила. Термин "фторалкил" является подмножеством замещенного алкила, в котором атома водорода заменен только фтором, так что не содержатся атомы кроме углерода, водорода и фтора. Группы  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  представляют собой неограничивающие примеры фторалкильных групп. Неограничивающими примерами замещенных арилалкилов являются: (3-хлорфенил)-метил и 2-хлор-2-фенилэтил. Группы  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  (карбоксил),  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  (метилкарбоксил),  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  (карбамоил) и  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ , представляют собой неограничивающие примеры замещенных ацильных групп. Группы  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  и  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$  представляют собой неограничивающие примеры замещенных амидных групп.

Некоторые аббревиатуры, используемые в настоящем изобретении, являются следующими: Ac означает ацетильную группу ( $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); Boc означает трет-бутилоксикарбонил; COX-2 означает циклооксигеназу-2; cycPGs означает циклопентеновые простагландины; DBDMH означает 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин; DIBAL-H означает диизобутилалюминийгидрид; DMAP означает 4-диметиламинопиридин; DMF означает диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; EDC означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; Et<sub>2</sub>O означает диэтиловый эфир; HO-1 означает индуцируемую геносигеназу IFN $\gamma$  или IFN- $\gamma$  означает интерферон- $\gamma$ ; IL-1 $\beta$  означает интерлейкин-1 $\beta$ ; iNOS означает индуцируемую синтазу оксида азота; NCS означает *N*-хлорсукцинимид; NMO означает *N*-метилморфолин *N*-оксид; NO означает оксид азота; Py означает пиридин; T3P означает пропилфосфоновый ангидрид; TFA означает трифторуксусную кислоту; THF означает тетрагидрофуран; TNF $\alpha$  или TNF- $\alpha$  означает фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; TPAP означает тетрапропиламмонийперрутат; Ts означает тозил; TsOH или *p*-TsOH означает *p*-толуолсульфоновую кислоту.

Использование термина в единственном числе вместе с термином "включающий" в формуле изобретения и/или описании может означать "один", но также согласуется со значением "один или большее количество", "по меньшей мере один" и "один или больше, чем один".

В настоящем описании термин "примерно" используется для указания того, что значение включает характерную погрешности для устройства, способа использующегося для определения значения, или различия, которые существуют у исследуемых субъектов или пациентов.

"Активный ингредиент" (AI) или активный фармацевтический ингредиент (API) (также называемый, как активное соединение, активное вещество, активное средство, фармацевтическое средство, средство, биологически активная молекула или

терапевтическое соединение) является ингредиентом в фармацевтическом лекарственном средстве, которое является биологически активным.

Термины "содержит", "имеет" и "включает" являются допускающими изменения глаголами-связками. Любые формы или времена одного или большего количества этих глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает" и "включающий", также являются допускающими изменения. Например, любой способ, который "содержит", "имеет" или "включает" одну или большее количество стадий не ограничивается только этой одной или большим количеством стадий и также включает другие неуказанные стадии.

Термин "эффективный" при использовании этого термина в описании и/или формуле изобретения, означает достаточное для обеспечения желательного, ожидаемого или назначенного результата. "Эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением означает такое количество соединения, которое при введении пациенту или субъекту достаточно для обеспечения такого лечения или предупреждения заболевания, как эти термины определены ниже.

"Инертный наполнитель" представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, приготовленное вместе с активным ингредиентом (ингредиентами) лекарственного средства, фармацевтической композиции, препарата или системы доставки лекарственного средства. Инертные наполнители можно использовать, например, для стабилизации композиции, для придания объема композиции (при использовании для этой цели их часто называют, как "агенты, увеличивающие объем", "наполнители" или "разбавители") или для обеспечения терапевтического улучшения активного ингредиента в конечной дозированной форме, такого как облегчение абсорбции лекарственного средства, снижение вязкости или увеличение растворимости. Инертные наполнители включают фармацевтически приемлемые варианты антиадгезивов, связующих, покрытий, окрашивающих веществ, разрыхлителей, вкусовых добавок, агентов, придающих скользкость, смазывающих веществ, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основным инертным наполнителем, который выступает в качестве среды для переноса активного ингредиента, обычно называют носителем. Инертные наполнители также можно использовать в способе приготовления, например, для облегчения использования активного вещества, например, путем увеличения сыпучести порошка или обеспечения неслипкости в дополнение к содействию стабильности *in vitro*, такому как предупреждение денатурации или агрегации в течение ожидаемого срока хранения. Применимость инертного наполнителя обычно зависит от пути введения, дозированной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин "гидрат" при использовании в качестве модификатора соединения указывает, что соединение содержит менее одной (например, полугидрат), одну (например, моногидрат), одну или больше, чем одну (например, дигидрат) молекулу воды, ассоциированную с каждой молекулой соединения, например, в твердых формах

соединения.

При использовании в настоящем изобретении термин "IC<sub>50</sub>" означает ингибирующую дозу, с помощью которой обеспечивается 50% максимального ответа. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора) необходимо для ингибирования в два раза данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, т. е. фермента, клетки, рецептора клетки или микроорганизма).

"Изомер" первого соединения является отдельным соединением, в котором каждая молекула содержит такие же составляющие ее атомы, как первое соединение, но которое обладает другой трехмерной конфигурацией этих атомов.

При использовании в настоящем изобретении термин "пациент" или "субъект" означает организм живого млекопитающего, такого как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В некоторых вариантах осуществления пациентом или субъектом является примат. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и утробные плоды.

Как обычно используют в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые" означает такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки применимы для применения в соприкосновении с тканями, органами и/или жидкостями организма людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других затруднений или осложнений при разумном отношении преимущество/риск.

"Фармацевтически приемлемые соли" означают соли соединений, раскрытых в настоящем изобретении, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают желательной фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения с кислотой, 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-этанedisульфоная кислота, 2-гидроксиэтансyльфоная кислота, 2-нафталинсyльфоная кислота, 3-фенилпропионая кислота, 4,4'-метиленбис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоная кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоная кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсyльфоная кислота, бензойная кислота, камфорсyльфоная кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионая кислота, этансyльфоная кислота, фумаровая кислота, глюкогоптоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, этансyльфоная кислота, муконовая кислота, о-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, щавелевая кислота, п-хлорбензолсyльфоная

кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-арилбутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т. п. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения с основанием, которые могут образоваться, если имеющийся кислый протон может взаимодействовать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, *N*-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что то, какой конкретный анион или катион образует часть любой соли, предлагаемой в настоящем изобретении, не является критически важным, если соль, как целое, является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и методик их получения и применения приведены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

"Фармацевтически приемлемый носитель", "носитель лекарственного средства" или просто "носитель" представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, приготовленное вместе с активным ингредиентом лекарства, которое участвует в переносе, доставке и/или транспортировке химического средства. Носители лекарственного средства можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарственных средств, включая, например, технологию регулируемого высвобождения для модулирования биодоступности лекарственного средства, снижения метаболизма лекарственного средства и/или снижения токсичности лекарственного средства. Некоторые носители лекарственного средства могут увеличивать эффективность доставки лекарственного средства на конкретные целевые участки. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (например, изготовленные из сополимера молочной и гликолевой кислоты), микросферы альбумина, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-DNA, конъюгаты белков, эритроциты, вирусомы и дендримеры.

"Фармацевтическое лекарственное средство" (также называемое, как фармацевтический препарат, фармацевтическая композиция, фармацевтический препарат, фармацевтический продукт, медицинский продукт, медикамент или просто лекарственное средство, средство или препарат) представляет собой композицию, используемую для диагностики, излечения, лечения или предупреждения заболевания, которая содержит активный фармацевтический ингредиент (API) (определенный выше) и необязательно содержит один или большее количество неактивных ингредиентов, которые также называются, как инертные наполнители (определенные выше).

"Предупреждение" или "предупредить" включает: (1) подавление начала заболевания у субъекта или пациента, у которого может быть риск и/или предрасположение к заболеванию, но не ощущается или не проявляется любая или вся патология или симптоматика заболевания, и/или (2) замедление начала патологии или симптоматики

заболевания у субъекта или пациента, у которого может быть риск и/или предрасположение к заболеванию, но не ощущается или не проявляется любая или вся патология или симптоматика заболевания.

"Пролекарство" означает соединение, которое может превращаться *in vivo* метаболически в активный фармацевтический ингредиент, предлагаемый в настоящем изобретении. Само пролекарство может обладать или также может не обладать активностью при данном показании. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, можно вводить в виде сложного эфира, который путем гидролиза *in vivo* превращается в гидроксисоединение. Неограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут превратиться *in vivo* в гидроксисоединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксиафтаат, гентизаты, изетионаты, ди-п-толуилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты и сложные эфиры аминокислот. Аналогичным образом, соединение, содержащее аминогруппу, можно вводить в виде амида, который путем гидролиза *in vivo* превращается в амин.

"Стереизомер" или "оптический изомер" означает изомер данного соединения, в котором такие же атомы связаны с такими же другими атомами, но в котором трехмерная конфигурация этих атомов другая. "Энантиомеры" являются стереоизомерами данного соединения, которые являются зеркальными изображениями друг друга, как левая и правая рука. "Диастереоизомеры" являются стереоизомерами данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый, как стереоцентр или стереогенный центр, который является любым положением, хотя необязательно атомом, в молекуле, содержащим группы, такие что взаимозамена любых двух групп дает стереоизомер. В органических соединениях хиральным центром обычно является атом углерода, фосфора или серы, хотя в органических и неорганических соединениях стереоцентрами также могут быть другие атомы. Молекула может содержать несколько стереоцентров, что приводит к множеству стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим углеродом), полное количество гипотетически возможных стереоизомеров не превышает  $2^n$ , где  $n$  означает количество тетраэдрических стереоцентров. Молекулы, обладающие симметрией, часть имеют количество стереоизомеров, меньшее максимально возможного. Смесь энантиомеров состава 50:50 называется рацемической смесью. Альтернативно, смесь энантиомеров можно энантиомерно обогатить, так чтобы один энантиомер содержался в количестве, превышающем 50%. Обычно энантиомеры и/или диастереоизомеры можно разделить или отделить по методикам, известным в данной области техники. Для любого стереоцентра или оси хиральности, для которых стереохимическая конфигурация не указана, предполагается, что этот стереоцентр или ось хиральности может находиться в *R*-форме, *S*-форме или в виде смеси *R*- и *S*-форм, включая рацемические и нерацемические смеси. При

использовании в настоящем изобретении выражение "в основном не содержит другие стереоизомеры" означает, что композиция содержит  $\leq 15\%$ , более предпочтительно  $\leq 10\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 5\%$  или наиболее предпочтительно  $\leq 1\%$  другого стереоизомера(стереоизомеров).

"Лечение" или "лечить" включает (1) подавление заболевания у субъекта или пациента, у которого ощущается или проявляется патология или симптоматика заболевания (например, прекращение дальнейшего развития патологии или симптоматики), (2) улучшение протекания заболевания у субъекта или пациента, у которого ощущается или проявляется патология или симптоматика заболевания (например, обращение патологии и/или симптоматики) и/или (3) обеспечение любого измеримого ослабления заболевания или его симптома у субъекта или пациента, у которого ощущается или проявляется патология или симптоматика заболевания.

Термин "разовая доза" означает препарат соединения или композиции, такой, что препарат приготовлен так, что получена одна терапевтически эффективная доза активного ингредиента для однократного введения пациенту. Такие разовые дозы препаратов, которые можно использовать включают, но не ограничиваются только ими, одну таблетку, капсулу или другие пероральные препараты, или один сосуд с подаваемой с помощью шприца жидкостью, или другие препараты для инъекции.

Приведенные выше определения заменяют любое другое противоречащее определение в любой публикации, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Однако тот факт, что некоторые термины определены, не означает, что любой не определенный термин является неопределенным. Напротив, предполагается, что все термины описывают настоящее изобретение таким образом, что специалист с общей подготовкой в данной области техники может понять объем и практическую реализацию настоящего изобретения.

### Примеры

Для описания предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения включены следующие примеры. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что методики, раскрытые в последующих примерах представляют собой методики, для которых авторы установили, что они хорошо работают при практическом осуществлении настоящего изобретения и таким образом и поэтому можно считать, что образуют предпочтительные режимы его практического осуществления. Однако специалисты в данной области техники должны понимать, что в контексте настоящего изобретения в конкретные раскрытые варианты осуществления можно внести многочисленные изменения и все же получить аналогичный или сходный результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

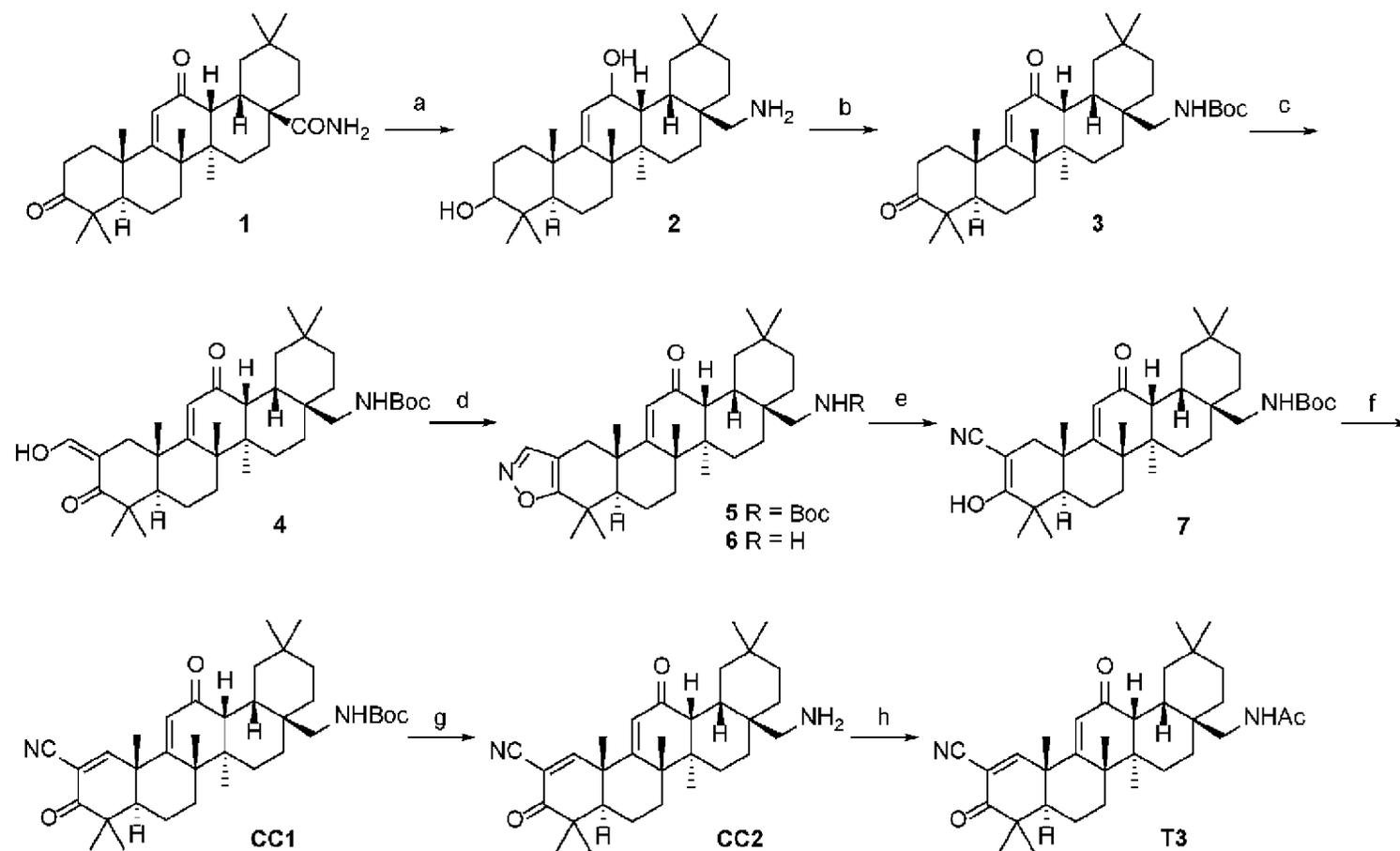
### Пример 1: Экспериментальные методики и данные по установлению характеристик А. Общая информация

Если не указано иное, имеющиеся в продаже реагенты использовали без обработки и все реакции проводили в атмосфере азота. Все растворители обладали квалификацией для

HPLC или ACS. Спектры ядерного магнитного резонанса (NMR) снимали на спектрометре *Varian Inova-400* на рабочих частотах 400 МГц ( $^1\text{H}$  NMR) или 100 МГц ( $^{13}\text{C}$  NMR). Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в част./млн относительно остаточного растворителя (обычно  $\delta$  хлороформа равен 7,26 част./млн в  $^1\text{H}$  NMR) и константы связи ( $J$ ) в Гц. Обозначения мультиплетностей следующие: s для синглета, d для дублета, t для триплета, q для квадруплета и m для мультиплета. Масс-спектры снимали на масс-спектрометре Waters Micromass ZQ или Agilent 6120. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, описанным в примере 1, а также по методикам, известным специалисту в данной области техники, включая раскрытые в публикациях Honda et al., 2002, Sharma et al., 2004 и van Berkel et al., 2012, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

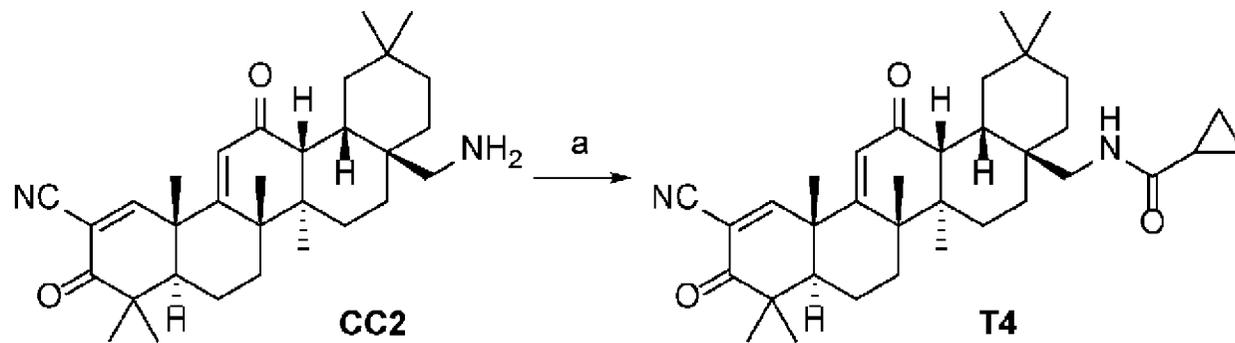
## В. Пути синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Схема 1.



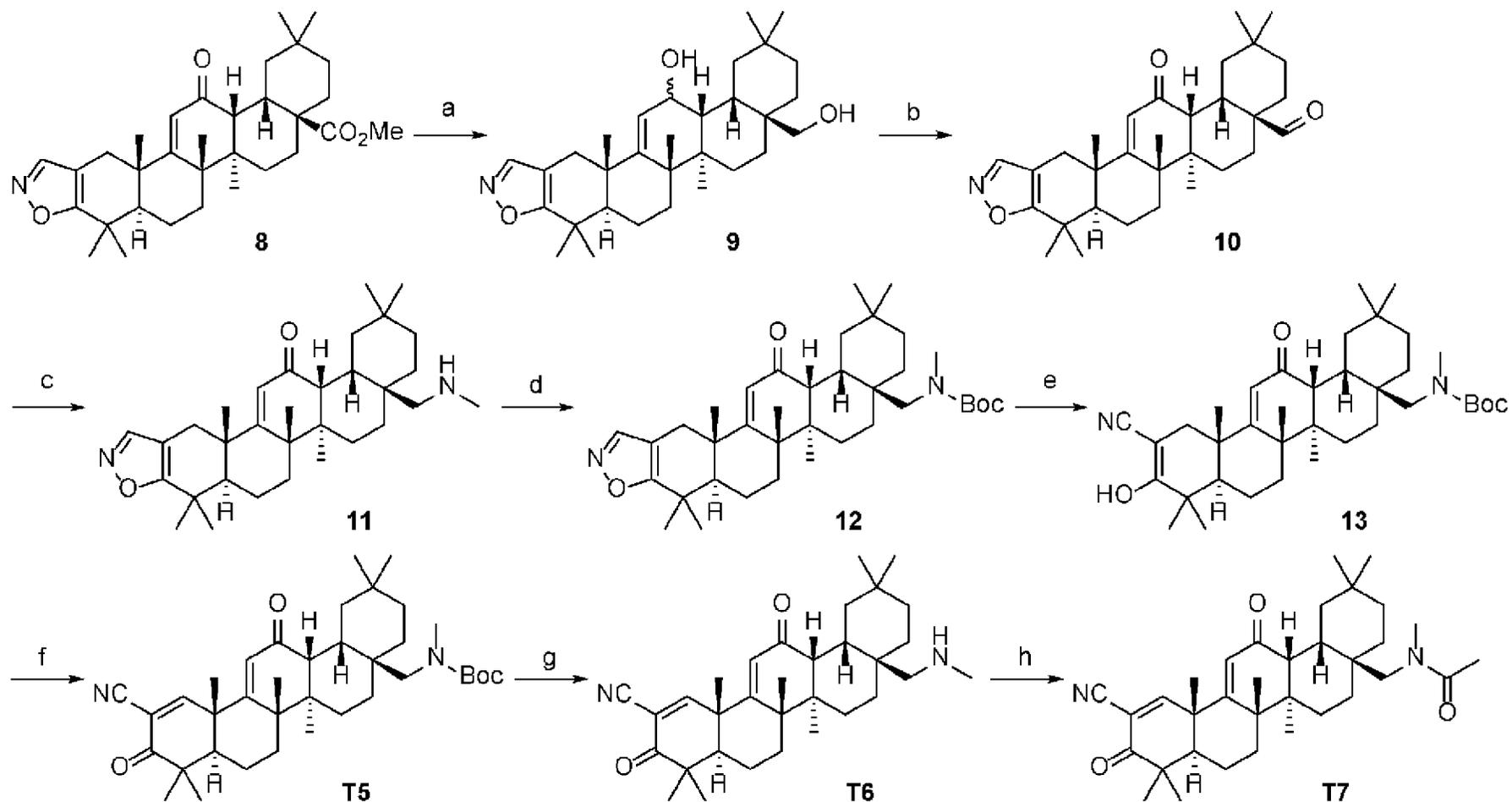
Реагенты и условия: а)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, кипячение с обратным холодильником, 88%; б) 1)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt; 2) реагент Джонса, ацетон,  $0^\circ\text{C}$ , 55%; в)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -rt; д)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 56% для 5; 23% для 6; е)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 91%; ф) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $55^\circ\text{C}$ , 86%; г)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 65%; з)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 71%.

Схема 2.



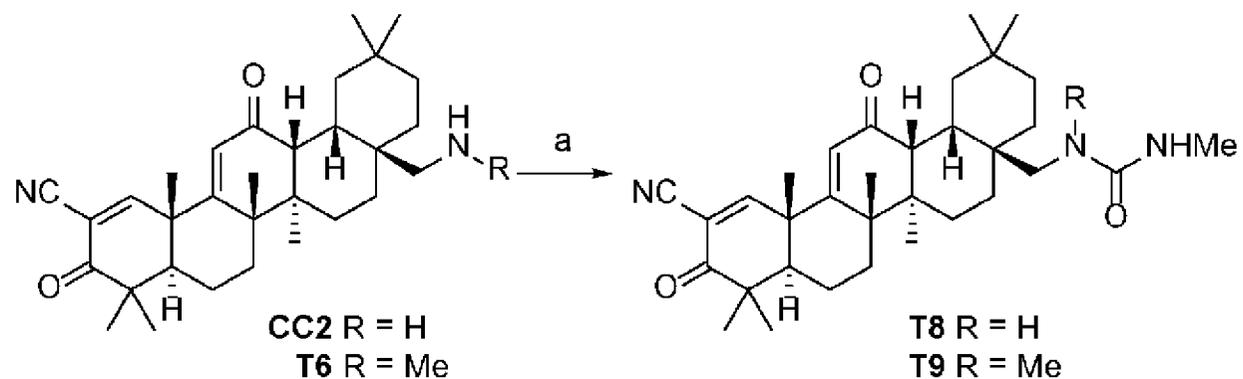
Реагенты и условия: а) циклопропанкарбонилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 60%.

Схема 3.



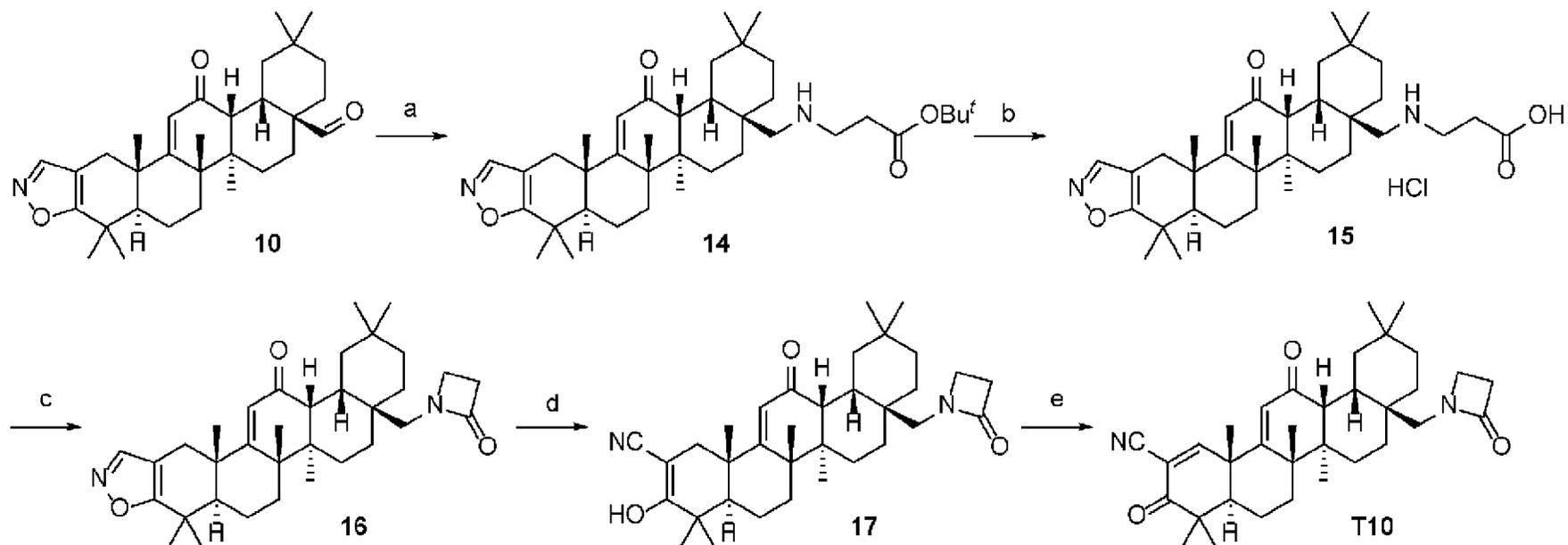
Реагенты и условия: а) DIBAL-H, толуол, THF, 0°C-rt; б) NMO, TPAP, 4Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 68% из 8; в) метиламин, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, THF, rt, 80%; д) (Boc)<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, rt, 93%; е) NaOMe, MeOH, 55°C, 92%; ф) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 55°C, 82%; г) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 89%; х) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 74%.

Схема 4.



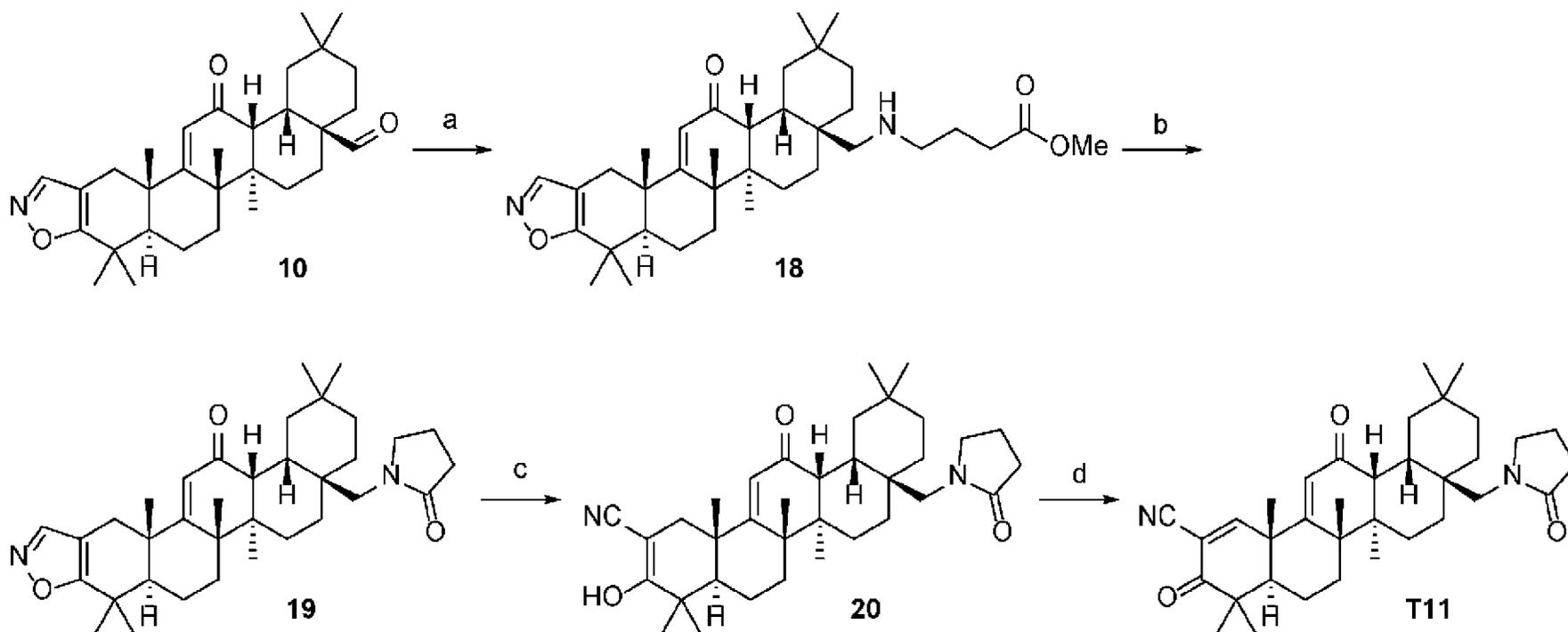
Реагенты и условия: а) N-метилкарбамоилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 73% для T8; 43% для T9.

Схема 5



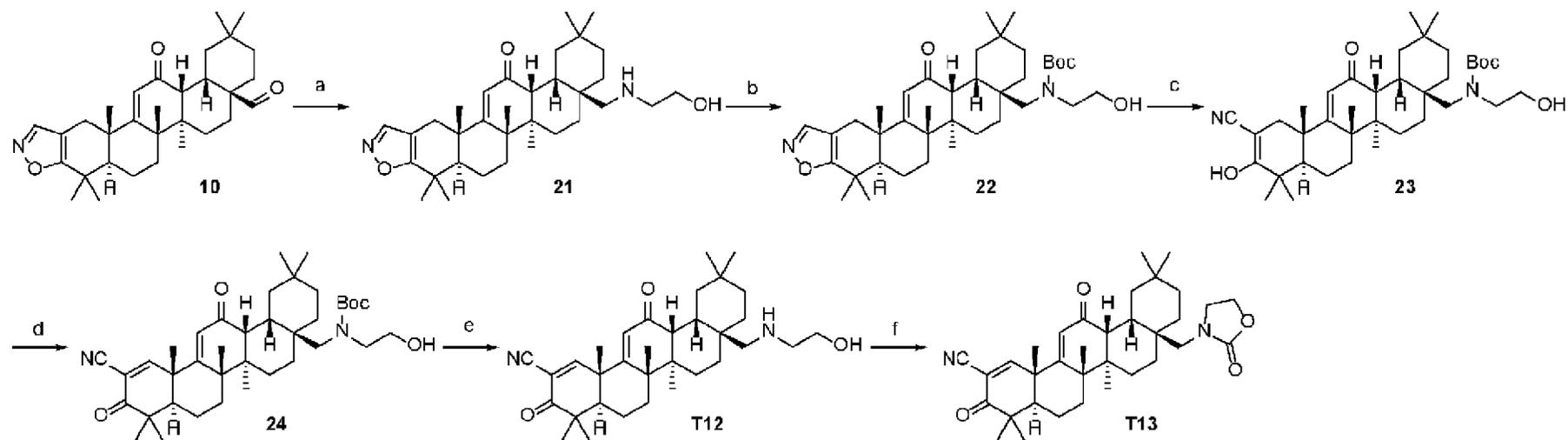
Реагенты и условия: а) трет-бутил-3-аминопропаноатгидрохлорид, Et<sub>3</sub>N, THF, rt, NaBH<sub>4</sub>, EtOH, rt, 83%; б) HCl в 1,4-диоксане, rt, 85%; в) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 68%; д) NaOMe, MeOH, 55°C, 94%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 77%.

Схема 6



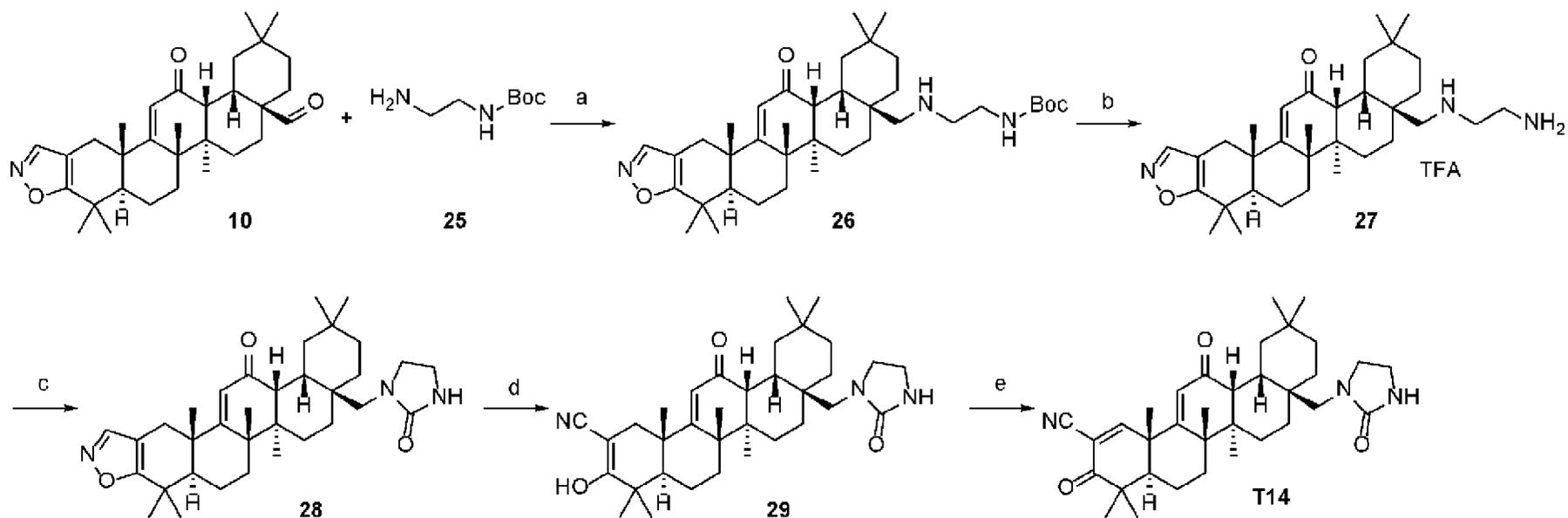
Реагенты и условия: а) метил-4-аминобутаноатгидрохлорид, Et<sub>3</sub>N, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, THF, rt; NaBH<sub>4</sub>, MeOH, rt, 99%; б) толуол, 140°C, 75%; в) NaOMe, MeOH, 55°C, 96%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 55°C, 70%.

Схема 7



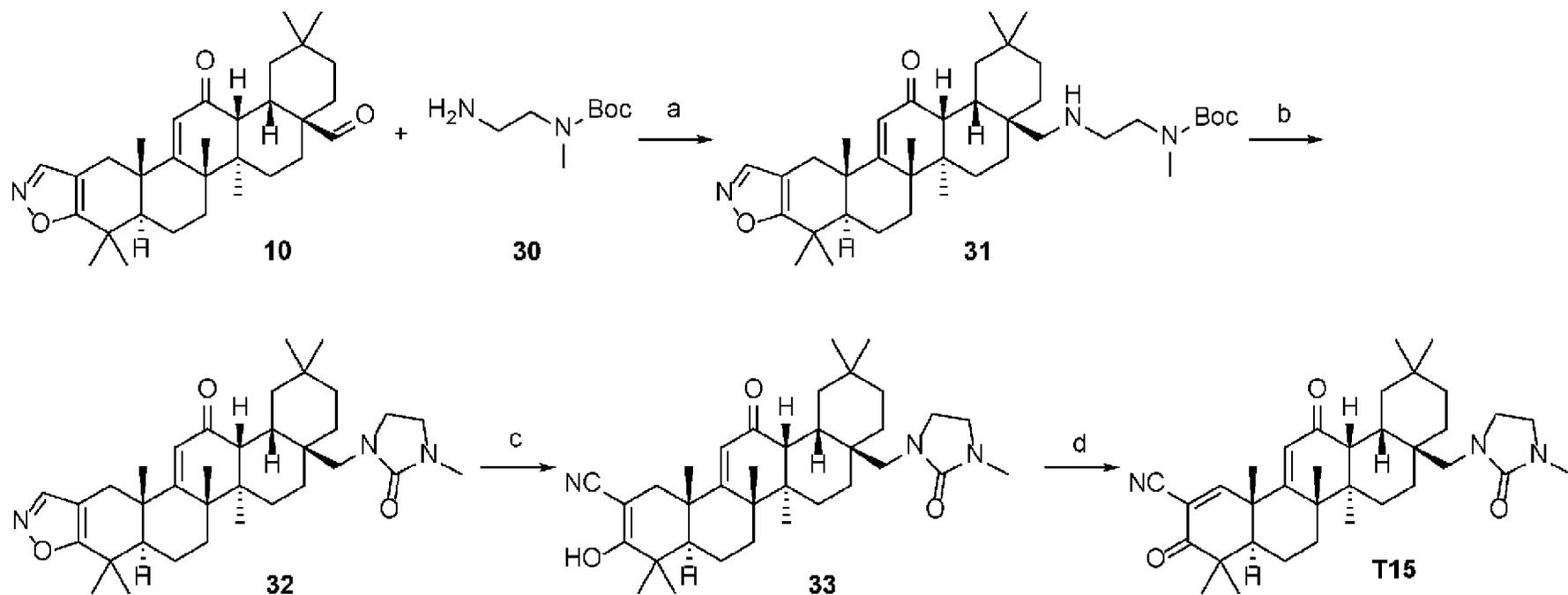
Реагенты и условия: а) этаноламин, HOAc, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, THF, rt, 63%; б) Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 78%; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 74%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 71%; е) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 39%; ф) CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 43%.

Схема 8



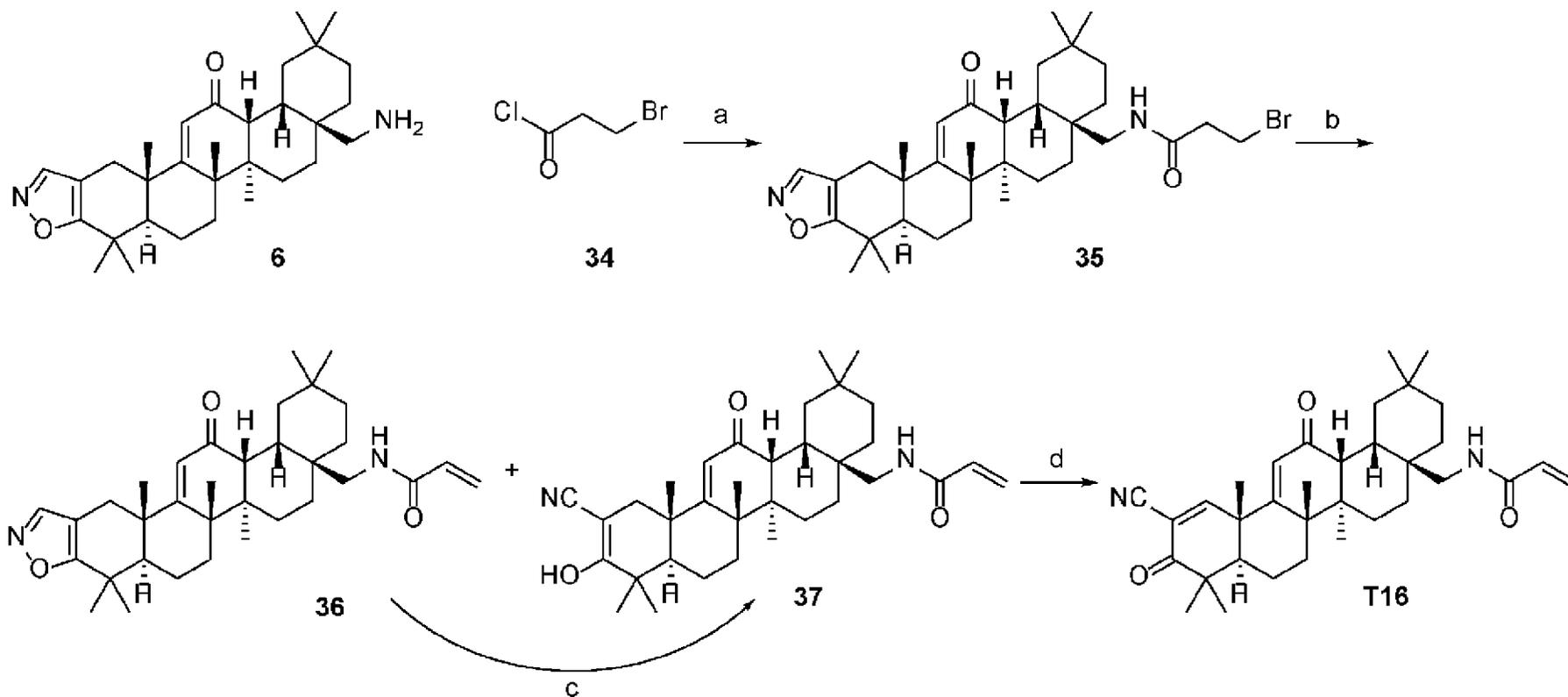
Реагенты и условия: а)  $NaBH_3CN$ ,  $AcOH$ ,  $MeOH$ ,  $THF$ ,  $rt$ , 94%; б)  $TFA$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $rt$ ; в)  $CDI$ , основание Хюнига, 1,4-диоксан,  $80^\circ C$ , 27% из 26; д)  $K_2CO_3$ ,  $MeOH$ ,  $rt$ , 77%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $DMF$ ,  $0^\circ C$ ; пиридин,  $60^\circ C$ , 64%.

Схема 9



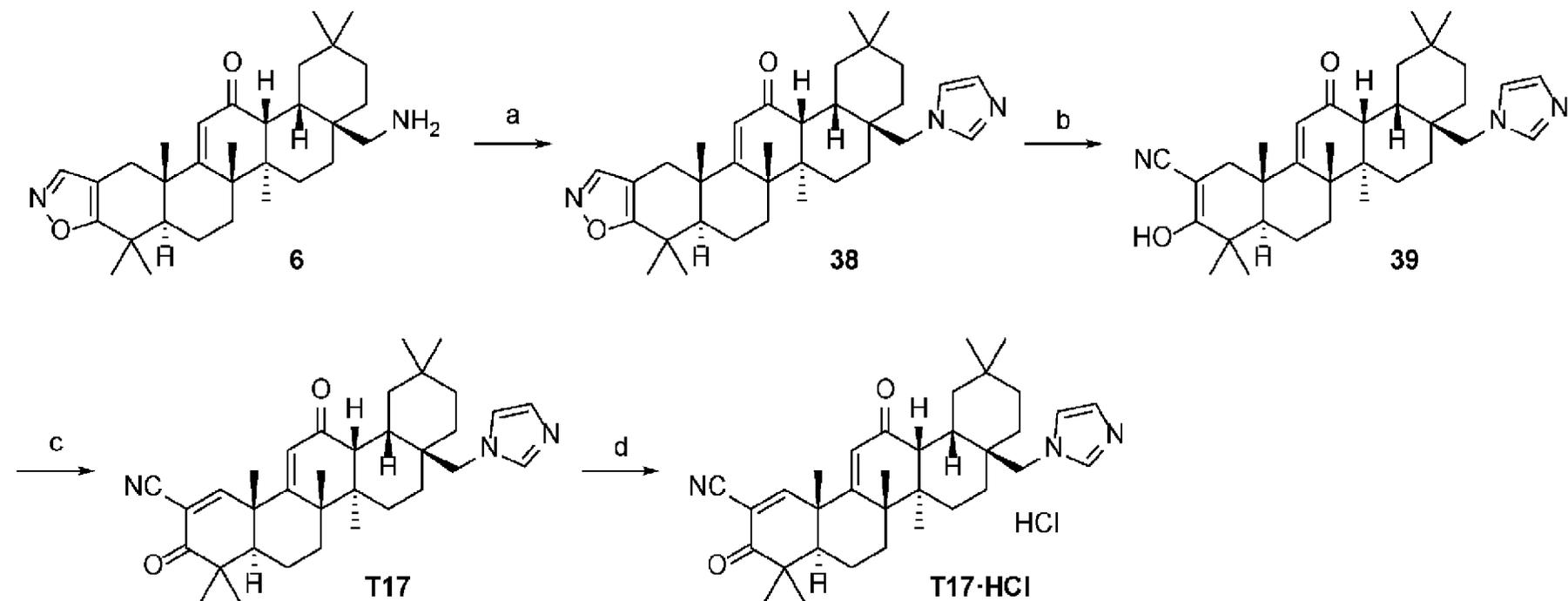
Реагенты и условия: а)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{rt}$ , 82%; б) 1)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ ; 2) фосген, толуол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ , 49%; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{rt}$ , 74%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60^\circ\text{C}$ , 90%.

Схема 10



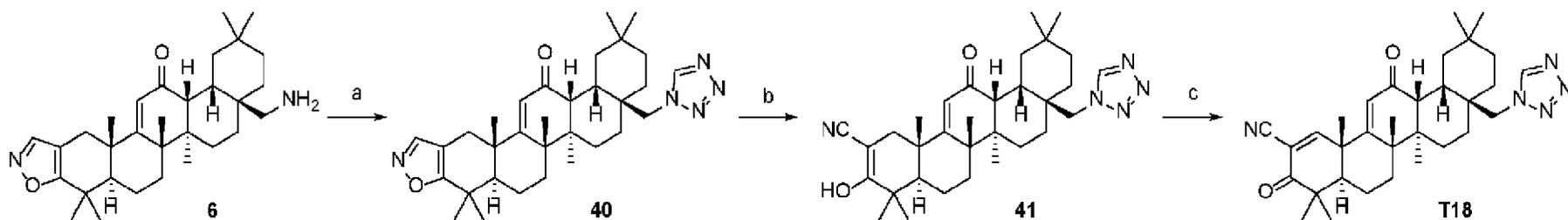
Реагенты и условия: а)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , количественный выход; б)  $\text{NaH}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ -rt; в)  $\text{NaOMe}$ , MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 58% из 6; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $55^\circ\text{C}$ , 36%.

Схема 11



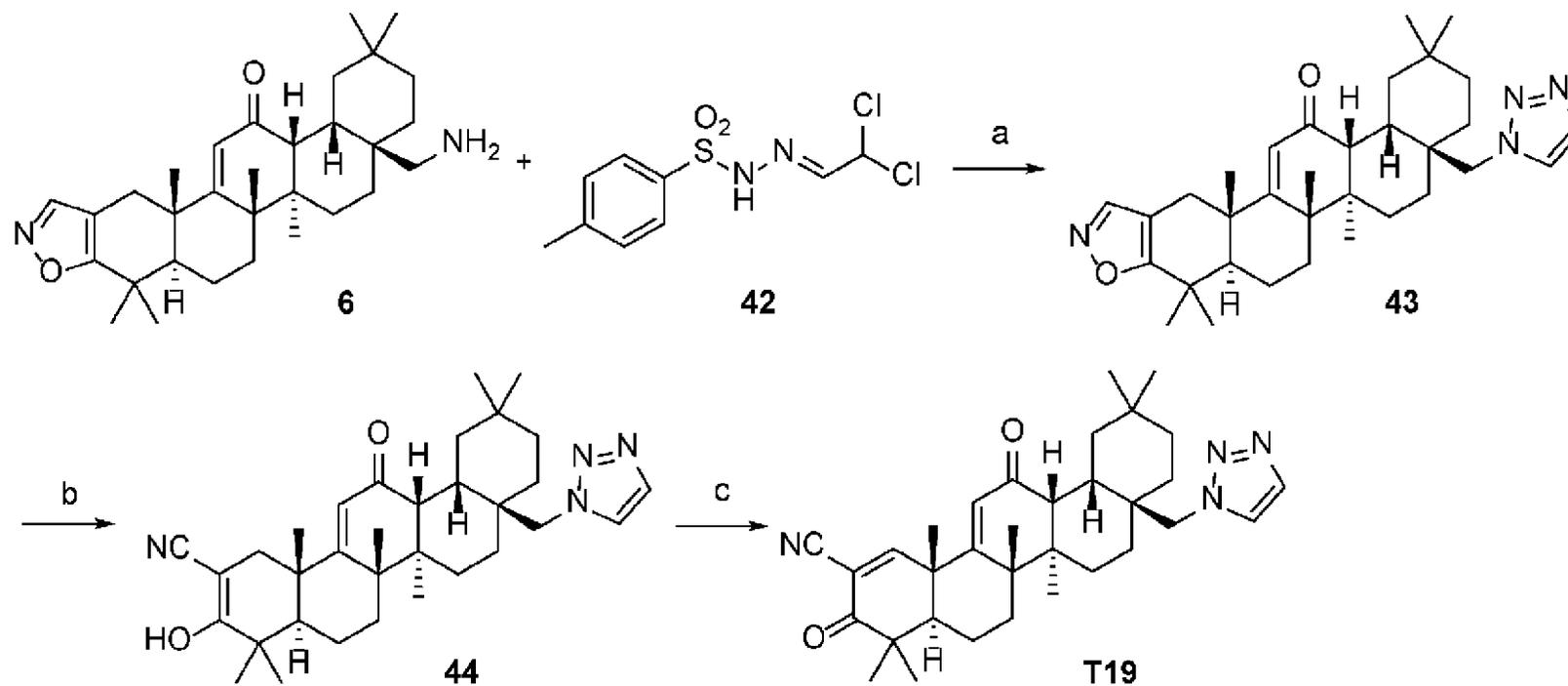
Реагенты и условия: а)  $(\text{HCHO})_n$ , тример дигидрата глиоксаля,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 89%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 73%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 36%; д) HCl в 1,4-диоксане, от 0°C до rt, 94%.

Схема 12



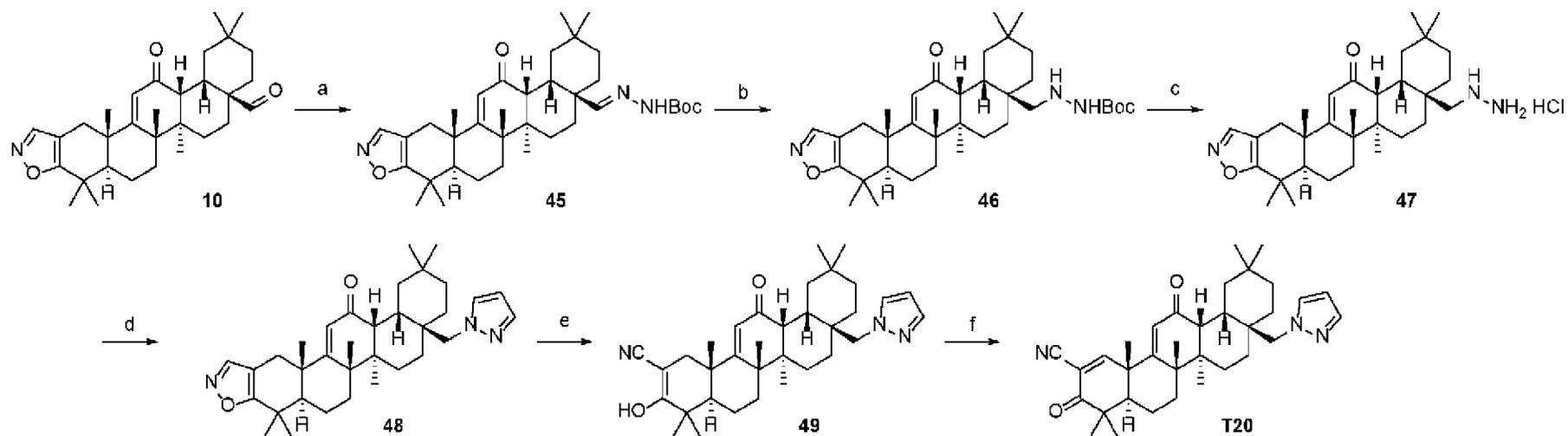
Реагенты и условия: а) триметилортоформиат,  $\text{NaN}_3$ , AcOH, rt-80°C, 75%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 71%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 38%.

Схема 13



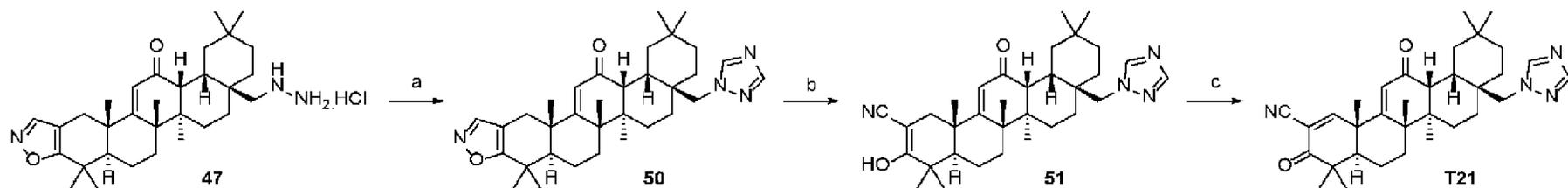
Реагенты и условия: а) основание Хюнига, EtOH, MeCN, 0°C-rt, 82%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 79%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 92%.

Схема 14



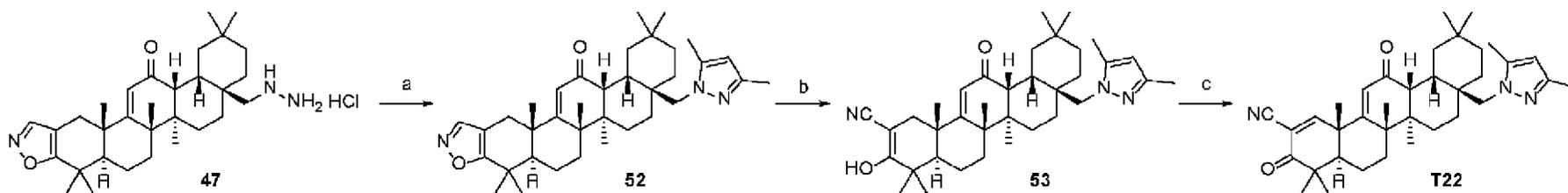
Реагенты и условия: а) трет-бутилкарбазат, THF, 70°C, 95%; б) NaCNBH<sub>3</sub>, уксусная кислота, THF, 70°C, 84%; в) 4 М HCl в 1,4-диоксане, THF, 70°C, 79%; д) 1,1,3,3-Тетраметоксипропан, 12 н. водный раствор HCl, EtOH, rt - температура кипения растворителя, 63%; е) NaOMe, MeOH, 55°C; ф) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 64% из 48.

Схема 15



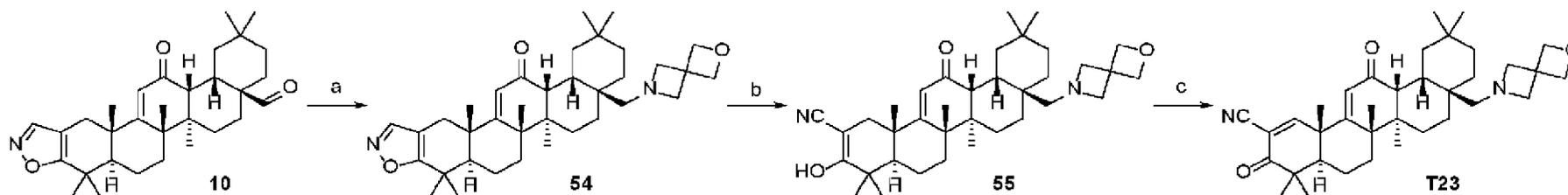
Реагенты и условия: а) 1,3,5-триазин, HCOOH, rt, 64%; б) NaOMe, MeOH, 55°C; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 66% из 50.

Схема 16



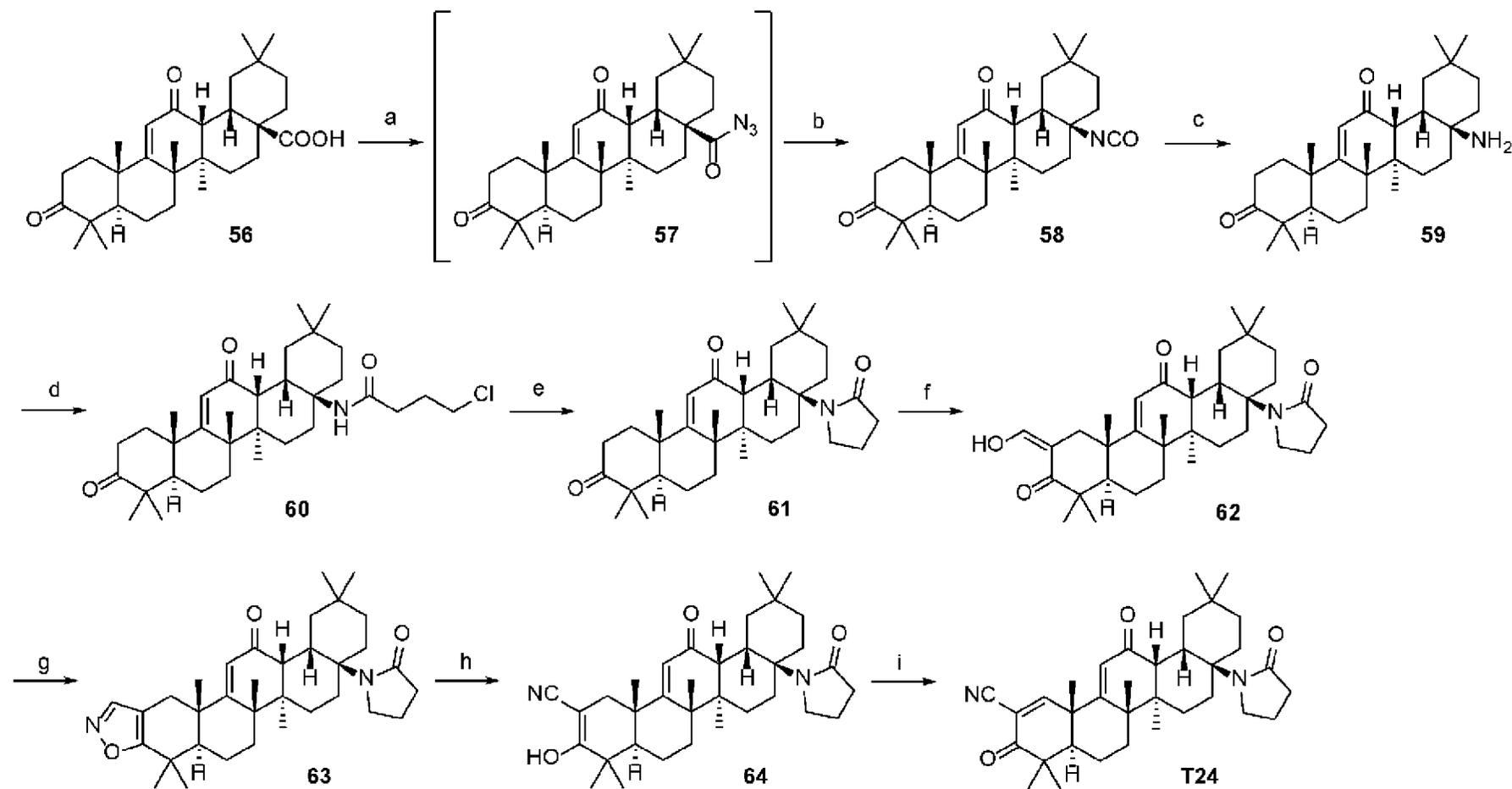
Реагенты и условия: а) ацетилацетон, 12 н. водный раствор HCl, EtOH, 80°C, 87%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 84%; в) DDQ, толуол, 85°C, 25%.

Схема 17



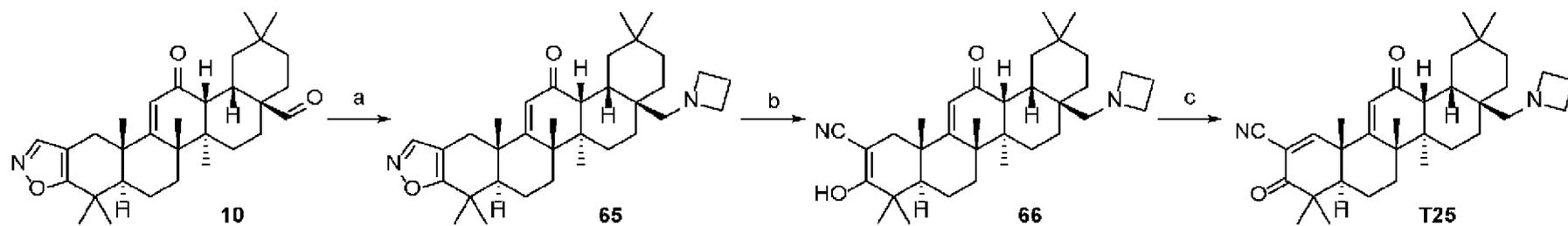
Реагенты и условия: а) 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, THF, rt, 51%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, количественный выход; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 8%.

Схема 18



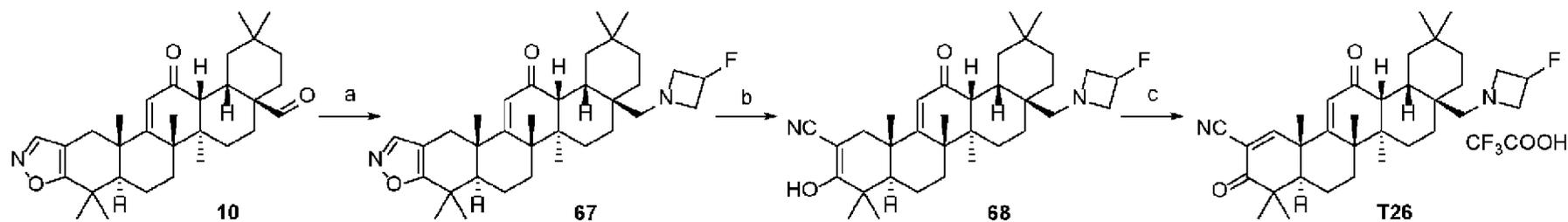
Реагенты и условия: а) дифенилфосфоразид, Et<sub>3</sub>N, толуол, от 0°С до rt; б) толуол, 80°С, 88% из 56; в) водный раствор HCl, MeCN, rt, 95%; д) 4-хлорбутаноилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 95%; е) NaH, DMF, от 0°С до rt; ф) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, rt; г) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, вода, 55°С, 22% из 60; h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, количественный выход; и) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, от 0°С до rt; пиридин, 55°С, 21%.

Схема 19



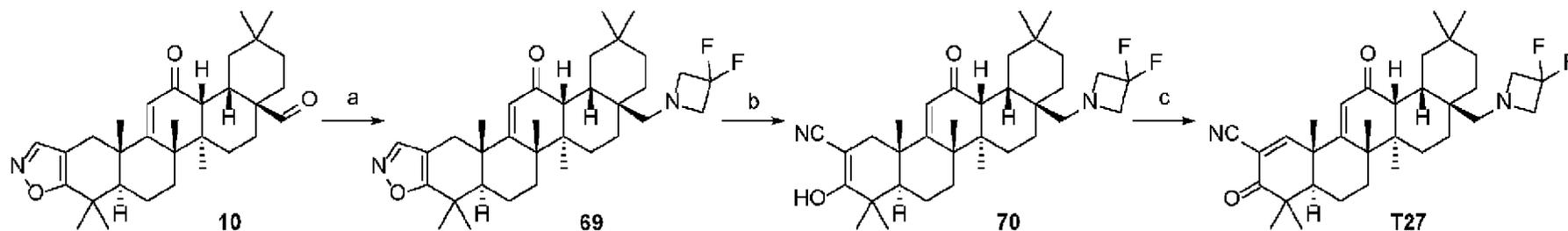
Реагенты и условия: а) азетидингидрохлорид, N,N-диизопропилэтиламин, AcOH, THF, rt; NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, rt, 31%; б) NaOMe, MeOH, 50°C, 98%; в) DDQ, толуол, 50°C, 26%.

Схема 20



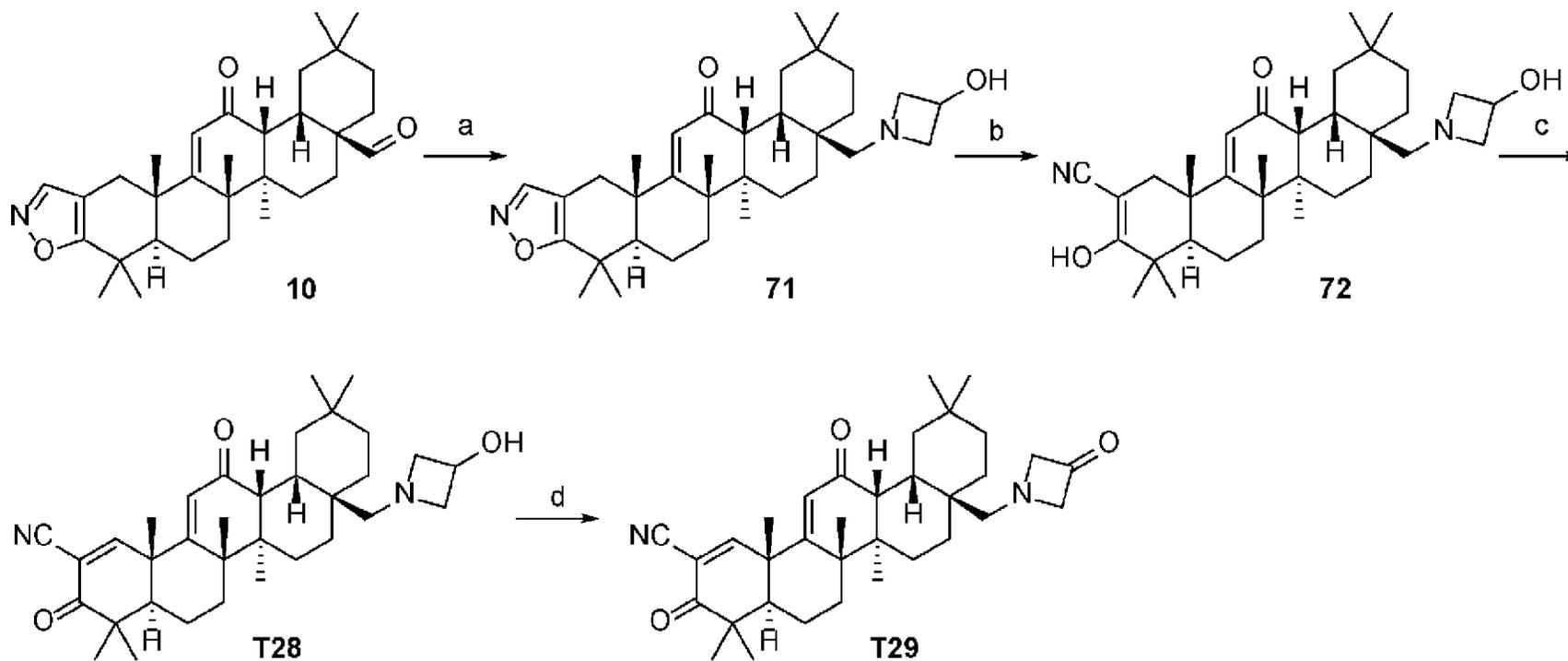
Реагенты и условия: а) 3-фторазетидингидрохлорид, N,N-диизопропилэтиламин, AcOH, THF, rt; NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, rt, 61%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 90%; в) DDQ, толуол, 50°C, 14%.

Схема 21



Реагенты и условия: а) 3,3-дифторазетидингидрохлорид, N,N-диизопропилэтиламин, AcOH, THF, rt; NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, rt, 47%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 94%; в) DDQ, толуол, 50°C, 37%.

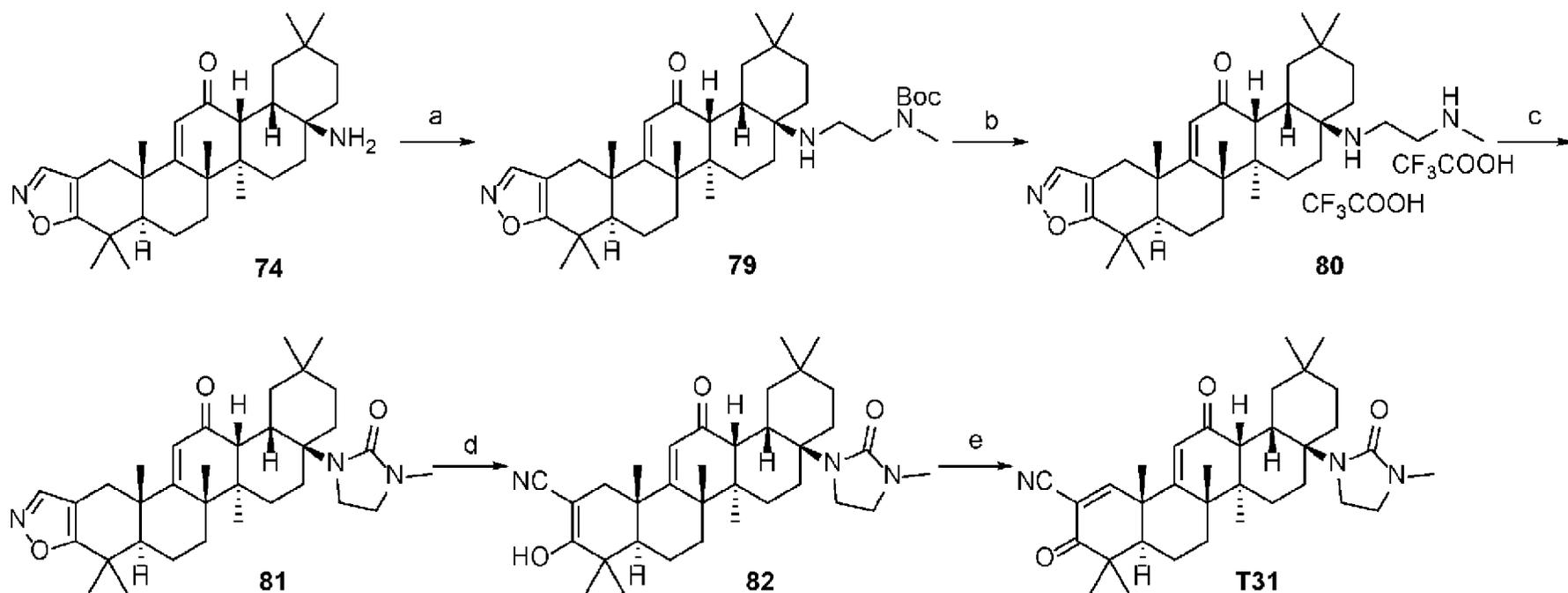
Схема 22



Реагенты и условия: а) азетидин-3-олгидрохлорид, N,N-диизопропилэтиламин, THF, rt; AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, rt, 40%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 83%; в) DDQ, толуол, 50°C, 22%; д) оксалилхлорид, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; Et<sub>3</sub>N, от -78°C до rt, 68%.

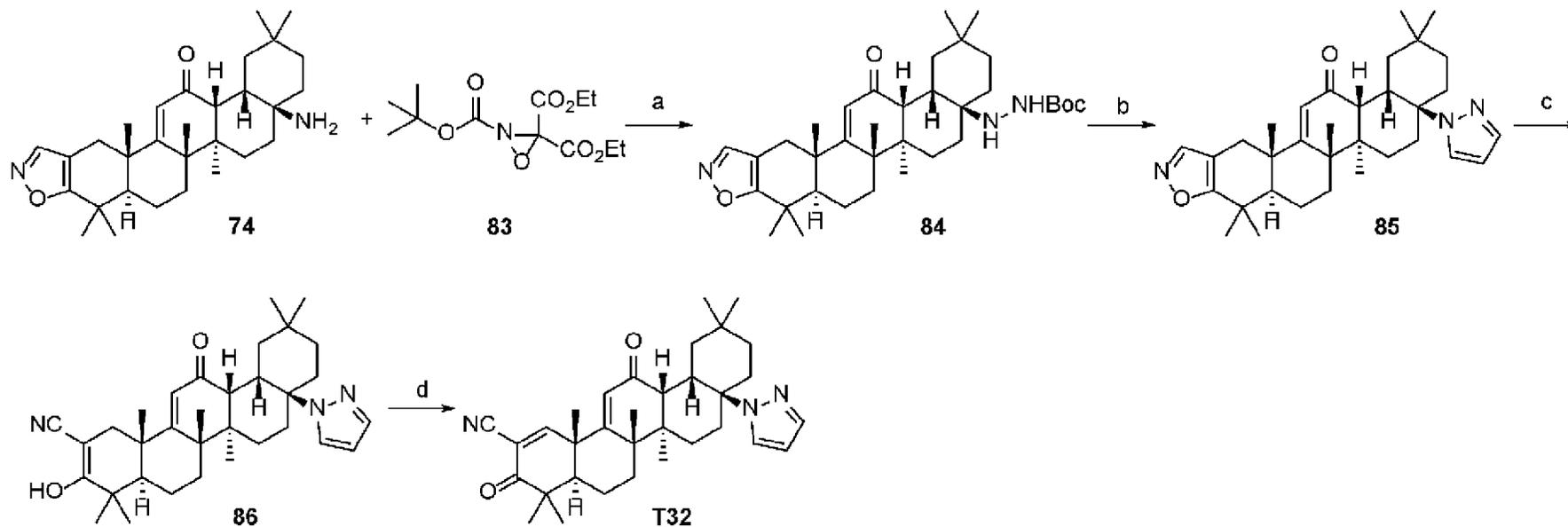
Схема 23





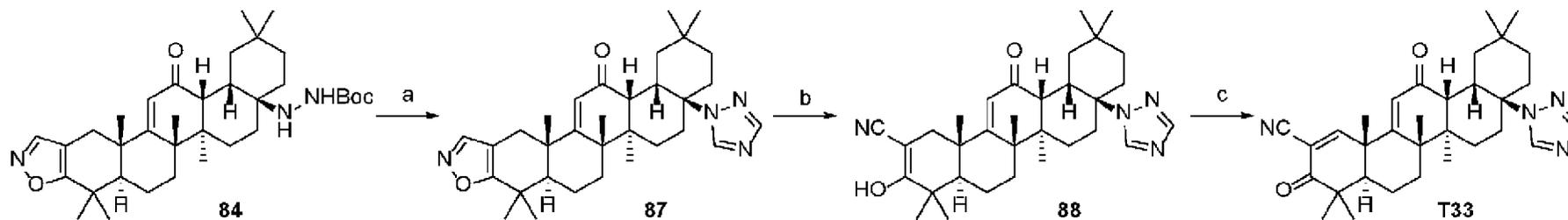
Реагенты и условия: а) трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамат,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , от  $65^\circ\text{C}$  до  $\text{rt}$ , 73%; б)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ , 61%; в) фосген,  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин, толуол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ , 89%; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{rt}$ , 78%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60^\circ\text{C}$ , 28%.

Схема 25



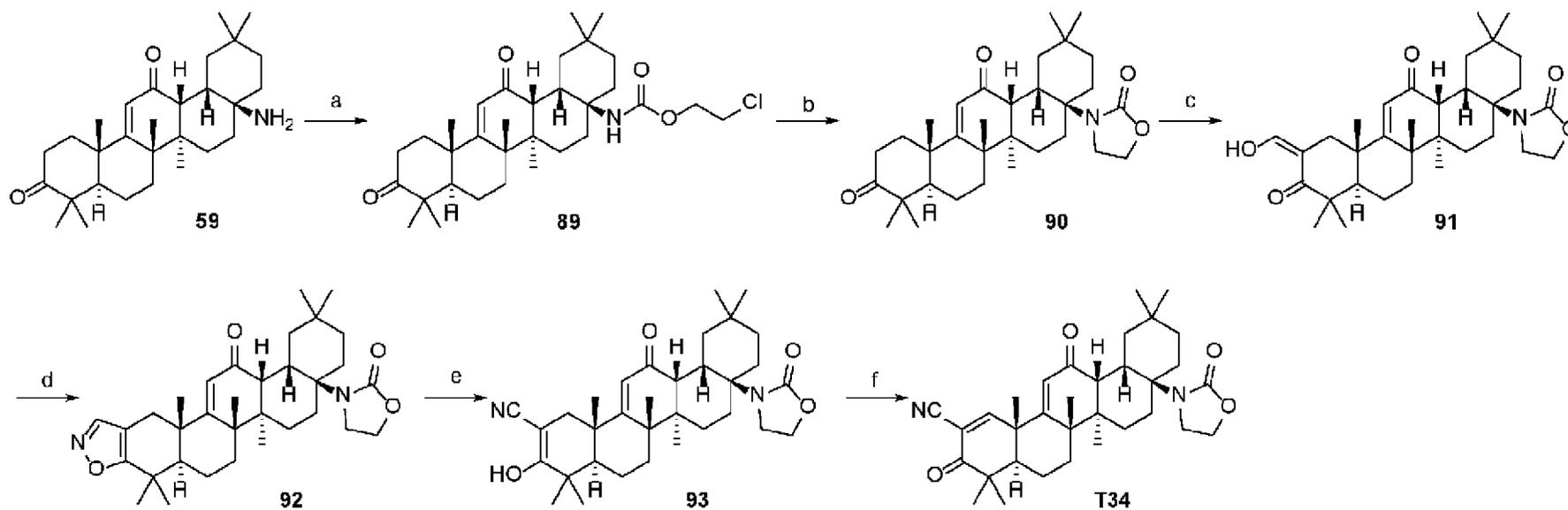
Реагенты и условия: а)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 51%; б) 1) 4 М  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ ;  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ ; 2) 1,1,3,3-тетраметоксипропан, 12 М водный раствор  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ , от  $80^\circ\text{C}$  до  $\text{rt}$ , 60%; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{rt}$ , 88%; г) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $\text{rt}$ ; пиридин,  $60^\circ\text{C}$ , 41%.

Схема 26



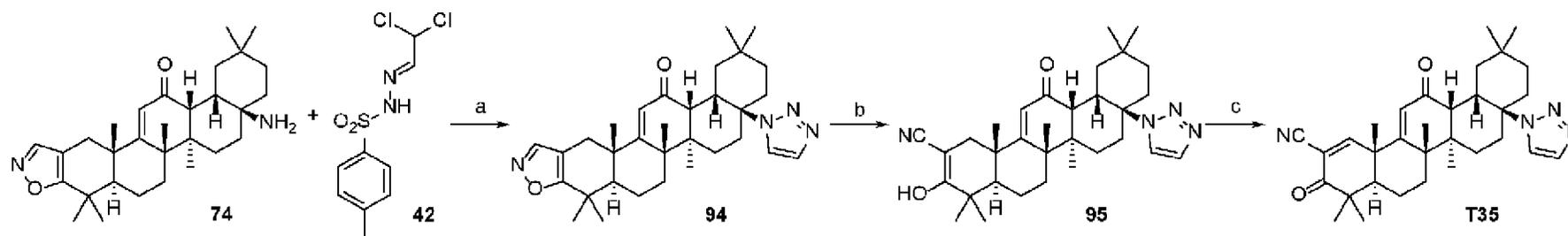
Реагенты и условия: а) 1)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ ; 2) 1,3,5-триазин,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{rt}$ , 59%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{rt}$ , 86%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $\text{rt}$ ; пиридин,  $60^\circ\text{C}$ , 87%.

Схема 27



Реагенты и условия: а) 2-Хлорэтилхлорформат, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 58%; б) КОВu<sup>t</sup>, THF, 0°C, 80%; в) НСО<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, rt, 97%; д) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, вода, 60°C, 98%; е) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, MeOH, от rt до 50°C, 89%; ф) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 58%.

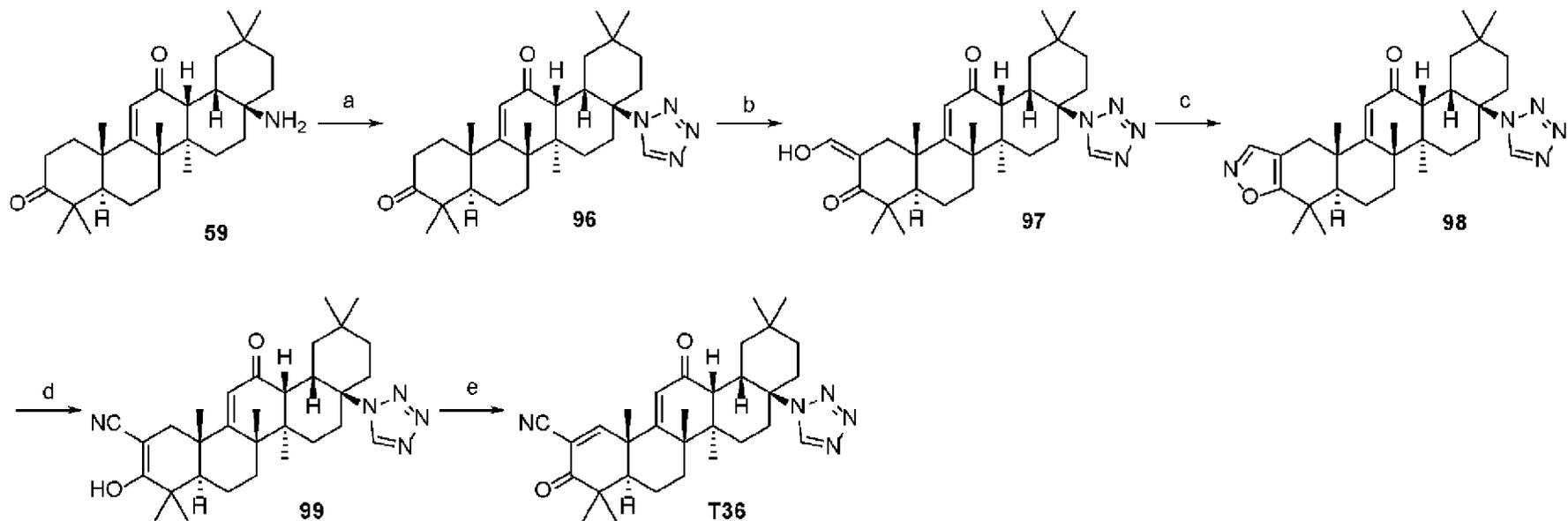
Схема 28



Реагенты и условия: а) N,N-диизопрпилэтиламин, EtOH, MeCN, от 0°C до 50°C, 47%; б) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, MeOH, от rt до 40°C, 92%; в) 1,3-

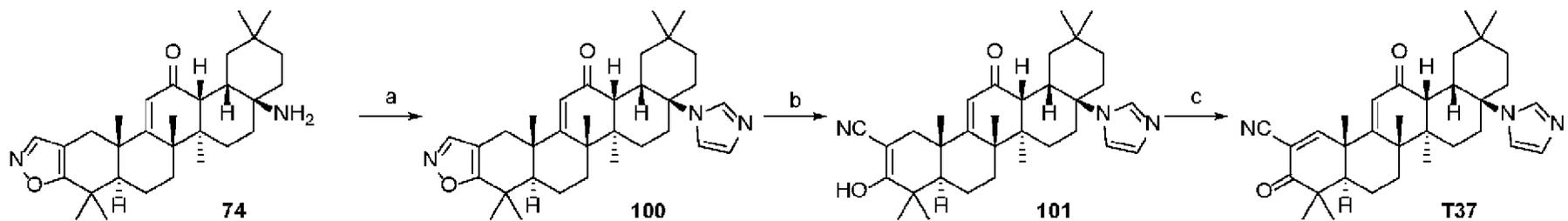
дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, rt, пиридин, 60°C, 44%.

Схема 29



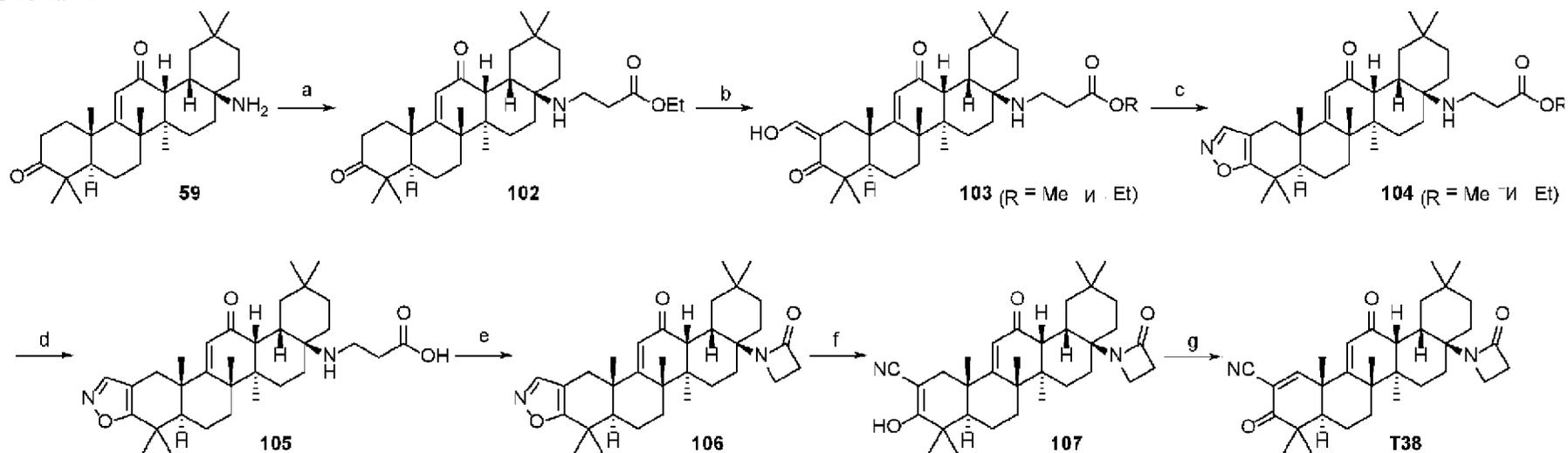
Реагенты и условия: а)  $\text{NaN}_3$ , триметоксиметан,  $\text{AcOH}$ , от 80°C до rt, 85%; б)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt; в)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ , вода, от 60°C до rt, 52% из 96; г)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 97%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ , 0°C; пиридин, 55°C, 80%.

Схема 30



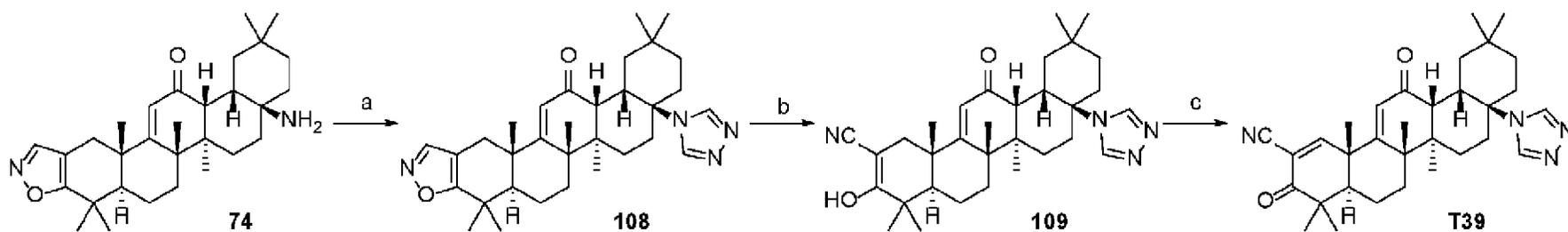
Реагенты и условия: а) параформальдегид, тример дигидрата глиоксаля,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 60°C, 23%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, количественный выход; в)  $\text{DDQ}$ , толуол, 50°C, 45%.

Схема 31



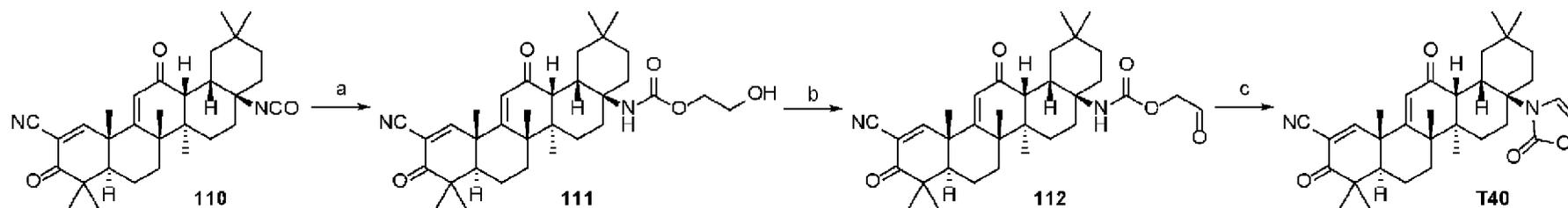
Реагенты и условия: а) этилакрилат, КОН, от 60°C до 100°C, 87%; б) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, от 0°C до rt; в) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, вода, 55°C, 61% из 102; д) 4 М HCl в 1,4-диоксане, вода, 12 н. HCl, MeCN, rt, 86%; е) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0°C до rt, 40%; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, количественный выход; г) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 41%.

Схема 32



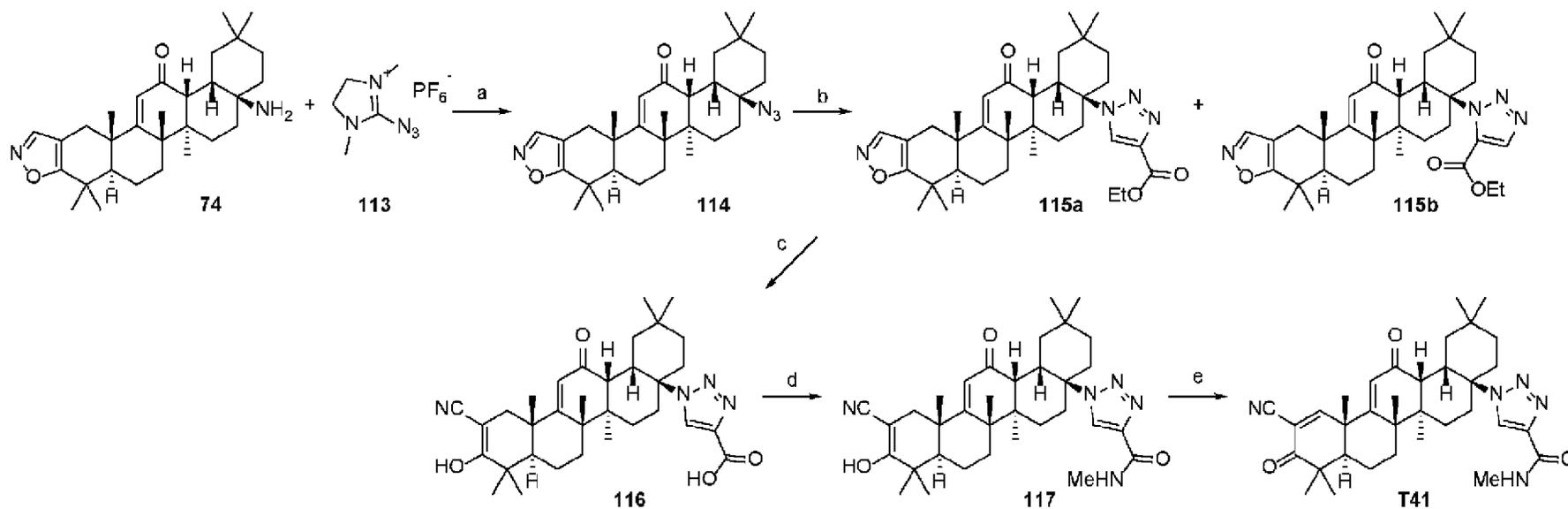
Реагенты и условия: а) 1,2-диформилгидразин, этилортоформиат, MeOH, от 60°C до 75°C, 40%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, количественный выход; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, rt; пиридин, 60°C, 50%.

Схема 33



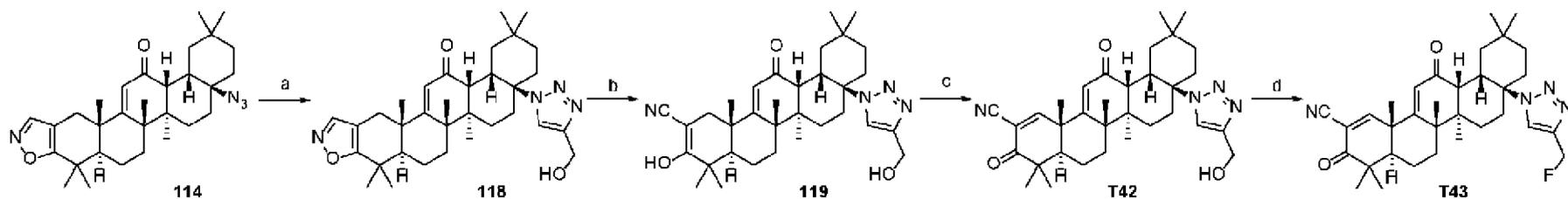
Реагенты и условия: а) этиленгликоль, 130°C, 89%; б) оксалилхлорид, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; Et<sub>3</sub>N, от -78°C до rt, количественный выход; с) AcOH, 100°C, 52%.

Схема 34



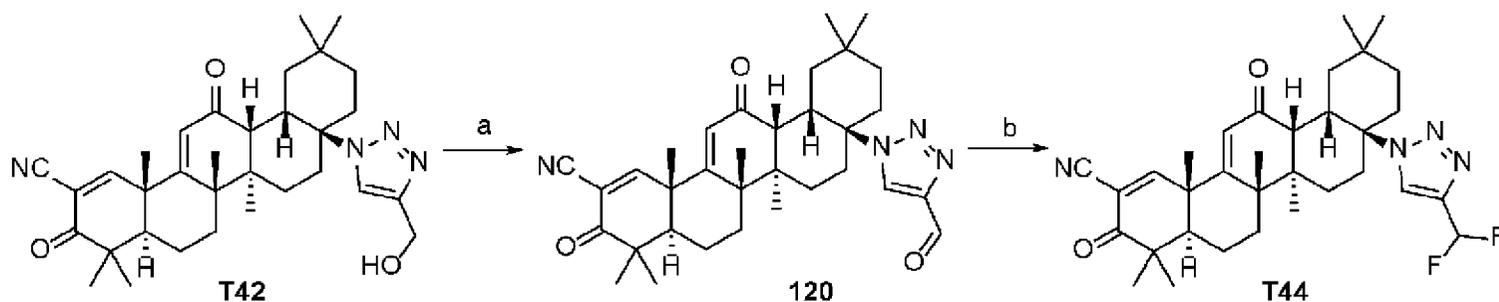
Реагенты и условия: а) DMAP, MeCN, 30°C, 83%; б) этилпропионат, EtOH, от 60°C до 80°C, 68% для 115a, 10% для 115b; с) LiOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, rt, 91%; д) 33% MeNH<sub>2</sub> в EtOH, N,N-карбонилдиимидазол, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 61%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, rt; пиридин, 60°C, 86%.

Схема 35



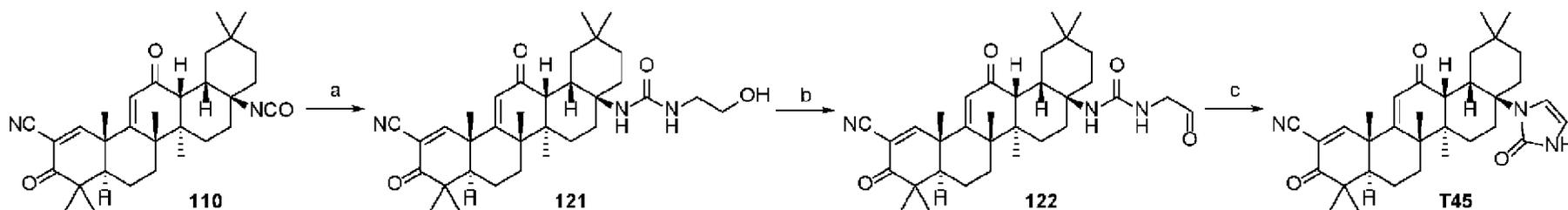
Реагенты и условия: а) 2-пропин-1-ол, EtOH, 90°C, 73%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 96%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, rt; пиридин, 60°C, 77%; д) перфтор-1-бутансульфонилфторид, Et<sub>3</sub>N·3HF, N,N-диизопропилэтиламин, MeCN, 45°C, 24%.

Схема 36



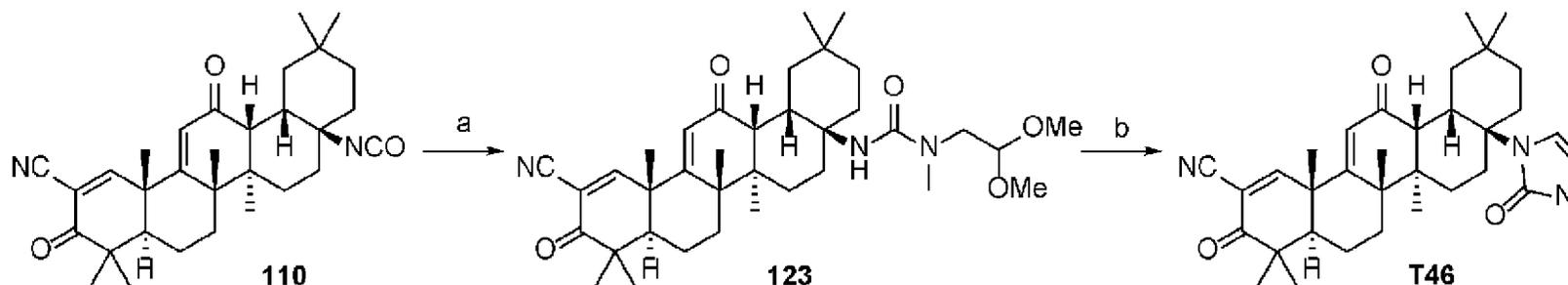
Реагенты и условия: а) оксалилхлорид, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; Et<sub>3</sub>N, от -78°C до rt, количественный выход; б) DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от -78°C до 0°C, 59%.

Схема 37



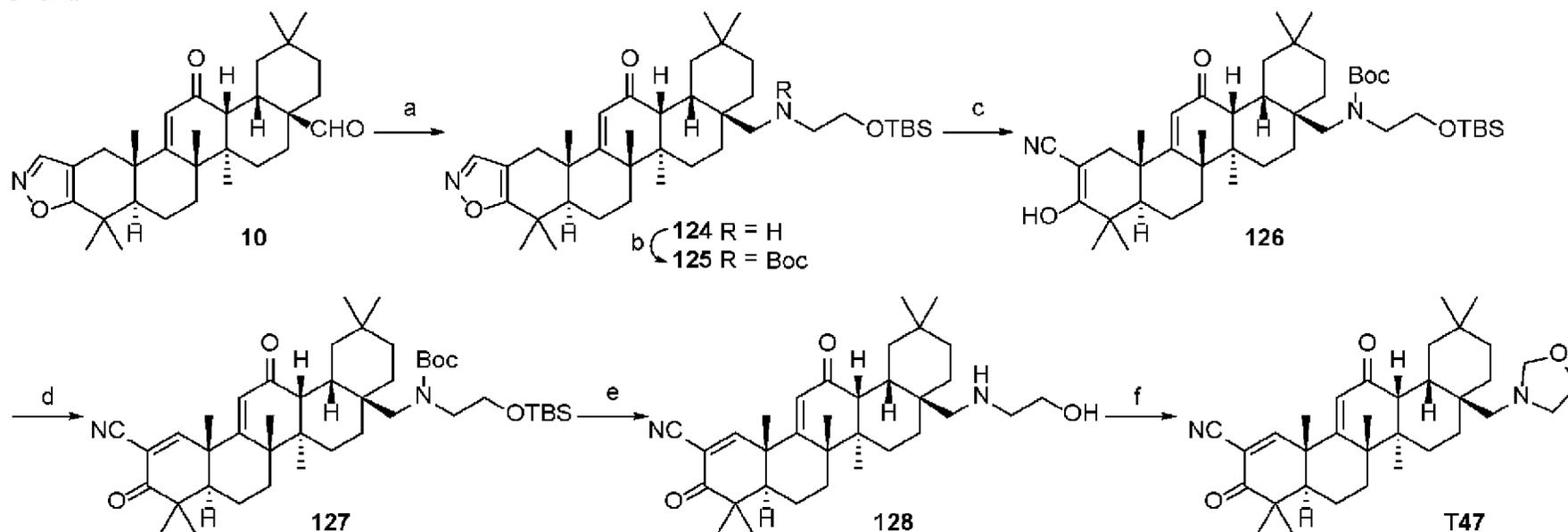
Реагенты и условия: а) этаноламин, THF, rt, 96%; б) оксалилхлорид, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; Et<sub>3</sub>N, от -78°C до rt, 18%; в) AcOH, 70°C, 45%.

Схема 38



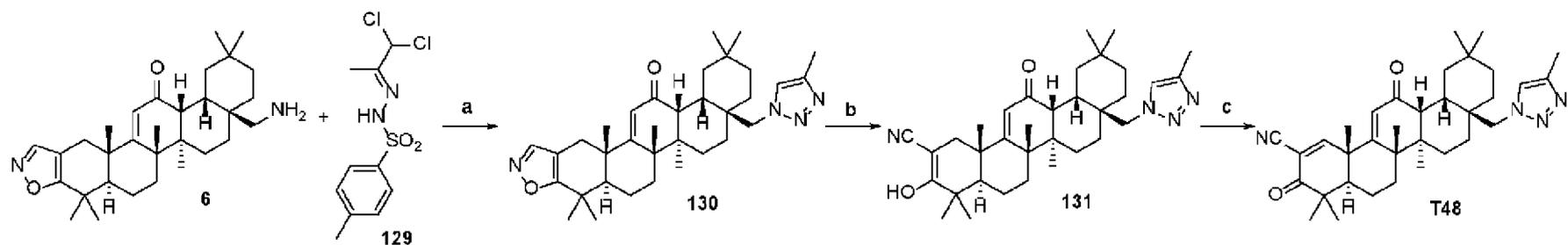
Реагенты и условия: а) 2,2-диметокси-N-метилэтанамин, N-метилпирролидинон, rt, количественный выход; б) AcOH, H<sub>2</sub>O, 60°C, 36%.

Схема 39



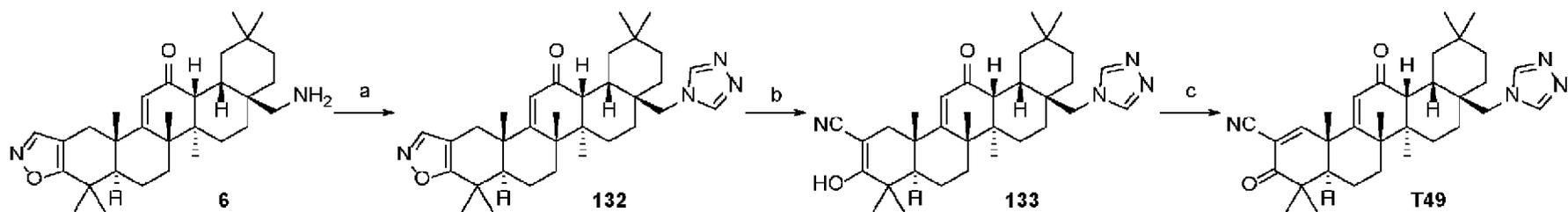
Реагенты и условия: а) 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этиламин, THF, rt; HOAc, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, rt, 82%; б) Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, от 0°C до rt, количественный выход; с) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 63%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 45%; е) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 96%; ф) параформальдегид, THF, 75°C, 43%.

Схема 40



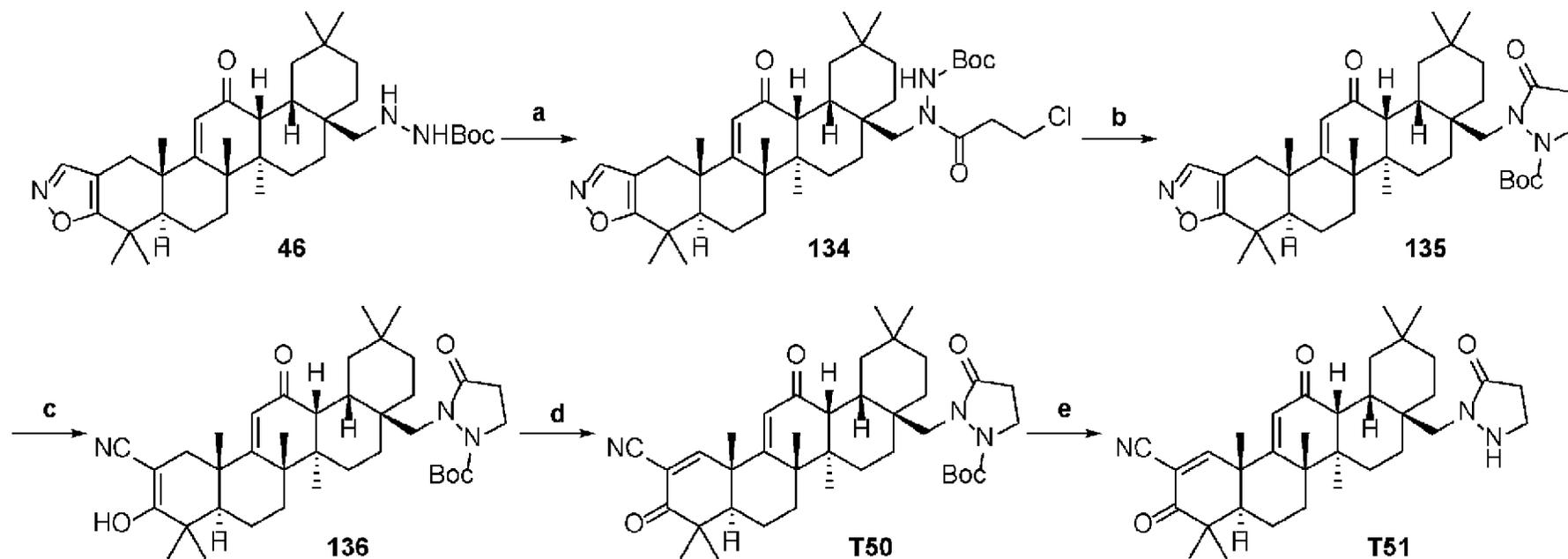
Реагенты и условия: а) N,N-диизопропилэтиламин, EtOH, MeCN, от 0°C до rt, 70%; б) NaOMe, MeOH, 55°C, 92%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 56%.

Схема 41



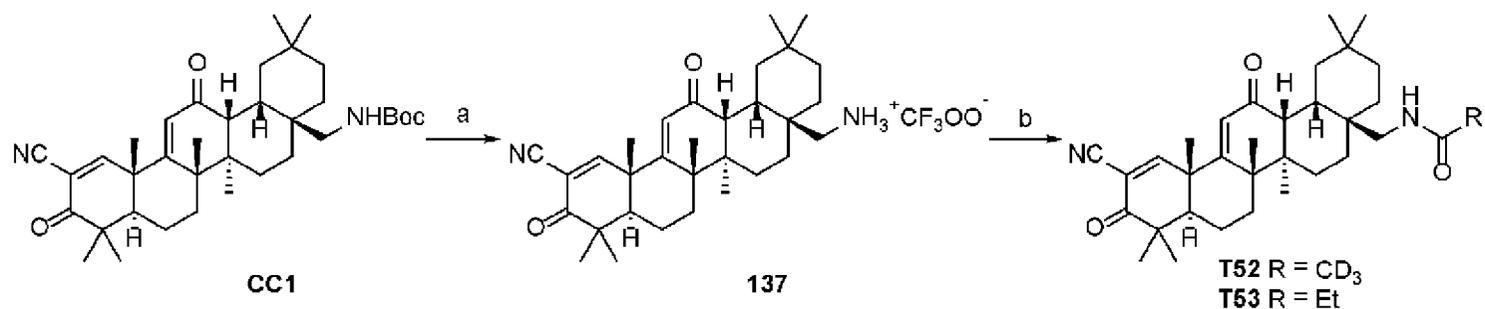
Реагенты и условия: а) гидразинформат, триэтилортоформат, MeOH, 65°C, 34%; б) NaOMe, MeOH, 55°C; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 29% из 132.

Схема 42



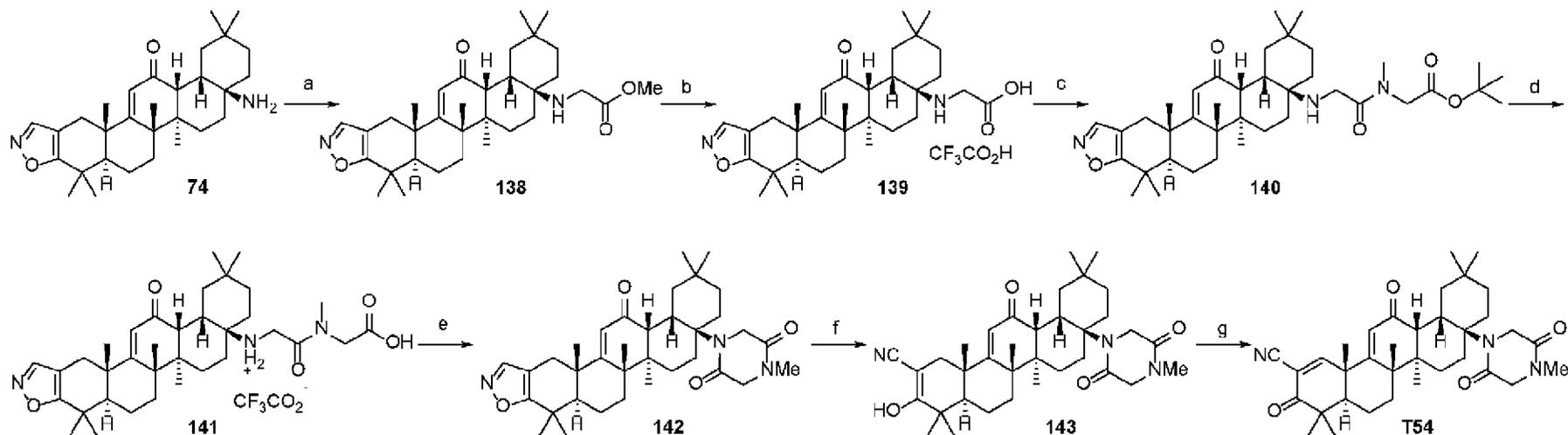
Реагенты и условия: а) 3-хлорпропионилхлорид, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 73%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, количественный выход; с) NaOMe, MeOH, 55°C, 96%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 73%; е) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 68%.

Схема 43



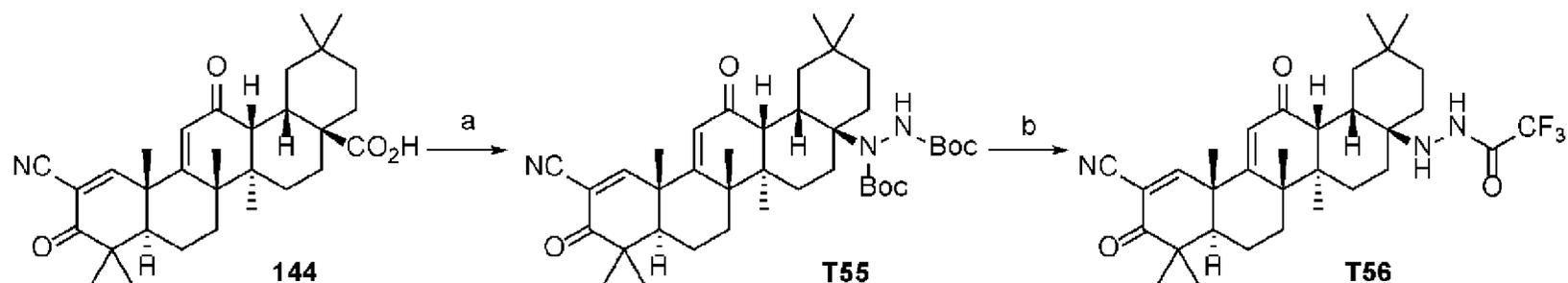
Реагенты и условия: а) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, количественный выход; б) RCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 52% для T52; 62% для T53.

Схема 44



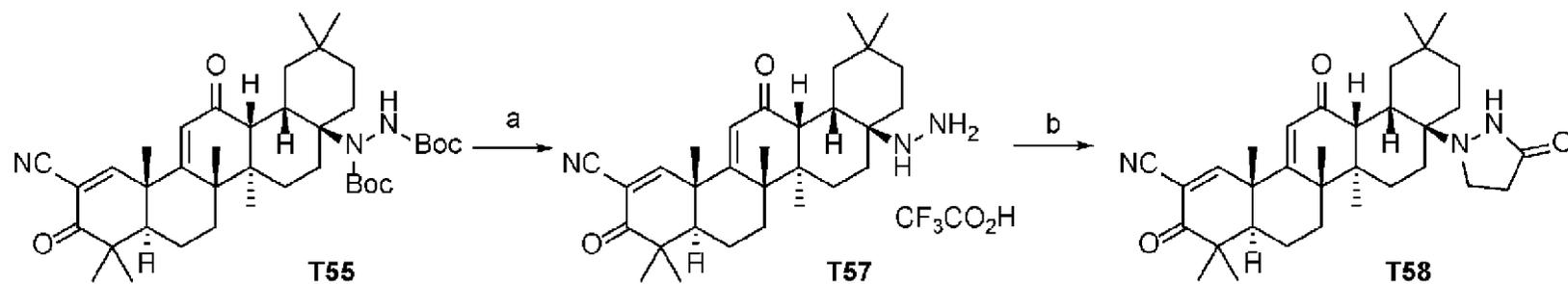
Реагенты и условия: а) KI, N,N-Диизопропилэтиламин, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, от rt до 60°C, 77%; б) 4 М HCl в 1,4-диоксане, H<sub>2</sub>O, от rt до 50°C, 66%; в) трет-бутил-N-метилглицинатгидрохлорид, N,N-диизопропилэтиламин, HATU, DMF, от 0°C до rt, 80%; д) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 69%; е) N,N-диизопропилэтиламин, HATU, DMF, rt, 90%; ф) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 96%; г) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, от rt до 60°C, 59%.

Схема 45



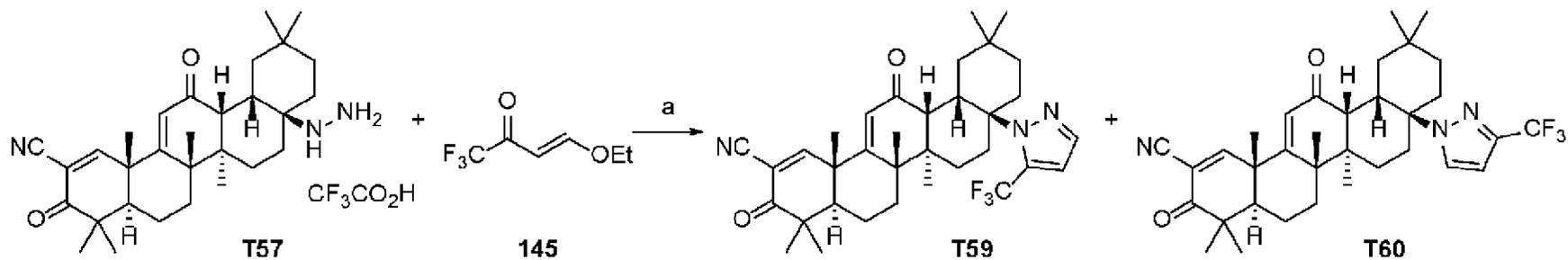
Реагенты и условия: а) ди-трет-бутилазодикарбоксилат, 9-меситил-10-метилакридинийперхлорат, DBU, 1,2-дихлорэтан, освещение с помощью LED, rt, 39%; б) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 42%.

Схема 46



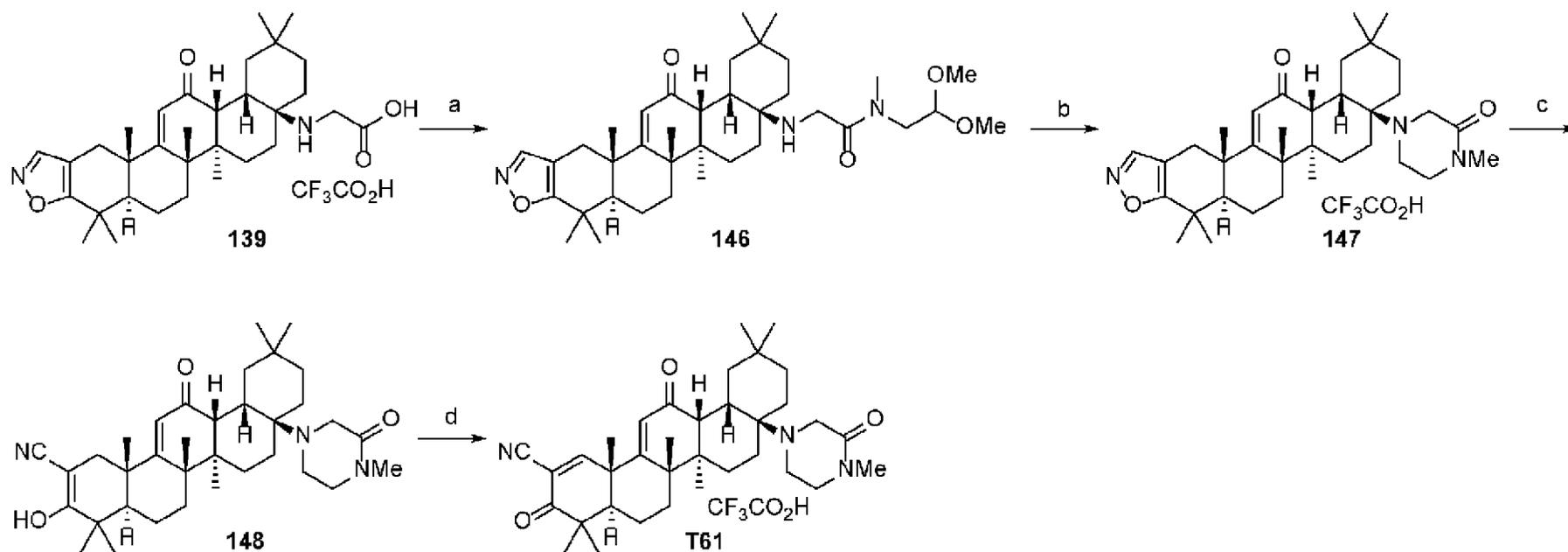
Реагенты и условия: а)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ , 69%; б) 3-хлорпропионилхлорид,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ , от  $\text{rt}$  до  $50^\circ\text{C}$ , 57%.

Схема 47



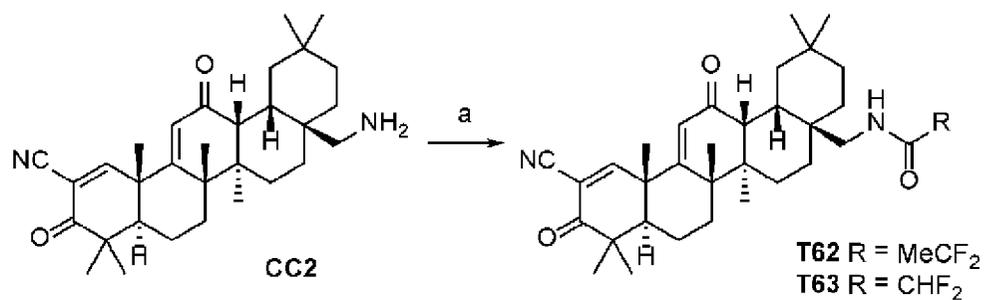
Реагенты и условия: а)  $\text{EtOH}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 74% для T59; 7% для T60.

Схема 48



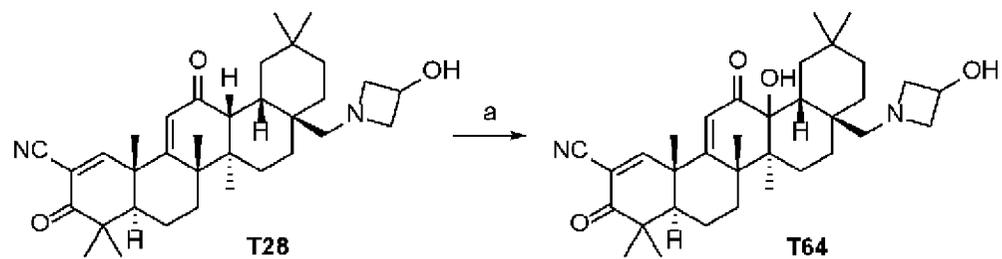
Реагенты и условия: а)  $N,N$ -диизопропилэтиламин, HATU, DMF, 2-диметокси- $N$ -метилэтанамина, DMF, от  $0^\circ\text{C}$  до  $\text{rt}$ , 67%; б) 2 М водный раствор  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , THF,  $\text{rt}$ , 56%; в)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $\text{rt}$ , 82%; д) DDQ, толуол, от  $\text{rt}$  до  $50^\circ\text{C}$ , 9%.

Схема 49



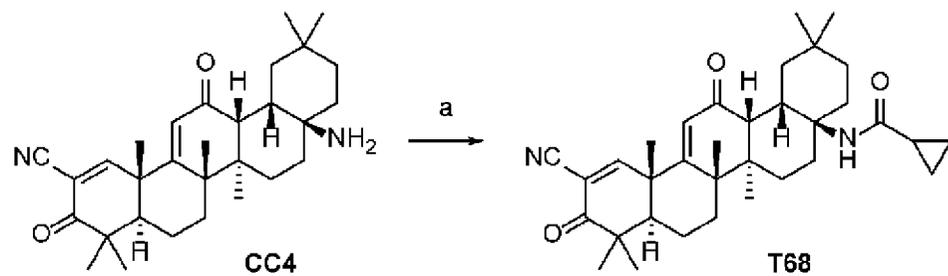
Реагенты и условия: а)  $\text{RCO}_2\text{H}$ , ТЗР,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{rt}$ , 45% для **T62**; 61% для **T63**.

Схема 50



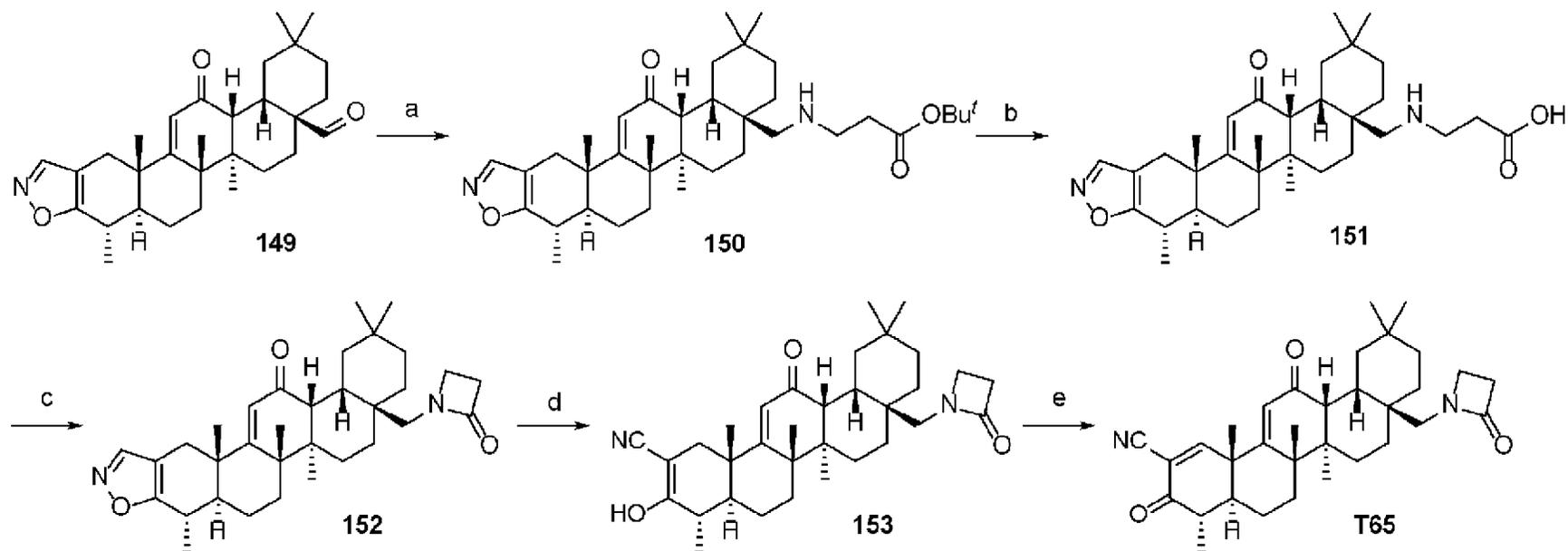
Реагенты и условия: а) периодинан Десса-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0^\circ\text{C}$  до  $\text{rt}$ , 35%.

Схема 51



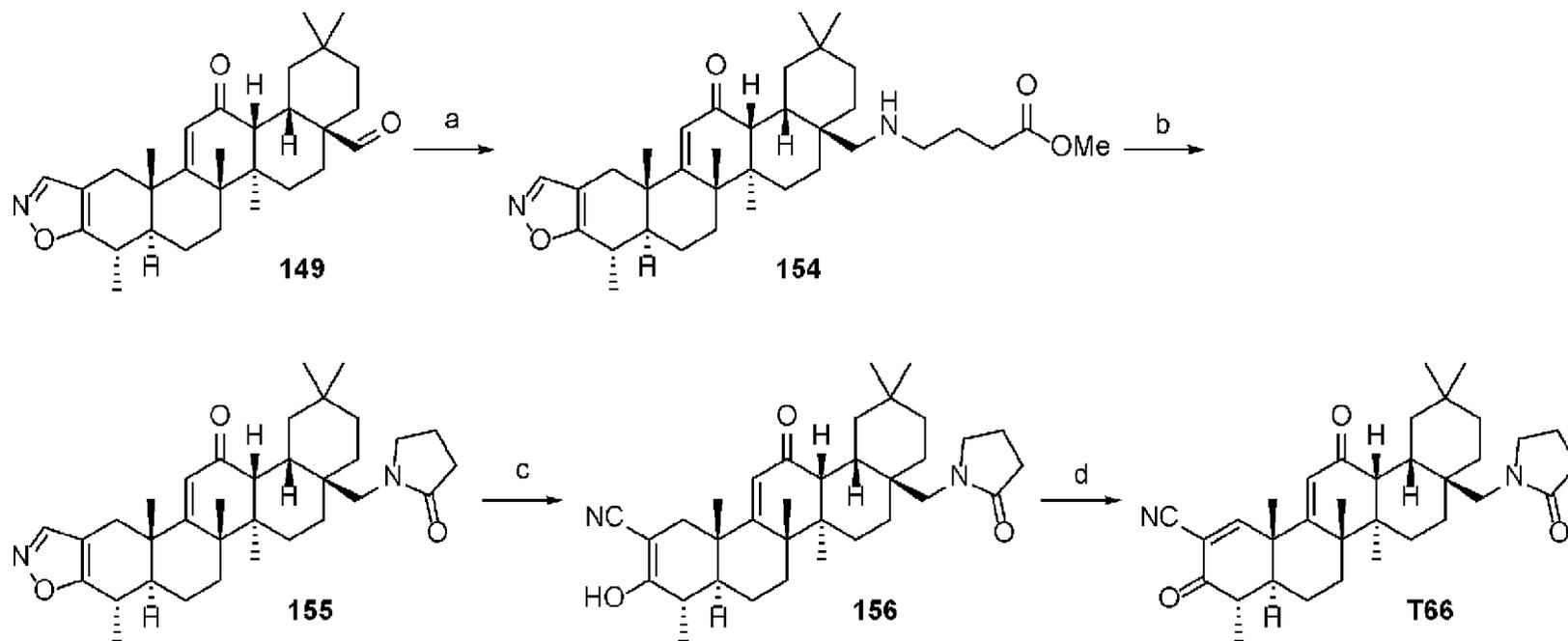
Реагенты и условия: а) циклопропанкарбонилхлорид,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 75%.

Схема 52



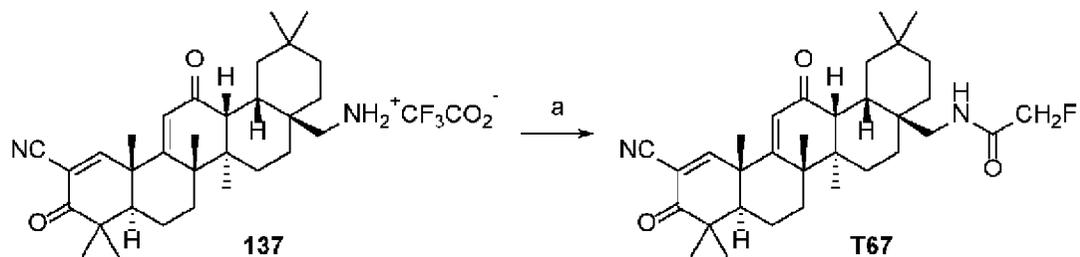
Реагенты и условия: а) трет-бутил-3-аминопропаноатгидрохлорид, Et<sub>3</sub>N, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, THF, rt; NaBH<sub>4</sub>, EtOH, rt, 82%; б) HCl в 1,4-диоксане, rt; TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0°C до rt, количественный выход; в) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 44%; д) NaOMe, MeOH, 55°C, 98%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 62%.

Схема 53



Реагенты и условия: а) метил-4-аминобутаноатгидрохлорид,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , THF, rt;  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, rt, 93%; б) толуол, кипячение с обратным холодильником, 88%; в)  $\text{NaOMe}$ , MeOH, 55°C, 96%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, DMF, 0°C; пиридин, 60°C, 71%.

Схема 54



Реагенты и условия: а) 2-фторуксусная кислота, ТЗР,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 45%.

## С. Данные по характеристикам

Соединение 2: Соединение 1 (2,00 г, 4,28 ммоль) в THF (70 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. алюмогидрид лития (2 М раствор в THF, 12,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин; кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч; и затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли воду (1,85 мл, 1,85 ммоль). После добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин и фильтровали через слой целита в горячем виде. Осадок на фильтре промывали горячим THF (2×100 мл). Осадок на фильтре смешивали с THF (100 мл); кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин; и повторно фильтровали в горячем виде. Объединенный фильтрат концентрировали и получали неочищенное соединение 2 (1,73 г, 88% выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт без обработки использовали на следующей стадии.  $m/z=440$  (M-OH).

Соединение 3: Смесь соединения 2 (1,437 г, 3,14 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (316,5 мг, 3,77 ммоль) в THF (25 мл) и воды (5,8 мл) охлаждали до 0°C. Шприцем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,028 г, 4,71 ммоль). Шприц промывали с помощью THF (4 мл) и промывочный раствор добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин; и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл+50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл); сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетоне (29 мл) и охлаждали до 0°C. Реагент Джонса (2,67 М, ~1,6 мл) добавляли, пока сохранялась оранжевая окраска. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем реакцию останавливали с помощью *i*-PrOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин; разбавляли водой (50 мл); и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл); рассолом (30 мл); сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение 3 (961 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=498$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение 4: Соединение 3 (1,060 г, 1,91 ммоль) растворяли в этилформиате (4,70 мл, 57,7 ммоль) и охлаждали до 0°C. Раствор метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 4,40 мл, 19,2 ммоль) добавляли в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь охлаждали до 0°C и разбавляли с помощью MTBE (30 мл). Последовательно добавляли HCl (12 н. водный раствор, 1,675 мл, 20,10 ммоль) и 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл); сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали и получали неочищенное соединение 4 (1,114 г) в виде белого твердого вещества, которое без обработки использовали на следующей стадии.  $m/z=526$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение 5 и 6: Смесь соединения 4 (1,114 г, ≤ 1,91 ммоль) и

гидроксиламингидрохлорида (200 мг, 2,88 ммоль) в EtOH (18 мл) и воде (1,8 мл) нагревали при 60°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах и затем 0-30% [1% Et<sub>3</sub>N в MeOH] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение 5 (белое твердое вещество, 616 мг, 56% выход) и соединение 6 (светло-коричневое твердое вещество, 210 мг, 23% выход). Соединение 5: m/z=523 (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); Соединение 6: m/z=479 (M+1).

Соединение 7: Соединение 5 (200 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (3,8 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 130 мкл, 0,57 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч и затем охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (15 мл); и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали и получали соединение 7 (200 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества. Соединение 7 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=523 (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение CC1: Смесь соединения 7 (200 мг, 0,346 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (52,4 мг, 0,183 ммоль) обрабатывали с помощью DMF (1,7 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (110 мкл, 1,38 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (2×15 мл), водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах) и получали соединение CC1 (171 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=521 (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,63 (t, J=6,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=13,9, 7,3 Hz, 1H), 3,17 (d, J=4,7 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=13,9, 6,0 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,01-1,90 (m, 14H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение CC2: Соединение CC1 (156 мг, 0,270 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,4 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли трифторуксусную кислоту (1,04 мл, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×15 мл) и EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали и получали неочищенное соединение CC2 (130 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенное соединение CC2 (43 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах и затем 0-20% [1% Et<sub>3</sub>N в MeOH] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение CC2

(28 мг, 65% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=477$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,94 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,79 (d,  $J=13,5$  Hz, 1H), 2,59 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,06-1,89 (m, 17H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение Т3: К раствору неочищенного соединения СС2 (43 мг, 0,090 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (25 мкл, 0,18 ммоль) и уксусный ангидрид (13 мкл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл); и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-70% ацетона в гексанах) и получали соединение Т3 (33 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=519$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,56 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,50 (dd,  $J=13,8, 7,4$  Hz, 1H), 3,23 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,14 (dd,  $J=13,8, 5,7$  Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95-1,90 (m, 14H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение Т4: К раствору соединения СС2 (13 мг, 0,027 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,6 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,6 мкл, 0,055 ммоль) и раствор циклопропанкарбонилхлорида (3,7 мг, 0,035 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали соединение Т4 (9 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,72 (t,  $J=6,7$  Hz, 1H), 3,60 (dd,  $J=13,8, 7,6$  Hz, 1H), 3,18 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,08 (dd,  $J=13,8, 5,6$  Hz, 1H), 2,23 (dt,  $J=13,6, 4,0$  Hz, 1H), 2,05 (td,  $J=14,0, 13,5, 4,6$  Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91-1,89 (m, 17H), 0,89 (s, 3H), 0,75 (m, 2H).

Соединение 9: Соединение 8 (10,00 г, 19,71 ммоль) в THF (200 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли DIBAL-H (1,0 M в толуоле, 100 мл, 100 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и реакцию осторожно останавливали водой (20 мл), затем 1 н. водным раствором HCl (300 мл). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (4×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали неочищенное соединение 9 (9,5 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Соединение 9 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 10: Соединение 9 (9,5 г, < 19,71 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Добавляли 4Å MS (20 г) и 4-метилморфолин N-оксид (5,10 г, 43,53 ммоль, 2,2 экв.). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере  $N_2$ . Добавляли ТРАР (690 мг, 1,96 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем реакцию останавливали с помощью 10%  $Na_2SO_3$  (50 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем фильтровали через слой целита. Целит элюировали с помощью  $CH_2Cl_2$  (50 мл). Водную фазу фильтрата экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  (2×50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл); сушили над  $Na_2SO_4$ ; и фильтровали через слой силикагеля, который элюировали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-35% EtOAc в гексанах) и получали соединение 10 (6,39 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=478$  (M+1).

Соединение 11: Соединение 10 (110 мг, 0,230 ммоль) растворяли в THF (2,3 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Добавляли метиламин (2,0 М раствор в THF, 1,73 мл, 3,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли уксусную кислоту (198 мкл, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем обрабатывали раствором цианоборогидрида натрия (217 мг, 3,45 ммоль) в MeOH (2,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над  $MgSO_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-20% MeOH в  $CH_2Cl_2$ ) и получали соединение 11 (91 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=493$  (M+1).

Соединение 12: К смеси соединения 11 (90 мг, 0,18 ммоль) и  $NaHCO_3$  (18 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) и воде (0,36 мл) добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (60 мг, 0,27 ммоль) в THF (0,8 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл); сушили над  $MgSO_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение 12 (101 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=593$  (M+1).

Соединение 13: Соединение 12 (210 мг, 0,354 ммоль) в MeOH (3,5 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25 мас.% в MeOH, 122 мкл, 0,531 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч и затем охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали 10% водным раствором  $NaH_2PO_4$  (15 мл); и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над  $MgSO_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение 13 (193 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=537$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение T5: Смесь соединения 13 (181 мг, 0,305 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (48 мг, 0,168 ммоль) обрабатывали с помощью DMF (1,5 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли пиридин (99 мкл, 1,22 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (2×15 мл), водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах) и получали соединение T5 (148 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=535$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98-2,12 (m, 16H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Соединение T6: Соединение T5 (138 мг, 0,234 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,90 мл, 11,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×15 мл) и EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали и получали неочищенное соединение T6 (117 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенное соединение T6 (39 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах и затем 0-30% [1% Et<sub>3</sub>N в MeOH] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали T6 (34 мг, 89% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=491$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,99 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,70 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,05-1,88 (m, 16H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Соединение T7: К раствору неочищенного соединения T6 (39 мг, 0,079 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 мл) при 0°C последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (22 мкл, 0,16 ммоль) и уксусный ангидрид (11 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл); и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали частично очищенный продукт, который повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% ацетона в гексанах) и получали соединение T7 (31 мг,

74% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,61 (d,  $J=13,8$  Hz, 1H), 3,44 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 3,26 (d,  $J=13,8$  Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98-1,92 (m, 14H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Соединение Т8: К раствору неочищенного соединения СС2 (43 мг, 0,090 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (25 мкл, 0,18 ммоль) и *N*-метилкарбамоилхлорид (13 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл); и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-90% ацетона в гексанах) и получали соединение Т8 (35 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=534$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,34 (t,  $J=6,5$  Hz, 1H), 4,19 (q,  $J=5,2$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J=13,8, 7,3$  Hz, 1H), 3,22 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,11 (dd,  $J=13,8, 5,6$  Hz, 1H), 2,78 (d,  $J=4,9$  Hz, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (td,  $J=13,3, 4,5$  Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98-1,89 (m, 14H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение Т9: К раствору неочищенного соединения Т6 (39 мг, 0,079 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (22 мкл, 0,16 ммоль) и суспензию *N*-метилкарбамоилхлорида (11 мг, 0,12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл); и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали частично очищенный продукт, который повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% ацетона в гексанах) и получали соединение Т9 (19 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=548$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,36 (q,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,68 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 3,34 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 3,12 (d,  $J=14,4$  Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (d,  $J=4,6$  Hz, 3H), 2,20-2,32 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,02-1,88 (m, 14H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Соединение 14: Смесь соединения 10 (500 мг, 1,05 ммоль) и трет-бутил-3-аминопропаноатгидрохлорида (380 мг, 2,09 ммоль) в THF (10,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,29 мл, 2,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч.  $\text{NaBH}_4$  (80 мг, 2,11 ммоль) и добавляли  $\text{EtOH}$  (10,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество  $\text{NaBH}_4$  (10 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Смесь обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл)

и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и рассолом (25 мл). Промывочные воды экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 14 (525 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=607 (M+1).

Соединение 15: Соединение 14 (525 мг, 0,87 ммоль) обрабатывали с помощью HCl (4,0 M в 1,4-диоксане, 2,16 мл, 8,65 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч и затем концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (10 мл и затем 20 мл) и концентрировали. Остаток сушили в вакууме и получали соединение 15 (431 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=551 (M+1 свободного амина).

Соединение 16: Соединение 15 (50 мг, 0,085 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,7 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (35 мкл, 0,26 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (12 мкл, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (10 мл); сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 16 (31 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=533 (M+1).

Соединение 17: Соединение 16 (57 мг, 0,11 ммоль) смешивали с MeOH (1,5 мл) при комнатной температуре. Метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 49 мкл, 0,21 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт объединяли с продуктом, полученным из соединения 16 (12 мг, 0,023 ммоль) по той же методике, и получали соединение 17 (65 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества. Соединение 17 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=533 (M+1).

Соединение T10: Соединение 17 (65 мг, 0,12 ммоль) растворяли в DMF (0,6 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Пиридин (39 мкл, 0,49 ммоль) добавляли. Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% ацетона в гексанах) и получали соединение T10 (50 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=531

(M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,44 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,11 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,00 (t,  $J=4,2$  Hz, 2H), 2,96 (d,  $J=14,6$  Hz, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02-1,93 (m, 14H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 18: К суспензии метил-4-аминобутаноатгидрохлорида (64 мг, 0,42 ммоль) в THF (1 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (58 мкл, 0,42 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин раствор соединения 10 (100 мг, 0,21 ммоль) в THF (1 мл) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч; обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (177 мг, 0,84 ммоль); и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч. MeOH (2 мл) и борогидрид натрия (18 мг, 0,48 ммоль) последовательно добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 18 (120 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=579$  (M+1).

Соединение 19: Смесь соединения 18 (120 мг, 0,19 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе при  $140^\circ\text{C}$  до полного израсходования соединения 18 (2-3 ч). Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 19 (85 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1).

Соединение 20: Раствор соединения 19 (83 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и THF (0,5 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 52 мкл, 0,23 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали 10% водным раствором  $\text{NaN}_2\text{PO}_4$  (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 20 (80 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=547$  (M+1).

Соединение T11: Соединение 20 (80 мг, 0,15 ммоль) в DMF (0,4 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,080 ммоль) в DMF (0,4 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли пиридин (47 мкл, 0,59 ммоль). Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры; разбавляли с помощью EtOAc (25 мл); и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл) и водой ( $2 \times 15$  мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T11 (56 мг, 70% выход) в виде белого вспененного вещества.  $m/z=545$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,42-3,62 (m, 3H), 3,36 (d,  $J=4,6$  Hz,

1H), 3,05 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 2,37 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97-1,91 (m, 14H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Соединение 21: Соединение 10 (300 мг, 0,628 ммоль) растворяли в безводном THF (8 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. К этому раствору добавляли этаноламин (0,19 мл, 3,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли ледяную уксусную кислоту (0,18 мл, 3,14 ммоль). После перемешивания смеси в течение 5 мин добавляли раствор цианоборогидрида натрия (197 мг, 3,14 ммоль) в MeOH (8 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 2 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 15% MeOH в EtOAc) и получали соединение 21 (207 мг, 63% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=523$  (M+1).

Соединение 22: Раствор соединения 21 (207 мг, 0,395 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (95 мг, 0,435 ммоль) и триэтиламино (0,11 мл, 0,790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Смесь промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 50% EtOAc в гексанах) и получали соединение 22 (193 мг, 78% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=623$  (M+1).

Соединение 23: Раствор соединения 22 (193 мг, 0,309 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (86 мг, 0,619 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 23 (142 мг, 74% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=567$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение 24: Раствор соединения 23 (142 мг, 0,228 ммоль) в безводном DMF (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (36 мг, 0,125 ммоль) в безводном DMF (0,50 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем обрабатывали безводным пиридином (0,18 мл, 2,23 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным

раствором NaCl; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 24 (100 мг, 71% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=621$  (M+1).

Соединение T12: Раствор соединения 24 (73 мг, 0,117 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл, 13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Раствор разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 30% MeOH в EtOAc). Продукт собирали; растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; и фильтровали для удаления силикагеля. Фильтрат концентрировали и получали соединение T12 (24 мг, 39% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=521$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,64-3,73 (m, 2H), 2,78-2,99 (m, 4H), 2,55 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,06-1,92 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение T13: Раствор соединения T12 (42 мг, 0,081 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) обрабатывали 1,1'-карбонилдиимидазолом (13 мг, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч и затем разбавляли с помощью 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 с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 70% EtOAc в гексанах) и получали соединение T13 (19 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 3,75 (td,  $J=8,4, 5,9$  Hz, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,19 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,92 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (td,  $J=14,2, 4,6$  Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99-1,82 (m, 13H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 26: К раствору соединения 10 (500 мг, 1,05 ммоль) в безводном THF (15 мл) добавляли трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамат 25 (838 мг, 5,23 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,30 мл, 5,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 5 мин и затем добавляли раствор цианоборогидрида натрия (329 мг, 5,24 ммоль) в MeOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч и затем подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение 26 (611 мг, 94% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=622$  (M+1).

Соединение 27: Раствор соединения 26 (374 мг, 0,601 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл)

обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл, 26,0 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч, реакцию смесь концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и получали соединение 27 в виде прозрачного стеклообразного вещества.  $m/z=522$  ( $M$  свободного амина +1).

Соединение 28: К смеси соединения 27 (все с последней стадии) в 1,4-диоксане (10 мл) последовательно добавляли основание Хюнига (0,31 мл, 1,78 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (107 мг, 0,661 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaCl. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 3% MeOH в EtOAc) и получали соединение 28 (90 мг, 27% выход из 26) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=548$  ( $M+1$ ).

Соединение 29: Раствор соединения 28 (90 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (45 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 21 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Органический слой отделяли; промывали насыщенным водным раствором NaCl; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 5% MeOH в EtOAc) и получали соединение 29 (69 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=548$  ( $M+1$ ).

Соединение T14: Раствор соединения 29 (69 мг, 0,13 ммоль) в безводном DMF (3 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (19 мг, 0,066 ммоль) в безводном DMF (0,50 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли безводный пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. При охлаждении смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение T14 (44 мг, 64% выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=546$  ( $M+1$ ); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,60 (q,  $J=7,5$  Hz, 1H), 3,51 (q,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,30-3,44 (m, 4H), 2,96 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,19 (dt,  $J=4,5, 13,4$  Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,77-1,91 (m, 14H).

Соединение 31: К раствору соединения 10 (500 мг, 1,05 ммоль) в безводном THF (15 мл) добавляли 1-Вос-1-метилэтилендиамин 30 (911 мг, 5,23 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,30 мл, 5,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 5 мин и затем раствор цианоборогидрида натрия (329 мг, 5,24 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли. Реакционную

смесь перемешивали в течение еще 2 ч и затем подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 70% EtOAc в гексанах) и получали соединение 31 (546 мг, 82% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=636$  ( $M+1$ ).

Соединение 32: Раствор соединения 31 (419 мг, 0,658 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (3 мл, 38,9 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч реакцию смесь концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и затем подвергали распределению между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл). Раствор обрабатывали фосгеном (20% раствор в толуоле, 0,70 мл, 1,32 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и затем промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение 32 (181 мг, 49% выход) в виде белого стеклообразного вещества.  $m/z=562$  ( $M+1$ ).

Соединение 33: Раствор 32 (181 мг, 0,322 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (89 мг, 0,644 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Органический слой отделяли; промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение 33 (134 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=562$  ( $M+1$ ).

Соединение T15: Раствор соединения 33 (129 мг, 0,229 ммоль) в безводном DMF (3 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (36 мг, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,50 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем добавляли безводный пиридин (0,185 мл, 2,29 ммоль). Смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. При охлаждении смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение T15 (115 мг, 90% выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=560$  ( $M+1$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,77 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 2,23-

2,33 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98-1,89 (m, 14H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Соединение 35: К раствору соединения 6 (31 мг, 0,065 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,65 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 мкл, 0,097 ммоль) и соединение 34 (14 мг, 0,079 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин; разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл); и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (10 мл). Промывочные воды объединяли и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, и сушили в вакууме и получали соединение 35 (40 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=613, 615$  ( $M+1$ ).

Соединение 37: К раствору соединения 35 (19,9 мг, 0,0325 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 6,0 мг, 0,15 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч и затем реакцию останавливали 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл); сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали смесь соединения 36 и соединения 37. Смесь растворяли в MeOH (0,5 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 14,9 мкл, 0,065 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию останавливали 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл); сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали соединение 37 (10 мг, 58% выход из соединения 6) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  ( $M+1$ ).

Соединение T16: К раствору соединения 37 (28 мг, 0,053 ммоль) в DMF (0,3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (7,5 мг, 0,026 ммоль) в DMF (0,2 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем обрабатывали пиридином (17 мкл, 0,21 ммоль). Смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 14 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  (25 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл) и водой ( $2 \times 15$  мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали соединение T16 (10 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=531$  ( $M+1$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 6,29 (dd,  $J=16,9, 1,4$  Hz, 1H), 6,11 (dd,  $J=16,9, 10,2$  Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J=10,3, 1,4$  Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 3,74 (dd,  $J=13,7, 7,9$  Hz, 1H), 3,21 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J=13,7, 5,4$  Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02-1,90 (m, 14H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Соединение 38: К смеси параформальдегида (47 мг, 1,57 ммоль), карбоната аммония (73 мг, 0,75 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (132 мг, 0,63 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли соединение 6 (100 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч и обрабатывали дополнительным количеством параформальдегида (47 мг, 1,57 ммоль), карбоната аммония (73 мг, 0,75 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (132 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; и затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-10% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] и получали соединение 38 (99 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=530 (M+1).

Соединение 39: Соединение 38 (99 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 86 мкл, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-10% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] и получали соединение 39 (72 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=530 (M+1).

Соединение T17 и T17·HCl: Соединение 39 (72 мг, 0,14 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (21 мг, 0,075 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (33 мкл, 0,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение T17 (26 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=528 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (t, J=1,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J=1,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,15 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J=4,7 Hz, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01-1,97 (m, 15H), 0,87 (s, 6H). Соединение T17 (10 мг, 0,019 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 9 мкл, 0,036 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут при комнатной температуре. Раствор концентрировали и сушили в вакууме и получали соединение T17·HCl (10 мг, 94% выход). m/z=528 (M свободного основания+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,61 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J=14,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J=4,6 Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,94-2,13 (m, 15H), 0,88 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 40: Соединение 6 (74 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (2 мл). При комнатной температуре добавляли триметилортоформиат (0,19 мл, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли азид натрия (150 мг, 2,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (30 мл) и реакционную смесь промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 40 (62 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532$  (M+1).

Соединение 41: Соединение 40 (77 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 66 мкл, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2,5 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 41 (55 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532$  (M+1).

Соединение T18: Соединение 41 (55 мг, 0,10 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (16 мг, 0,057 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (25 мкл, 0,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение T18 (21 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=530$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,79 (d,  $J=14,1$  Hz, 1H), 4,09 (d,  $J=14,0$  Hz, 1H), 3,12 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20 (td,  $J=13,6, 4,3$  Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90-1,95 (m, 14H), 0,89 (s, 3H).

Соединение 43: Раствор соединения 6 (1,0 г, 2,09 ммоль) в EtOH (40 мл) обрабатывали основанием Хюнига (2,07 мл, 11,88 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем по каплям обрабатывали раствором соединения 42 (880 мг, 3,13 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) в течение 10 мин. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором NaCl. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью

50-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 43 (915 мг, 82% выход) в виде красновато-коричневого стеклообразного вещества.  $m/z=531$  (M+1).

Соединение 44: Раствор соединения 43 (4,52 г, 8,52 ммоль) в MeOH (50 мл) обрабатывали метоксидом натрия (5,4 М раствор в MeOH, 3,41 мл, 18,41 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 30-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 44 (3,59 г, 79% выход) в виде оранжевого твердого вещества.  $m/z=531$  (M+1).

Соединение T19: Раствор соединения 44 (3,59 г, 6,76 ммоль) в безводном DMF (35 мл) порциями обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (966 мг, 3,38 ммоль) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем обрабатывали безводным пиридином (1,64 мл, 20,28 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc (200 мл) и воды (200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение нескольких минут. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием; последовательно промывали водой, EtOAc и MeOH; и сушили в вакууме при 25°C и получали соединение T19 (3,30 г, 92% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=529$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,71 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J=1,0$  Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,76 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 4,05 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96-1,92 (m, 14H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 45: Соединение 10 (1 г, 2 ммоль) и трет-бутилкарбазат (0,4 г, 3 ммоль) объединяли и растворяли в THF (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры THF удаляли с помощью роторного испарителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 45 (1,18 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=536$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение 46: Соединение 45 (5,8 г, 9,8 ммоль) растворяли в THF (40 мл). Цианоборогидрид натрия (1,8 г, 29 ммоль) и уксусную кислоту (0,56 мл, 9,8 ммоль) последовательно добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 46 (4,9 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=538$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

Соединение 47: Соединение 46 (5 г, 8,4 ммоль) растворяли в THF (250 мл) и добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 30 мл, 120 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Осадки собирали фильтрованием и промывали холодным THF (50 мл) и получали соединение 47 (3,3 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=494$  (M+1 свободного основания).

Соединение 48: Соединение 47 (150 мг, 0,28 ммоль) растворяли в EtOH (9 мл). Последовательно добавляли 1,1,3,3-тетраметоксипропан (52 мкл, 0,31 ммоль) и 12 н. водный раствор HCl (71 мкл, 0,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч и затем добавляли дополнительное количество 1,1,3,3-тетраметоксипропана (52 мкл, 0,31 ммоль) и 12 н. водного раствора HCl (71 мкл, 0,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение еще 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (30 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 48 (94 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=530$  (M+1).

Соединение 49: Соединение 48 (94 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 81 мкл, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1,5 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт 49 (90 мг), который использовали на следующей стадии без очистки.  $m/z=530$  (M+1).

Соединение T20: Неочищенное соединение 49 (90 мг, 0,17 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (24 мг, 0,085 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (41 мкл, 0,51 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T20 (60 мг, 64% выход из соединения 48) в виде белого твердого вещества.  $m/z=528$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=2,0$  Hz, 1H), 6,25 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,35 (d,  $J=14,0$  Hz, 1H), 3,95 (d,  $J=14,0$  Hz, 1H), 3,25 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,20 (dt,  $J=4,0, 14,0$  Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98-1,94 (m, 14H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Соединение 50: Соединение 47 (33 мг, 0,062 ммоль) и 1,3,5-триазин (30 мг, 0,37

ммоля) объединяли и растворяли в муравьиной кислоте (0,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали водой (2×15 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение 50 (21 мг, 64% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=531 (M+1).

Соединение 51: Соединение 50 (122 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 105 мкл, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1,5 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали неочищенное соединение 51 (115 мг), которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z=531 (M+1).

Соединение T21: Неочищенное соединение 51 (115 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли пиридин (53 мкл, 0,65 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывали водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение T21 (80 мг, 66% выход из соединения 50) в виде белого твердого вещества. m/z=529 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,37 (d, J=14,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,20 (d, J=4,7 Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (td, J=13,6, 4,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99-1,96 (m, 14H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Соединение 52: Соединение 47 (108 мг, 0,20 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл). Добавляли ацетилацетон (23 мкл, 0,22 ммоль) и 12 н. водный раствор HCl (51 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл). Объединенные водный экстракты повторно экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 52 (99 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=558 (M+1).

Соединение 53: Соединение 52 (117 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (3 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 96 мкл, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до

0°C реакцию смесь обрабатывали 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (4 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 53 (98 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=558$  (M+1).

Соединение T22: Соединение 53 (56 мг, 0,10 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл). Добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (27 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до 0°C реакцию смесь обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 60% EtOAc в гексанах) и получали соединение T22 (14 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=556$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,05 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 3,78 (d,  $J=14,0$  Hz, 1H), 3,22 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,49 (dt,  $J=13,4, 4,3$  Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98-1,92 (m, 13H), 0,87 (m, 1H), 0,85 (s, 6H).

Соединение 54: К раствору соединения 10 (0,40 г, 0,84 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (0,42 г, 4,24 ммоль). После перемешивания раствора при комнатной температуре в течение ночи добавляли уксусную кислоту (0,25 г, 4,16 ммоль). Раствор перемешивали в течение еще 10 мин и затем обрабатывали раствором цианоборогидрида натрия (0,26 г, 4,14 ммоль) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (25 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали соединение 54 (0,24 г, 51% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=561$  (M+1).

Соединение 55: К смеси соединения 54 (0,24 г, 0,43 ммоль) с MeOH (15 мл) добавляли карбонат калия (0,24 г, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 55 (0,24 г, количественный выход) в виде бежевого твердого вещества.  $m/z=561$  (M+1).

Соединение T23: Соединение 55 (0,24 г, 0,44 ммоль) в DMF (9 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (62 мг, 0,22 ммоль) в DMF (1 мл).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли пиридин (400 мкл, 4,95 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. DMF удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc) и получали частично очищенное соединение T23, которое повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение T23 (20 мг, 8% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=559$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,72 (s, 4H), 3,40 (s, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,76-1,83 (m, 15H).

Соединение 58: Дифенилфосфоразид (13,8 мл, 64,0 ммоль) при 0°C добавляли к раствору соединения 56 (20,03 г, 42,74 ммоль) и триэтиламина (18,0 мл, 130 ммоль) в толуоле (425 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, концентрировали с получением густого масла, сразу загружали в силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью от 0 до 20% EtOAc в гексанах) и получали смесь соединений 57 и 58 в виде белого твердого вещества, которое кратковременно сушили и использовали без дополнительной очистки.

Смесь соединений 57 и 58 (все получены выше,  $\leq 42,74$  ммоль) растворяли в толуоле (280 мл) и нагревали при 80°C в течение 3 ч, затем сушили и получали соединение 58 (17,52 г, 88% выход из 56) в виде белого твердого вещества.  $m/z=466$  (M+1).

Соединение 59: Хлористоводородную кислоту (12 н. водный раствор, 90 мл, 1,08 моля) при комнатной температуре добавляли к раствору соединения 58 (17,52 г, 37,62 ммоль) в MeCN (400 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали примерно до 150 мл, подщелачивали с помощью NaOH (4 М водный раствор, ~300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл, затем 2×200 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали и получали соединение 59 (15,68 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=440$  (M+1).

Соединение 60: 4-Хлорбутаноилхлорид (0,77 мл, 6,9 ммоль) при комнатной температуре добавляли к раствору соединения 59 (1,001 г, 2,277 ммоль) и триэтиламина (3,2 мл, 23 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (23 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали с помощью HCl (1М водный раствор, 2×50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью от 0 до 100% EtOAc в гексанах) в соединение 60 (1,182 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=544$ .

Соединение 61: Гидрид натрия (60% мас./мас. в минеральном масле, 275 мг, 6,9

ммоля) при 0°C добавляли к раствору соединения 60 (1,182 г, 2,172 ммоля) в DMF (44 мл). Через 2,5 ч реакцию останавливали путем осторожного добавления HCl (1M водный раствор, 50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (2×30 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с гептаном (2×50 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью от 0 до 100% EtOAc в гексанах) и получали частично очищенное соединение 61 (468 мг, чистота ~70%) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Соединение 63: Метоксид натрия (30% мас./мас. в MeOH, 5 мл) при комнатной температуре добавляли к раствору неочищенного соединения 61 (468 мг, чистота ~70%) в этилформиате (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью HCl (1M водный раствор, 50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл, затем 50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали и получали соединение 62, которое использовали без дополнительной очистки.

Раствор соединения 62 (все получены выше) и гидроксиламингидрохлорид (85,2 мг, 1,23 ммоля) в смеси этанола (20 мл) и воды (3 мл) при перемешивании нагревали при 55°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали примерно до 5 мл, разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали с помощью HCl (1M водный раствор, 25 мл) и рассолом (25 мл). Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью от 0 до 100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 63 (251,4 мг, 22% из соединения 60) в виде белого твердого вещества. m/z=533 (M+1).

Соединение 64: Смесь соединения 63 (251,4 мг, 0,472 ммоля) и карбоната калия (978 мг, 7,1 ммоля) в метаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали примерно до 5 мл, разбавляли с помощью HCl (1M водный раствор, 50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали и получали неочищенное соединение 64 (253 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Соединение T24: 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (68,7 мг, 0,24 ммоля) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли к раствору соединения 64 (все получены выше, ≤0,472 ммоля) в DMF (6 мл) и остаток смывали в реакционную смесь с помощью DMF (2 мл). Через 5 мин баню со льдом удаляли и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 3 ч добавляли пиридин (0,19 мл, 2,4 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли с помощью HCl (1M водный раствор, 50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл, затем 2×25 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с гептаном (25 мл).

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью от 0 до 100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T24 (53,6 мг, 21% выход из соединения 63) в виде белого твердого вещества.  $m/z=531$  (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,42 (dt,  $J=9,7, 7,5$  Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,80 (d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95-2,02 (m, 18H), 0,90 (s, 3H).

Соединение 65: N,N-Диизопропилэтиламин (0,39 мл, 2,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 10 (285 мг, 0,45 ммоль) и азетидингидрохлорида (210 мг, 2,2 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч, затем по каплям добавляли раствор цианоборогидрида натрия (0,14 г, 2,2 ммоль) в MeOH (6 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)] и получали соединение 65, соль трифторуксусной кислоты. Соединение подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 40$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 65 (72 мг, 31% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=519,3$  (M+1).

Соединение 66: Метоксид натрия (0,5 M в MeOH, 2,29 мл, 1,14 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 65 (220 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (5,4 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл); нейтрализовывали до pH 7-8 водным раствором HCl; и затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали соединение 66 (215 мг, 98% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=519,3$  (M+1).

T25: Дисперсию соединения 65 (200 мг, 0,39 ммоль) в толуоле (5,0 мл) продували аргоном при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли DDQ (96,3 мг, 0,42 ммоль). Смесь нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 40 мин в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-65% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали соединение T25, соль трифторуксусной кислоты. Соединение подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и 13% водным раствором NaCl (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали соединение T25 (52 мг, 26% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=517,4$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,22-3,14 (m, 4H), 2,84 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 2,39 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,95 (p, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,90-0,94 (m, 15H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Соединение 67: Смесь соединения 10 (0,28 г, 0,59 ммоль), 3-фторазетидингидрохлорида (0,24 г, 2,2 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,38 мл, 2,2 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли уксусную кислоту (0,12 мл, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. По каплям добавляли раствор цианоборогидрида натрия (0,14 г, 2,2 ммоль) в метаноле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)]. Очищенные фракции объединяли; подщелачивали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл); и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали соединение 67 (0,19 г, 61% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=535,3$  (M+1);

Соединение 68: Метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,21 мл, 0,92 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 67 (0,183 г, 0,34 ммоль) в MeOH (4,2 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь нагревали при 55°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и затем нейтрализовывали до pH 7 1 н. водным раствором HCl. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали соединение 68 (165 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=537,4$  (M+1).

T26: Смесь соединения 68 (79 мг, 0,15 ммоль) и DDQ (36,8 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (4×1 мл) и рассолом (1 мл); сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)] и получали T26 (13 мг, 14% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=535,3$  ( $M+1$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,39 (dt,  $J=56,8$ , 5,4 Hz, 1H), 5,15-4,79 (m, 2H), 4,22-3,85 (m, 2H), 3,61 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H), 2,94 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 2,78 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,20-1,15 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Соединение 69: Смесь соединения 10 (0,30 г, 0,63 ммоль), 3,3-дифторазетидингидрохлорида (0,30 г, 2,4 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (0,41 мл, 2,4 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. По каплям добавляли раствор цианоборогидрида натрия (0,15 г, 2,4 ммоль) в MeOH (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)]. Очищенные фракции объединяли; подщелачивали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл); и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 40$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 69 (0,165 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=555,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 70: Метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,17 мл, 0,75 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 69 (0,153 г, 0,28 ммоль) в MeOH (3,4 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь нагревали до  $55^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (6 мл) и затем нейтрализовывали до pH 7-8 водным раствором HCl. Происходило осаждение. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали соединение 70 (0,144 г, 94% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=555,4$  ( $M+1$ ).

T27: Смесь соединения 70 (135 мг, 0,24 ммоль) и DDQ (60,8 г, 0,27 ммоль) в толуоле (3,2 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 1$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $4 \times 1$  мл) и рассолом (1 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%

CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)]. Очищенные фракции объединяли и подвергали распределению между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали соединение T27 (50 мг, 37% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=553,3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,66 (td, *J*=12,4, 2,8 Hz, 4H), 2,82 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J*=13,3, 13,3 Hz, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,90-0,95 (m, 15H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Соединение 71: К смеси соединения 10 (538,0 мг, 1,126 ммоль), азетидин-3-олгидрохлорида (616,9 мг, 5,631 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,981 мл, 5,631 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,320 мл, 5,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор цианоборогидрида натрия (372,5 мг, 5,631 ммоль) в метаноле (10 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение 4 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали соединение 71 (242 мг, 40% выход) в виде твердого вещества. *m/z*=535,4 (M+1).

Соединение 72: Метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,152 мл, 0,67 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения 71 (132 мг, 0,247 ммоль) в MeOH (3,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь нагревали при 55°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (4 мл) и нейтрализовывали до pH 7-8 водным раствором HCl. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали соединение 72 (0,110 г, 83% выход). *m/z*=535,7 (M+1).

T28: Смесь соединения 72 (80 мг, 0,15 ммоль) и DDQ (37,4 мг, 0,16 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), водой (4×10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали частично очищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, при элюировании с помощью 50% ацетона в гексанах с 1% *N,N*-диизопропилэтиламина) и получали соединение T28 (18 мг, 22% выход). *m/z*=533,3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,42 (p,  $J=5,8$  Hz, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,50 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H), 2,35 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,85-1,00 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

T29: Диметилсульфоксид (32 мкл, 0,45 ммоль) медленно добавляли к раствору оксалилхлорида (19 мкл, 0,22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 5 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . Затем по каплям добавляли раствор соединения T28 (50 мг, 0,094 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение еще 15 мин. По каплям добавляли триэтиламин (131 мкл, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем ей давали медленно нагреться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и рассолом (30 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T29 (34 мг, 68% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=531,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,18 (s, 4H), 2,92 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,85 (d,  $J=13,0$  Hz, 1H), 2,66 (d,  $J=13,0$  Hz, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,92-1,07 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 74: К раствору соединения 59 (2,0 г, 4,5 ммоль) в этилформиате (10 мл, 120 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 10,4 мл, 45,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли трет-бутилметилловым эфиром (20 мл) и промывали водным раствором HCl (2,0 M, 25,0 мл). Водную фазу отделяли; нейтрализовывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл); и затем экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (2,2 г) растворяли в смеси этанола (40 мл) и воды (4 мл) при комнатной температуре и обрабатывали гидроксилламингидрохлоридом (0,49 г, 7,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали и получали смесь соединения 73 и 74 (2,3 г).

К раствору указанной выше смеси соединения 73 и 74 (2,3 г) в метаноле (30 мл) добавляли HCl (12 M в воде, 3,3 мл, 39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 7 ч и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь по каплям обрабатывали водным раствором  $\text{KHCO}_3$  (2,0 M, 30,0 мл, 60,0 ммоль) и разбавляли водой (30 мл). После перемешивания смеси в течение 30 мин осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и

сушили в вакууме и получали соединение 74 (2,09 г, 99% выход в пересчете на соединение 59) в виде белого твердого вещества.  $m/z=465,4$  ( $M+1$ ).

Соединение 75: При интенсивном перемешивании к дисперсии соединения 74 (142 мг, 0,31 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$  добавляли раствор N-Вос-2-аминоацетальдегида (99,4 мг, 0,62 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл). Смесь перемешивали при  $65^\circ C$  в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (130 мг, 0,611 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем нагревали при  $65^\circ C$  в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 72 ч. Смесь подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм  $100\text{\AA}$ , колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07%  $CF_3CO_2H$  в ацетонитриле) в (0,1%  $CF_3CO_2H$  в воде)] и получали частично очищенное соединение 75 (70 мг, 32% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=608,4$  ( $M+1$ ).

Соединение 76: К раствору соединения 75 (79,4 мг, 0,11 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3,0 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм  $100\text{\AA}$ , колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-70% (0,07%  $CF_3CO_2H$  в ацетонитриле) в (0,1%  $CF_3CO_2H$  в воде)] и получали соединение 76 (33 мг, 41% выход).  $m/z=508,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 77: К раствору соединения 76 (38,0 мг, 0,052 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (4,0 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (45,0 мкл, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем по каплям добавляли фосген (1,4 М в толуоле, 44,2 мкл, 0,062 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм  $100\text{\AA}$ , колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (0,07%  $CF_3CO_2H$  в ацетонитриле) в (0,1%  $CF_3CO_2H$  в воде)] и получали соединение 77 (26 мг, 94% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=534,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 78: Дисперсию соединения 77 (55,0 мг, 0,103 ммоль) и карбоната калия (57,0 мг, 0,412 ммоль) в метаноле (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл); нейтрализовывали до pH 7 водным раствором HCl (2 М, 0,40 мл); и затем подвергали распределению между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и

концентрировали и получали соединение 78 (50 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=534,3$  ( $M+1$ ).

T30: К раствору соединения 78 (50,0 мг, 0,094 ммоль) в DMF (3,0 мл) при 0°C одной порцией добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (13,7 мг, 0,048 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали 0°C в течение 30 мин. Добавляли пиридин (30,3 мкл, 0,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 135 мин и затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл); перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре; и затем подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали частично очищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)]. Полученный неочищенный продукт повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% этанол в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение T30 (7,8 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532,3$  ( $M+1$ ); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,22 (bs, 1H), 3,22-3,51 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,06-1,99 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Соединение 79: К раствору соединения 74 (200,0 мг, 0,43 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (6,0 мл) при комнатной температуре добавляли раствор трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамата (152 мг, 0,879 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 65°C в течение 5,5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (182 мг, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем подвергали распределению между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)]. Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и рассолом (40 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали соединение 79 (195 мг, 73% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=622,4$  ( $M+1$ ).

Соединение 80: К раствору соединения 79 (170,0 мг, 0,27 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) при

комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-75% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали соединение 80 (125 мг, 61% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=522,4$  (M+1).

Соединение 81: К раствору соединения 80 (120,0 мг, 0,16 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (139 мкл, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. По каплям добавляли фосген (1,40 М в толуоле, 137 мкл, 0,19 ммоль). Эту полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали соединение 81 (78 мг, 89% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=548,3$  (M+1).

Соединение 82: Смесь соединения 81 (130,0 мг, 0,24 ммоль) и карбонат калия (130,3 мг, 0,94 ммоль) в метаноле (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали до pH 7 2 М водным раствором HCl и затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали соединение 82 (102 мг, 78% выход).  $m/z=548,3$  (M+1).

T31: К раствору соединения 82 (102,0 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3,6 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (27,2 мг, 0,095 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем добавляли пиридин (60,2 мкл, 0,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин; охлаждали до комнатной температуры; разбавляли водой (40 мл); и перемешивали в течение 30 мин. Смесь подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали очищенное соединение T31 (15 мг, 15% выход). Частично очищенное соединение T31 повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 30-100% EtOAc в гексанах) и получали вторую порцию соединения T31 (13 мг, 13% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=546,3$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,36-3,24 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 3,00 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,00-1,00 (m, 16H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Соединение 84: Раствор соединения 74 (111,3 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) продували аргоном при 0°C. Раствор соединения 83 (63 мг, 0,22 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл)

продували аргоном при 0°C и добавляли к указанному выше раствору по каплям в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин и затем сразу загружали в колонку с силикагелем при элюировании с помощью EtOAc в гексанах и получали соединение 84 (64 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=580,4$  (M+1).

Соединение 85: К раствору соединения 84 (64 мг, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при 0°C одной порцией добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,55 мл, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин; при комнатной температуре в течение 1 ч; и при 60°C в течение 40 мин. LCMS указывала на неполное удаление защитной группы Boc. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,5 мл, 6,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали и получали неочищенную соль гидразина и трифторуксусной кислоты. Соединение растворяли в этаноле (4 мл). Раствор 1,1,3,3-тетраметоксипропана (21,8 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (0,5 мл) и каталитическое количество HCl (12 M в воде, 1 каплю) последовательно добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч; при комнатной температуре в течение ночи; и затем концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу отделяли и промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью EtOAc в гексанах) и получали соединение 85 (34 мг, 60% выход) в виде твердого вещества кремового цвета.  $m/z=516,2$  (M+1).

Соединение 86: Карбонат калия (29 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору соединения 85 (34 мг, 0,066 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл). Органическую фазу отделяли; промывали рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали в вакууме и получали соединение 86 (30 мг, 88% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

T32: 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин (9,8 мг, 0,034 ммоль) добавляли к раствору соединения 86 (34 мг, 0,066 ммоль) в DMF (0,3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли пиридин (22 мкл, 0,27 ммоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 60°C в герметизированной пробирке в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и с помощью EtOAc (2 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и 1 н. водным раствором HCl (10 мл). Органический экстракт отделяли; промывали водой (3×10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, при элюировании с помощью 40% EtOAc в гексанах) и получали соединение T32 (14 мг, 41%

выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=514,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,59 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 6,30 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,02 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91-0,87 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Соединение 87: Трифторуксусную кислоту (0,6 мл, 8 ммоль) добавляли к раствору соединения 84 (0,080 г, 0,14 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме и получали неочищенную соль гидразина и трифторуксусной кислоты. Последовательно добавляли муравьиную кислоту (1 мл, 30 ммоль) и 1,3,5-триазин (67 мг, 0,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой ( $2 \times 10$  мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 87 (42 мг, 59% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=517,3$  (M+1).

Соединение 88: Карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору соединения 87 (0,035 г, 0,068 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и затем подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл). Органический экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали соединение 88 (30 мг; 86% выход) в виде белого твердого вещества.

T33: 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин (8,6 мг, 0,030 ммоль) добавляли к раствору соединения 88 (30 мг, 0,058 ммоль) в DMF (0,3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Добавляли следовое количество 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и смесь перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования соединения 88 (~1 ч). Затем добавляли пиридин (19 мкл, 0,24 ммоль). Смесь продували азотом и перемешивали в герметизированной пробирке при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч; и при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и с помощью EtOAc (2 мл); перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин; и затем подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и 1 н. водным раствором HCl (10 мл). Органический экстракт промывали водой ( $3 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T33 (26 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z$  515,3 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,89 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,41 (td,  $J=14,2, 13,7, 4,3$  Hz, 1H), 2,14 (d,  $J=15,0$  Hz, 1H), 1,93 (td,  $J=13,5, 5,5$  Hz, 1H), 1,86-1,00 (m, 12H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Соединение 89: Раствор соединения 59 (436 мг, 0,99 ммоль) и триэтиламина (0,55 мл, 3,97 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали 2-хлорэтилхлорформиатом (307 мкл, 2,97 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  раствор (5 мл). Смесь подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 40$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 89 (316 мг, 58% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=546$  (M+1).

Соединение 90: Соединение 89 (167 мг, 0,306 ммоль) в безводном THF (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям обрабатывали трет-бутоксидом калия (1M раствор в THF, 0,37 мл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  раствор (5 мл). Смесь подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и 13% водным раствором NaCl (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)] и получали соединение 90 (125 мг, 80% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=510$  (M+1).

Соединение 91: Соединение 90 (120 мг, 0,235 ммоль) в этилформиате (0,6 мл, 7,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 0,54 мл, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования соединения 90 (~ 30 мин). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), охлаждали при  $0^\circ\text{C}$  и нейтрализовывали 12 M водным раствором HCl. Смесь подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 91 (123 мг, 97% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=538$  (M+1).

Соединение 92: Соединение 91 (123 мг, 0,23 ммоль) и  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (23,8 мг, 0,343 ммоль) растворяли в этаноле (4 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 90 мин; охлаждали до rt; и подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  раствором (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 92 (120 мг, 98% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=535$  (M+1).

Соединение 93: Соединение 92 (126 мг, 0,236 ммоль) в MeOH (4 мл) обрабатывали с помощью  $K_2CO_3$  (130 мг, 0,943 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч и затем нагревали при 50°C до полного израсходования соединения 92. Смесь охлаждали до rt; нейтрализовывали 2 М водным раствором HCl до pH 7; и затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и  $H_2O$  (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 93 (112 мг, 89% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=535$  (M+1).

T34: Соединение 93 (112 мг, 0,209 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (30,5 мг, 0,107 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляли пиридин (67,8 мкл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (40 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием; промывали водой (2×15 мл); и сушили в вакууме. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T34 (65 мг, 58% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,29 (td,  $J=8,7, 3,8$  Hz, 1H), 4,15 (q,  $J=8,7$  Hz, 1H), 3,64 (q,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,42 (td,  $J=8,6, 3,8$  Hz, 1H), 2,88 (d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 2,02-1,10 (m, 16H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Соединение 94: Раствор соединения 42 (0,17 г, 0,59 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали с помощью N,N-диизопропилэтиламин (0,47 мл, 2,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали смесью соединения 74 (0,25 г, 0,54 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Последовательно добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,6 ммоль) и соединения 42 (0,5 г, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня; нагревали при 50°C в течение 8 ч; охлаждали до комнатной температуры; и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $NaH_2PO_4$  (25 мл), насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (25 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-80% EtOAc в гексанах) и получали соединение 94 (130 мг, 47% выход) в виде коричневого твердого вещества.  $m/z=517$  (M+1).

Соединение 95: Соединение 94 (130 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали с помощью  $K_2CO_3$  (110 мг, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем нагревали при 40°C в течение 45 мин. После охлаждения до rt смесь подвергали распределению между EtOAc (25

мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  раствором (25 мл). Органический экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 95 (120 мг, 92% выход) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=517$  (M+1).

T35: Соединение 95 (114 мг, 0,221 ммоль) в DMF (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (31 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (70 мкл, 0,86 ммоль). Смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали в герметизированном сосуде при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2,75 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подвергали распределению между EtOAc (22 мл), водой (2 мл) и 1 М водным раствором HCl (10 мл). Органический экстракт промывали водой ( $3 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Полученный продукт содержал небольшое количество DMF. Продукт растворяли в MTBE (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и промывали водой ( $4 \times 20$  мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-85% EtOAc в гексанах) и получали соединение T35 (50 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=515$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,88 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,00-1,15 (m, 13H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Соединение 96: К смеси соединения 59 (100 мг, 0,23 ммоль) и уксусной кислоты (2,7 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  последовательно добавляли триметоксиметан (0,26 мл, 2,3 ммоль) и азид натрия (203 мг, 3,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 25$  мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 25$  мл) и рассолом (25 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 96 (95 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=493$  (M+1).

Соединение 97: К смеси соединения 96 (385 мг, 0,78 ммоль) и этилформиата (2 мл, 25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 1,80 мл, 7,86 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc; охлаждали при  $0^\circ\text{C}$ ; и нейтрализовывали 12 М водным раствором HCl. Смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 97 (510 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=543$  (M+Na).

Соединение 98: Соединение 97 (407 мг, 0,78 ммоль) и гидроксилламингидрохлорид (81,5 мг, 1,17 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 98 (210 мг, 52% из соединения 96) в виде твердого вещества. m/z=518,4 (M+1).

Соединение 99: Соединение 98 (200 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (5 мл) по каплям обрабатывали метоксидом натрия (0,5 М в MeOH, 2,1 мл, 1,05 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем нейтрализовывали 1 М водным раствором HCl до pH 7. Смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и рассолом (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали соединение 99 (194 мг, 97% выход) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=518 (M+1).

T36: К раствору соединения 99 (120 мг, 0,232 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (33,8 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Затем добавляли пиридин (75 мкл, 0,927 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и рассолом (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T36 в виде масла. Масло растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и MeOH, и смесь концентрировали. Почти белое твердое вещество, осадившееся из MeOH, собирали и сушили в вакууме и получали соединение T36 (96 мг, 80% выход). m/z=538 (M+Na). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,77 (d, J=4,7 Hz, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,00-1,02 (m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Соединение 100: К смеси параформальдегида (113 мг, 3,77 ммоль), карбоната аммония (181 мг, 1,88 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (339 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли соединение 74 (125 мг, 0,269 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение выходных дней. Соединение 74 израсходовывалось полностью. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, 0-100% ацетона в гексанах) и получали соединение 100 (32 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=516$  (M+1).

Соединение 101: Соединение 100 (27 мг, 0,052 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали карбонатом калия (31 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Соединение 100 израсходовывалось полностью. Реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Органический экстракт промывали рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 101 (27 мг, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=516$  (M+1).

T37: Соединение 101 (27 мг, 0,052 ммоль) растворяли в толуоле (0,7 мл). Добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (13 мг, 0,058 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; концентрировали; и сушили в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, при элюировании с помощью 50% ацетона в гексанах, содержащих 1% триэтиламина) и получали соединение T37 (12 мг, 45% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=514$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,18 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 1,85-1,00 (m, 14H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Соединение 102: К смеси соединения 59 (100 мг, 0,23 ммоль) и KOH (15 мг, 0,23 ммоль) добавляли этилакрилат (1 мл, 9,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи, затем при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 дней для полного превращения. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $2 \times 20$  мл) и рассолом ( $2 \times 10$  мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-100% (1% триэтиламин в ацетоне) в (1% триэтиламин в гексанах)] и получали соединение 102 (107 мг, 87% выход) в виде смолообразного вещества.  $m/z=540$  (M+1).

Соединение 103: К смеси соединения 102 (107 мг, 0,198 ммоль) и этилформиата (0,432 мл, 5,35 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 0,453 мл, 1,98 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3,5 ч реакционную смесь разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (5 мл) и с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и обрабатывали 2 M водным раствором HCl (1,09 мл) для установления pH ~1. Смесь перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл);

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 103 (смесь с R=метил и этил, 130 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=554$  (R=Me, M+1); 568 (R=Et, M+1).

Соединение 104: Соединение 103 (112 мг, 0,202 ммоль) в этаноле (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл) обрабатывали с помощью  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (21 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органический экстракт промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-60% (1% триэтиламин в ацетоне) в (1% триэтиламин в гексанах)] и получали соединение 104 (смесь с R=метил и этил, 68 мг, 61% из соединения 102) в виде белого твердого вещества.  $m/z=551$  (R=Me, M+1); 565 (R=Et, M+1).

Соединение 105: В соединение 104 (68 мг, 0,12 ммоль) добавляли  $\text{HCl}$  (4 М в 1,4-диоксане, 1 мл, 4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1 каплю воды и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Протекало превращение на 80%. Добавляли  $\text{MeCN}$  (2 мл) и  $\text{HCl}$  (12 М водный раствор, 0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество  $\text{HCl}$  (12 М водный раствор, 2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Соединение 104 израсходовывалось полностью. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и 2 М водный раствор  $\text{KHCO}_3$  и насыщенный водный раствор  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  добавляли для установления pH 6-7. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием; промывали водой ( $2\times 5$  мл); и сушили в высоком вакууме и получали соединение 105 (57 мг, 86% выход).  $m/z=537$  (M+1).

Соединение 106: К раствору соединения 105 (51 мг, 0,095 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 мл) добавляли триэтиламин (40 мкл, 0,28 ммоль). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли оксихлорид фосфора(V) (13 мкл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч и затем добавляли дополнительное количество триэтиламина (40 мкл, 0,28 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (13 мкл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч, и при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-60% (1% триэтиламина в ацетоне) в (1% триэтиламина в гексанах)] и получали соединение 106 (20 мг, 40% выход).  $m/z=519$  (M+1).

Соединение 107: Соединение 106 (27 мг, 0,052 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) обрабатывали

карбонатом калия (31 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Соединение 107 израсходовывалось полностью. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Органический экстракт промывали рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 107 (27 мг, количественный выход) использовали на следующей стадии без очистки.  $m/z=519$  (M+1).

T38: Соединение 107 (27 мг, 0,052 ммоль) в DMF (0,26 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (7,8 мг, 0,027 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (17 мкл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл); промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, при элюировании с помощью 30% ацетона в гексане) и получали соединение T38 (11 мг, 41% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=517$  (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,26 (q,  $J=4,5$  Hz, 1H), 3,04 (q,  $J=4,3$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,81 (t,  $J=4,2$  Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,00-1,10 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Соединение 108: Смесь 1,2-диформилгидразина (44 мг, 0,50 ммоль) и триэтилортоформиата (120 мкл, 0,72 ммоль) в MeOH (0,2 мл) нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли соединение 74 (230 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 1,2-диформилгидразина (52 мг, 0,59 ммоль) и триэтилортоформиата (120 мкл, 0,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь 1,2-диформилгидразина (80 мг, 0,91 ммоль) и триэтилортоформиата (250 мкл, 1,50 ммоль) в MeOH (0,4 мл) нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и затем добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи и затем при  $75^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь 1,2-диформилгидразина (160 мг, 1,82 ммоль) и триэтилортоформиата (600 мкл, 3,60 ммоль) в MeOH (0,3 мл) нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и затем добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Часть твердого вещества осаждалась и его удаляли фильтрованием. Фильтрат подкисляли 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 25$  мл). Органические экстракты промывали 1 н. водным раствором HCl ( $2 \times 10$  мл), водой ( $2 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% ацетона в гексанах) и получали соединение 108 (104 мг, 40% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=517$  (M+1).

Соединение 109: Соединение 108 (100 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали

карбонатом калия (110 мг, 0,77 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 109 (100 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=517$  (M+1).

T39: К раствору соединения 109 (100 мг, 0,19 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (29 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (64 мкл, 0,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (5 мл). Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой ( $3 \times 5$  мл). Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток объединяли с твердым веществом и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 25-100% ацетона в гексанах) и получали соединение T39 (50 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=515$  (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,80 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,00-1,20 (m, 14H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Соединение 111: Смесь соединения 110 (100 мг, 0,205 ммоль) и этиленгликоля (1 мл, 18 ммоль) перемешивали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, при комнатной температуре в течение ночи, при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и при  $130^\circ\text{C}$  в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали до  $50^\circ\text{C}$  и по каплям обрабатывали водой (2 мл). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем охлаждали до комнатной температуры в течение 1 ч. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием; промывали водой ( $3 \times 5$  мл); и сушили в высоком вакууме и получали соединение 111 (100 мг, 89% выход).  $m/z=549$  (M-1).

Соединение 112: К раствору оксалилхлорида (37 мкл, 0,44 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли DMSO (62 мкл, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли раствор соединения 111 (100 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин и затем добавляли триэтиламин (0,253 мл, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 20 мин и затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали рассолом (15 мл). Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали и получали соединение 112 (105 мг, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

T40: Соединение 112 (80 мг, 0,14 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) нагревали при

100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Смесь промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-80% EtOAc в гексанах). Очищенные фракции объединяли, концентрировали и промывали с помощью MeOH и получали соединение T40 (40 мг, 52% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=531$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 6,84 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,90 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,95-1,20 (m, 15H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 0,94 (s, 3H).

Соединение 114: К раствору соединения 74 (250 мг, 0,54 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (79 мг, 0,64 ммоль). Затем добавляли соединение 113 (180 мг, 0,64 ммоль) в MeCN (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 30°C в течение 4,5 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> раствором (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение 114 (220 мг, 83% выход) в виде стеклообразного вещества.  $m/z=491$  (M+1).

Соединение 115a и 115b: К раствору соединения 114 (220 мг, 0,45 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли этилпропионат (68 мкл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 дня и при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в гексанах) и получали соединение 115a (180 мг, 68% выход) и соединение 115b (30 мг, 10% выход). 115a:  $m/z=589$  (M+1); 115b:  $m/z=589$  (M+1).

Соединение 116: К смеси соединения 115a (150 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (1M в H<sub>2</sub>O, 1,3 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида лития (1M в H<sub>2</sub>O, 0,2 мл, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. Затем смесь нейтрализовывали 1 н. водным раствором HCl 1M и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×15 мл) и рассолом (10 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали и получали соединение 116 (130 мг, 91% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=561$  (M+1).

Соединение 117: К раствору соединения 116 (95 мг, 0,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли N, N-карбонилдимидазол (41 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли метиламин (33% в этаноле, 0,5 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и 1 M водным раствором HCl (10

мл). Органический экстракт отделяли; промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% ацетона в гексанах) и получали соединение 117 (59 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=574$  (M+1).

T41: К смеси соединения 117 (70 мг, 0,12 ммоль) с DMF (0,7 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (18 мг, 0,063 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли пиридин (40 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (15 мл), водой ( $2 \times 15$  мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T41 (60 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=572$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,14 (s, широкий, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,02 (d,  $J=5,1$  Hz, 3H), 2,89 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,45 (td,  $J=14,3, 13,7, 4,3$  Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,00-1,17 (m, 13H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Соединение 118: К смеси соединения 114 (180 мг, 0,37 ммоль) с этанолом (0,9 мл) добавляли 2-пропин-1-ол (32 мкл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. Затем дополнительно добавляли 2-пропин-1-ол (150 мкл, 2,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение выходных дней. Реакционную смесь охлаждали; разбавляли с помощью EtOAc (25 мл); и промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 118 (146 мг, 73% выход).  $m/z=547$  (M+1).

Соединение 119: Соединение 118 (146 мг, 0,267 ммоль) в MeOH (5 мл) обрабатывали карбонатом калия (140 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (25 мл). Органический экстракт отделяли; промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 119 (140 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

T42: К смеси соединения 119 (85 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,85 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (23 мг, 0,081 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли пиридин (52 мкл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3,5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (15 мл), водой ( $2 \times 15$  мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T42 (65 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,90 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,91 (td,  $J=13,6, 5,1$  Hz, 1H), 1,85-1,16 (m, 12H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

T43: Соединение T42 (30 мг, 0,055 ммоль) в MeCN (0,5 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (43 мкл, 0,25 ммоль), триэтиламинтригидрофторидом (13 мкл, 0,083 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонилфторидом (20 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Добавляли две капли перфтор-1-бутансульфонилфторида и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение T43 (7,2 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,51 (d,  $J=48,3$  Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,88 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,92 (td,  $J=13,6, 5,1$  Hz, 1H), 1,85-1,16 (m, 12H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Соединение 120: Раствор оксалилхлорида (0,019 мл, 0,22 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Медленно добавляли диметилсульфоксид (0,032 мл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор соединения T42 (51 мг, 0,094 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли триэтиламин (0,130 мл, 0,933 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$  и затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Органический слой отделяли; промывали рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение 120 (58 мг, количественный выход). Соединение 120 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

T44: Трифторид диэтиламиносеры (0,030 мл, 0,23 ммоль) добавляли к раствору соединения 120 (55 мг,  $< 0,10$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч, при  $0^\circ\text{C}$  в течение 4 ч и выдерживали в морозильнике в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение T44 (34 мг, 59% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=565,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,89 (t,  $J=54,8$  Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,86 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,00-1,05 (m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s,

3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Соединение 121: Этанолламин (0,124 мл, 2,05 ммоль) добавляли к смеси соединения 110 (0,20 г, 0,41 ммоль) с THF (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин смесь концентрировали в потоке азота. Остаток подвергали распределению между EtOAc (22 мл) и водой (12 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали с MeOH (15 мл) и концентрировали. Остаток сушили в вакууме и получали соединение 121 (215 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=550,3$  (M+1).

Соединение 122: Раствор оксалилхлорида (0,078 мл, 0,89 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Медленно добавляли диметилсульфоксид (0,13 мл, 1,83 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор соединения 121 (0,212 г, 0,386 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли триэтиламин (0,537 мл, 3,85 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$  и затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Органический слой отделяли; промывали рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) и получали соединение 122 (37 мг, 18% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=548,3$  (M+1).

T45: Уксусную кислоту (1,0 мл, 18 ммоль) добавляли к соединению 122 (37 мг, 0,068 ммоль). Смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в потоке азота и сушили в высоком вакууме в течение 1 ч. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) и получали соединение T45 (16 мг, 45% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $m/z=530,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 6,36 (dd,  $J=2,8, 2,8$  Hz, 1H), 6,32 (dd,  $J=2,8, 2,8$  Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,03 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 2,00-1,14 (m, 15H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Соединение 123: 2,2-Диметокси-N-метилэтанламин (0,131 мл, 1,02 ммоль) добавляли к смеси соединения 110 (100 мг, 0,205 ммоль) с N-метилпирролидином (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч смесь разбавляли водой (~2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием; промывали водой ( $2 \times 10$  мл); и сушили в высоком вакууме в течение ночи и получали соединение 123 (70 мг). Фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический экстракт промывали водой ( $3 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали вторую порцию соединения 123. Эти две порции объединяли и получали соединение 123 (130 мг, количественный выход).  $m/z=608,4$  (M+1).

T46: Воду (0,020 мл, 1,1 ммоль) добавляли к смеси соединения 123 (75 мг, 0,12 ммоль) с уксусной кислотой (1 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) и получали соединение T46 (24 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=544,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,02 (s, 1H), 6,35 (d,  $J=3,1$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,01 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10-2,10 (m, 16H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Соединение 124: Соединение 10 (500,0 мг, 1,047 ммоль) растворяли в безводном THF (10 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. К этому раствору добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-этиламин (917,7 мг, 5,233 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч. Добавляли ледяную уксусную кислоту (314,2 мг, 5,233 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор цианоборогидрида натрия (328,8 мг, 5,233 ммоль) в метаноле (12 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 18 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2,5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение 124 (547,2 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=637,5$  (M+1).

Соединение 125: Раствор 124 (742,0 мг, 1,165 ммоль) в THF (12 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2,5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (381,3 мг, 1,747 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (117,4 мг, 1,398 ммоль). После добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2,5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение 125 (858,8 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=737,8$  (M+1).

Соединение 126: Раствор 125 (451,9 мг, 0,613 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (169,4 мг, 1,226 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Водный слой отделяли и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ ; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2,5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение 126 (287,0 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=737,7$  (M+1).

Соединение 127: Раствор соединения 126 (287,0 мг, 0,389 ммоль) в безводном DMF (12 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (55,6 мг, 0,195 ммоль) в безводном DMF (3,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли безводный пиридин (307,1 мг, 3,882 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. При охлаждении раствор подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 25% EtOAc в гексанах) и получали соединение 127 (128 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=735,7$  (M+1).

Соединение 128: Раствор 127 (115,0 мг, 0,156 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2,5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение 128 (78,2 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=521,6$  (M+1).

T47: Раствор 128 (100,0 мг, 0,192 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2,0 мл) обрабатывали параформальдегидом (6,9 мг, 0,23 ммоль) в герметизируемой пробирке. Пробирку герметизировали, и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через фильтр из спеченного стекла. Осадок на фильтре промывали с помощью THF. Объединенный фильтрат и промывочный раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 2,5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ) и получали соединение T47 (44,0 мг, 43% выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=533,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (td,  $J=10,5, 10,1, 3,6$  Hz, 1H), 3,57 (dt,  $J=11,3, 4,4$  Hz, 1H), 3,32 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J=10,7$  Hz, 1H), 2,74 (td,  $J=12,9, 6,0$  Hz, 1H), 2,54 (ddd,  $J=12,7, 9,8, 5,0$  Hz, 1H), 2,14 (dt,  $J=12,6, 3,5$  Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,97-1,10 (m, 15H), 1,71 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Соединение 130: Соединение 6 (50 мг, 0,10 ммоль) в этаноле (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,63 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при 0°C по каплям добавляли раствор соединения 129<sup>1</sup> (46 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме и остаток переносили в EtOAc (30 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью

0-100%EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и получали соединение 130 (40 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  (M+1)

Соединение 131: Соединение 130 (39 мг, 0,072 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 32 мкл, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 131 (36 мг, 92% выход). Соединение 131 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=545$  (M+1).

T48: Соединение 131 (36 мг, 0,066 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (9,4 мг, 0,033 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (21 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой ( $2 \times 15$  мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в дихлорметане) и получали соединение T48 (20 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=543$  (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,65 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 3,14 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,14-2,30 (m, 4H), 1,86-0,95 (m, 12H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Соединение 132: Соединение 6 (100 мг, 0,209 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли смесь гидразинформиата (25 мг, 0,42 ммоль) и триэтилортоформиата (69 мкл, 0,41 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли еще порцию гидразинформиата (25 мг, 0,42 ммоль) и триэтилортоформиата (69 мкл, 0,41 ммоль) в MeOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 4 дней. Добавляли дополнительное количество гидразинформиата (50 мг, 0,84 ммоль) и триэтилортоформиата (138 мкл, 0,82 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли. Смесь продолжали нагревать в течение ночи и затем концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл). Смесь промывали водой ( $2 \times 20$  мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-10% (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  в MeOH) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] и получали соединение 132 (38 мг, 34% выход).  $m/z=531$  (M+1).

Соединение 133: Соединение 132 (38 мг, 0,072 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% в MeOH, 33 мкл, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 133 (41 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=531$  ( $M+1$ ).

Т49: Соединение 133 (41 мг,  $\leq 0,072$  ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11 мг, 0,038 ммоль) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли пиридин (25 мкл, 0,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой ( $2 \times 15$  мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью 0-10% (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  в MeOH) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] и получали соединение Т49 (11 мг, 29% выход из соединения 132) в виде белого твердого вещества.  $m/z=529$  ( $M+1$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,28 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 3,78 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 3,00 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 15H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 134: Соединение 46 (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 3-хлорпропионилхлорид (32 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органический экстракт отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) и получали соединение 134 (84 мг, 73% выход).  $m/z=684$  ( $M+1$ ).

Соединение 135: Соединение 134 (200 мг, 0,29 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли карбонат калия (162 мг, 1,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли EtOAc (30 мл) и воду (20 мл). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 20$  мл) и рассолом (20 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 135 (194 мг, количественный выход).  $m/z=648$  ( $M+1$ ).

Соединение 136: Соединение 135 (163 мг, 0,25 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл). Добавляли метоксид натрия (25 мас.% в MeOH, 115 мкл, 0,50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 136 (157 мг, 96% выход).  $m/z=648$  ( $M+1$ ).

T50: Соединение 136 (103 мг, 0,16 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (23 мг, 0,080 ммоль) в DMF (0,5 мл). Шприц промывали с помощью DMF (0,5 мл) и промывочный раствор добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (51 мкл, 0,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический экстракт промывали водой (2×10 мл). Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-80% EtOAc в гексанах) и получали соединение T50 (84 мг, 73% выход).  $m/z=646$  (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,90-4,02 (m, 3H), 3,82 (d,  $J=14,9$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,53 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H), 2,36 (dt,  $J=13,5, 4,2$  Hz, 1H), 2,00-1,04 (m, 15H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

T51: Соединение T50 (71 мг, 0,11 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (250 мкл, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение T51 (41 мг, 68% выход).  $m/z=546$  (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,51 (s, широкий, 1H), 3,51 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,39 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 3,29 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,30 (dt,  $J=13,5, 4,2$  Hz, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,97-1,00 (m, 14H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Соединение 137: Соединение CC1 (917 мг, 1,59 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (2,45 мл, 31,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. После концентрирования остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл) и концентрировали. Затем остаток растворяли в толуоле (2×30 мл) и концентрировали. Остаток сушили в вакууме и получали соединение 137 (1,03 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=477,3$  (M-CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>).

T52: Соединение 137 (99 мг, 0,17 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,7 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли триэтиламин (72 мкл, 0,51 ммоль) и ацетил-d<sub>3</sub> хлорид (13 мкл, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли толуол (10 мл). Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% ацетона в гексанах) и получали соединение T52 (46 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=522,3$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,54 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J=13,8, 7,5$

Hz, 1H), 3,23 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,14 (dd,  $J=13,8, 5,7$  Hz, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,05 (td,  $J=13,5, 4,3$  Hz, 1H), 1,90-0,95 (m, 14H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

T53: Соединение 137 (95 мг, 0,16 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,6 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Последовательно добавляли триэтиламин (69 мкл, 0,49 ммоль) и пропионилхлорид (16 мкл, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Добавляли толуол (10 мл). Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% ацетона в гексанах) и получали соединение T53 (54 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533,3$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,54 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,51 (dd,  $J=13,8, 7,4$  Hz, 1H), 3,23 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J=13,8, 5,8$  Hz, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,24 (q,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,07 (td,  $J=13,5, 4,4$  Hz, 1H), 1,90-0,94 (m, 14H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Соединение 138: При перемешивании к смеси соединения 74 (1,1 г, 2,4 ммоль), йодида калия (1,00 г, 6,02 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (10,00 мл, 57,41 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли метилбромацетат (5,00 мл, 52,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Соединение 74 израсходовывалось полностью. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 138 (984 мг, 77% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=537,3$  ( $M+1$ ).

Соединение 139: При перемешивании к смеси соединения 138 (430 мг, 0,80 ммоль) и  $\text{HCl}$  (4 М раствор в 1,4-диоксане, 10 мл, 40 ммоль) добавляли воду (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и затем нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5,5 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [C18, при элюировании с помощью 0-80% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)] и получали соединение 139 (423 мг, 66% выход) в виде стеклообразного вещества.  $m/z=523,5$  ( $M$  свободного амина+1).

Соединение 140: При перемешивании к раствору соединения 139 (323 мг, 0,507 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (265 мкл, 1,52 ммоль) в DMF (8,6 мл) добавляли NATU (424 мг, 1,12 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин и затем при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил- $N$ -метилглицинатгидрохлорида (194 мг, 1,06 ммоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламина (221 мкл, 1,27 ммоль) в DMF (4,3 мл, 56 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 мин и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование с помощью 0-100% ацетона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали соединение 140 (265 мг, 80% выход) в виде масла. m/z=650,6 (M+1).

Соединение 141: При перемешивании к раствору соединения 140 (265 мг, 0,408 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-90% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)] и получали соединение 141 (198 мг, 69% выход) в виде твердого вещества. m/z=594,5 (M+1).

Соединение 142: При перемешивании к раствору соединения 141 (395 мг, 0,558 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (310 мкл, 1,8 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (440 мг, 1,2 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и очищали с помощью колоночной хроматографии [(C18, при элюировании с помощью 0-100% (0,07% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в ацетонитриле) в (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в воде)]. Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали и получали соединение 142 (288 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества. m/z=576,5 (M+1).

Соединение 143: Смесь соединения 142 (284 мг, 0,493 ммоль) и карбоната калия (273 мг, 1,97 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовывали 2 М водным раствором HCl (1,924 мл, 3,847 ммоль). Смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали и получали соединение 143 (272 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=576,5 (M+1).

T54: Соединение 143 (238 мг, 0,413) растворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (60 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 35 мин и затем добавляли пиридин (134 мкл, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч; при 60°C в течение 2 ч; и затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью

0-100% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Частично очищенный продукт повторно очищали с помощью колоночной хроматографии [Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм 100Å, колонка с силикагелем при элюировании с помощью 10-100% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в ацетонитриле) в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)]. Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Остаток подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали и получали соединение T54 (140 мг, 59% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=574,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,90 (bs, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,90-1,00 (m, 17H), 1,62 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

T55: Во флакон объемом 40 мл, содержащий соединение 144 (0,736 г, 1,50 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (0,431 г, 1,87 ммоль), 9-мезитил-10-метилакридинийперхлорат (0,0308 г, 0,0748 ммоль), последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (14,6 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-ундец-7-ен (0,056 мл, 0,37 ммоль). Смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  в течение 10 мин; герметизировали; и помещали в реактор с освещением синим LED на ночь при комнатной температуре. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором фосфата калия (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали рассолом (5 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение T55 (400 мг, 39% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=700,6$  (M+Na).

T56: Трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6 ммоль) добавляли к раствору соединения T55 (0,042 г, 0,062 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в гексанах) и получали соединение T56 (15 мг, 42% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=574,4$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,51 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 3H), 1,90-0,90 (m, 12H), 1,47 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

T57: Трифторуксусную кислоту (3 мл, 40 ммоль) добавляли к раствору соединения T55 (0,500 г, 0,738 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 мин; концентрировали; и сушили в высоком вакууме в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18, при элюировании с помощью 0-50% MeCN в (0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в воде)] и получали частично очищенное соединение T57 (300 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=478,4$  (M свободного основания+1).

T58: 3-Хлорпропионилхлорид (9,1 мкл, 0,095 ммоль) в ацетонитриле (0,25 мл) добавляли к смеси соединения T57 (51 мг, 0,086 ммоль) и MeCN (0,38 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и обрабатывали триэтиламино (0,026 мл, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней и затем нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T58 (26 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532,5$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,51 (bs, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,48-3,27 (m, 3H), 2,65-2,32 (m, 3H), 2,10-0,90 (m, 15H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

T59 и T60: К смеси соединения T57 (67 мг, 0,11 ммоль) с этанолом (0,34 мл) добавляли соединение 145 (18 мкл, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 3,5 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-30% EtOAc в гексанах) и получали соединение T59 (49 мг, 74% выход) в виде твердого вещества. Из колонки получали частично очищенное соединение T60 (6 мг), которое дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, при элюировании с помощью 20% EtOAc в гексанах) и получали соединение T60 (4,4 мг, 7% выход). T59:  $m/z=604,4$  (M+Na);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,51 (bs, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 2,32 (td,  $J=14,5, 13,2, 3,7$  Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,95-1,00 (m, 13H), 1,56 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 0,94 (s, 3H). T60:  $m/z=582,5$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,57 (bs, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,38-2,14 (m, 2H), 1,95-1,00 (m, 13H), 1,42 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Соединение 146: К раствору соединения 139 (186 мг, 0,292 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (204 мкл, 1,17 ммоль) в DMF (6,0 мл) добавляли NATU ((244 мг, 0,643 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем добавляли к раствору 2,2-диметокси-N-метилэтанамина (78,8 мкл, 0,613 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-16% EtOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и получали соединение 146 (122 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=624,5$  (M+1).

Соединение 147: При перемешивании к смеси соединения 146 (12,4 мг, 0,0199 ммоль), THF (1,0 мл) и HCl (2,0 M водный раствор, 1,0 мл, 2,0 ммоль) добавляли цианоборогидрид натрия (2,50 мг, 0,0398 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывали

дополнительным количеством цианоборогидрида натрия (3,75 мг, 0,0596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 ч и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Смесь подвергали распределению между EtOAc (40 мл) и рассолом (40 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18, при элюировании с помощью 10-90% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в MeCN) в (0,1% водном растворе  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ )] и получали соединение 147 (7,5 мг, 56% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=562,4$  (M свободного амина+1).

Соединение 148: Смесь соединения 147 (78,0 мг, 0,115 ммоль) и карбоната калия (63,8 мг, 0,462 ммоль) в метаноле (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали с помощью HCl (2,0 M водный раствор, 0,45 мл, 0,90 ммоль) и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали соединение 148 (53 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=562,5$  (M+1).

T61: Смесь соединения 148 (170 мг, 0,303 ммоль) с толуолом (10 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли DDQ (75,6 мг, 0,333 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и затем нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18, при элюировании с помощью 20-100% (0,07%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в MeCN) в (0,1% водный раствор  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ )] и получали соединение T61 (18 мг, 9% выход) в виде твердого вещества.  $m/z=560,5$  (M свободного амина+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,40-0,90 (m, 23H), 2,97 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

T62: К смеси соединения CC2 (50,0 мг, 0,105 ммоль) и 2,2-димфторпропановой кислоты (17 мг, 0,15 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) последовательно добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,27 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (50 мас.% раствор в EtOAc, 78 мкл, 0,13 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), 1 н. водным раствором HCl (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-55% EtOAc в гексанах) и получали частично очищенный продукт, который повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-30% ацетона в гексанах) и получали соединение T62 (27 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=569,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 6,43 (bs, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,56 (dd,  $J=13,7, 7,4$  Hz, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,10-0,90 (m, 14H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (t,  $J=19,3$  Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

T63: К смеси соединения CC2 (100 мг, 0,210 ммоль) и 2,2-дифторуксусной кислоты (20 мкг, 0,32 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) последовательно добавляли триэтиламин (73 мкл, 0,52 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (50 мас.% раствор в EtOAc, 150 мкл, 0,252 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), 1 н. водным раствором HCl (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-30% ацетона в гексанах) и получали соединение T63 (71 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=555,2$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 6,37 (bs, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (t,  $J=54,4$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J=13,7, 7,7$  Hz, 1H), 3,11-3,20 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (td,  $J=13,8, 3,9$  Hz, 1H), 1,82-0,95 (m, 13H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

T64: Перйодинан Десса-Мартина (44,6 мг, 0,105 ммоль) одной порцией добавляли к раствору соединения T28 (56,0 мг, 0,105 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и затем подвергали распределению между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и рассолом (30 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток сначала растирали с EtOAc. Осадившееся твердое вещество собирали и получали частично очищенное соединение T64, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм  $100\text{\AA}$ , колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% ацетонитрил в воде) и получали соединение T64 (8 мг, 14% выход). Маточный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Agela Technologies AQ C18 сферические 20-35 мкм  $100\text{\AA}$ , колонка с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% ацетонитрил в воде) и получали вторую порцию соединения T64 (12 мг, 21% выход).  $m/z=549,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,43 (p,  $J=6,0$  Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,70-3,648 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,00-1,00 (m, 14H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Т68: Соединение СС4 (100 мг, 0,216 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,1 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (22 мкл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин; разбавляли с помощью EtOAc (30 мл); последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл); насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-60% ацетона в гексанах) и получали соединение Т68 (86 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=531,3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,24 (bs, 1H), 3,13 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 2,63 (dt,  $J=13,1, 4,9$  Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 7H), 1,60-1,05 (m, 7H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,67 (m, 2H).

Соединение 150: Соединение 149 (200 мг, 0,43 ммоль) и трет-бутил-3-аминопропаноатгидрохлорид (157 мг, 0,86 ммоль) объединяли и растворяли в THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,12 мл, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (27 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Добавляли  $\text{NaBH}_4$  (33 мг, 0,86 ммоль) и EtOH (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом и реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и получали соединение 150 (211 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=593$  (M+1).

Соединение 151: Соединение 150 (211 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали с помощью HCl (4,0 M в 1,4-диоксане, 2 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество HCl (4,0 M в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл); охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом ( $3 \times 20$  мл) и сушили в вакууме и получали соединение 151 (191 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=537$  (M+1 свободного амина).

Соединение 152: Соединение 151 (191 мг, 0,36 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (149 мкл, 1,07 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (50 мкл, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин и затем экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные

органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 152 (81 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=519$  (M+1).

Соединение 153: Соединение 152 (80 мг, 0,15 ммоль) смешивали с MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Добавляли метоксид натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 71 мкл, 0,31 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 153 (78 мг, 98% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=519$  (M+1).

T65: Соединение 153 (78 мг, 0,15 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (21 мг, 0,075 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (49 мкл, 0,60 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2×10 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% ацетона в гексанах) и получали соединение T65 (48 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=517$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,43 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 3,37 (q,  $J=4,2$  Hz, 2H), 3,11 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,93 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 2,46 (dq,  $J=13,4, 6,7$  Hz, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,03 (td,  $J=13,9, 4,7$  Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,91-1,00 (m, 14H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Соединение 154: К суспензии метил-4-аминобутаноатгидрохлорида (133 мг, 0,86 ммоль) в THF (2 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,12 мл, 0,86 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли раствор соединения 149 (200 мг, 0,43 ммоль) в THF (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч; обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (366 мг, 1,73 ммоль); и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4,5 ч. Последовательно добавляли MeOH (4 мл) и борогидрид натрия (38 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 154 (227 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=565$  (M+1).

Соединение 155: Соединение 154 (227 мг, 0,4 ммоль) в толуоле (6 мл) кипятили в течение 6,5 ч в аппарате Дина-Штарка для удаления воды. После завершения толуол

удаляли с помощью роторного испарителя и смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение 155 (189 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1).

Соединение 156: Раствор соединения 155 (189 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (3 мл) и THF (1 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25 мас.% раствор в MeOH, 162 мкл, 0,71 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали и получали соединение 156 (181 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=533$  (M+1).

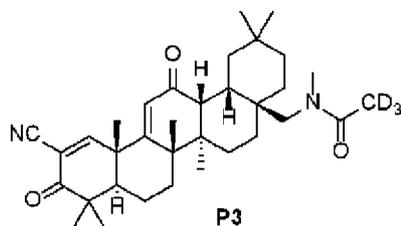
T66: Соединение 156 (181 мг, 0,33 ммоль) в DMF (2 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (47 мг, 0,165 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли пиридин (0,1 мл, 1,32 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры; разбавляли с помощью EtOAc (20 мл); и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2×10 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% ацетона в гексанах) и получали соединение T66 (125 мг, 71% выход) в виде белого вспененного вещества.  $m/z=531$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,61-3,39 (m, 3H), 3,35 (d,  $J=4,6$  Hz, 1H), 3,02 (d,  $J=13,9$  Hz, 1H), 2,45 (dt,  $J=13,2, 6,6$  Hz, 1H), 2,35 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,23 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,91-0,97 (m, 14H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

T67: К смеси соединения 137 (77 мг, 0,13 ммоль) с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) последовательно добавляли 2-фторуксусную кислоту (15 мг, 0,19 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (56 мкл, 0,40 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид ( $\geq 50$  мас.% в EtOAc, 0,12 мл,  $\geq 0,20$  ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин; разбавляли с помощью EtOAc (20 мл); и последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×10 мл), 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (5 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-50% ацетона в гексанах) и получали частично очищенный продукт, который повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в гексанах) и получали соединение T67 (32 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=537$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 6,42 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 (dd,  $J=47,4, 2,6$  Hz, 2H), 3,56 (dd,  $J=13,7, 7,2$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J=13,6, 6,0$  Hz, 1H), 3,22 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 2,25 (m, 1H),

2,03 (td,  $J=13,4$ , 4,2 Hz, 1H), 1,89 (td,  $J=13,7$ , 4,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97-1,83 (m, 13 H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

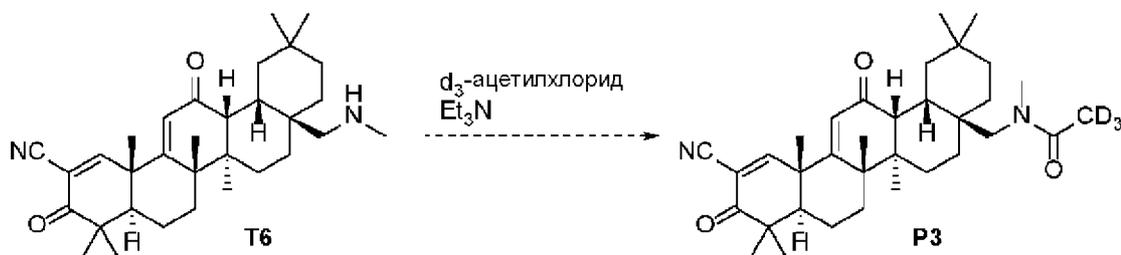
Пример 2: Возможные примеры

Последующие исследования будут включать синтез соединений, обладающих другими модификации в положениях C4 и C17. Неограничивающие примеры таких синтезируемых соединений включают P3:



Предлагаемый синтез возможных примеров:

Схема 55



Пример 3: Данные по подавлению выработки оксида азота

Клеточная культура: Клетки линии RAW 264.7 макрофагов мыши, получали от American Type Culture Collection (Manassas VA) и поддерживали в логарифмической фазе роста в среде Roswell Park Memorial Institute Medium 1640 (RPMI 1640) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки и 1% смеси пенициллин-стрептомицин. Клетки выращивали и держали в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Клетки пересеивали каждые 2-4 дня. Все клеточные культуры получали от Life Technologies (Grand Island, NY) и VWR (Radnor, PA).

Анализ подавления выработки оксида азота. Клетки RAW 264.7 за 1 день до экспериментальной обработки помещали в 96-луночные с прозрачным дном планшеты Falcon (Corning, NY) при концентрации 30000 клеток/луночка при полном объеме 200 мкл/луночка с использованием RPMI 1640 с добавлением 0,5% фетальной бычьей сыворотки и 1% смеси пенициллин-стрептомицин. На следующий день клетки предварительно обрабатывали соединениями, серийно разведенными из 1000× исходных систем. Все соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) обычно в виде 10 мМ исходных растворов. Затем соединения разводили в DMSO и RPMI 1640. В каждой лунке устанавливали конечную концентрацию, равную 0,1% DMSO. Клетки предварительно обрабатывали в течение 2 ч и инкубировали при 37°C с последующей обработкой с помощью 20 нг/мл интерферона гамма (R&D Systems, Minneapolis, MN) на лунку в течение

24 ч. На следующий день стандарт нитрита серийно разводили от 100 мкМ до 1,6 мкМ в RPMI 1640. Затем 50 мкл надосадочной жидкости клеточной культуры переносили из каждой лунки в новый 96-луночный с прозрачным дном планшет Falcon. Нитрит исследовали в качестве заменителя оксида азота с использованием набора Promega's Griess Detection Kit #G2930 (Madison, WI), что включало добавление 50 мкл предоставленного раствора сульфаниламида в каждую лунку с перенесенной надосадочной жидкостью клеточной культуры и со стандартами, последующую инкубацию в течение 10 мин при комнатной температуре в темноте. Затем 50 мкл предоставленного раствора *N*-1-нафтилэтилендиаминдигидрохлорида (NED) добавляли к реакционной смеси с сульфаниламидом и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре в темноте. Затем пузырьки воздуха удаляли с использованием паров этанола и измеряли поглощение с помощью считывающего устройства для планшетов Spectramax M2e при длине волны 525 нм. Жизнеспособность определяли с помощью реагента для исследования пролиферации клеток WST-1 фирмы Roche (Basel, Switzerland). После удаления сред для анализа подавлению выработки оксида азота в каждую лунку с клетками добавляли 15 мкл реагента WST-1. Планшеты подвергали кратковременному перемешиванию на орбитальном встряхивающем устройстве и клетки инкубировали при 37°C в течение от 30 до 60 мин. Измеряли поглощение с помощью считывающего устройства для планшетов Spectramax M2e при длинах волн, равных 440 нм и 700 нм.

Для определения способности соединений подавлять увеличение высвобождения оксида азота, вызванное интерфероном гамма, абсолютное значение количества нитрита, образовавшегося в каждой лунке, экстраполировали, исходя из стандартов нитрита, путем аппроксимации посредством линейной регрессии. Затем все значения корректировали на фон и нормировали на значения для лунок, обработанных с помощью DMSO-интерферона гамма и получали зависимости в виде содержания оксида азота в процентах. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программ Excel и GraphPad Prism (San Diego, CA). Данные приведены в таблице 10.

Таблица 10: Ингибирование оксида азота

Идентификационный номер соединения	NO IC <sub>50</sub> (нМ)	NO IC <sub>50</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность)
RTA 402	2,58 ± 1,19 <sup>a</sup>	1,00 ± 0,00
CC1	5,04 ± 2,62 <sup>e</sup>	2,06 ± 0,56 <sup>e</sup>
CC2	3,15 ± 1,48 <sup>e</sup>	1,55 ± 0,30 <sup>e</sup>
CC4	3,75 ± 0,96 <sup>b</sup>	2,41 ± 0,49 <sup>b</sup>
T3	0,44 ± 0,18 <sup>e</sup>	0,17 ± 0,04 <sup>e</sup>
T4	0,51 ± 0,21 <sup>h</sup>	0,26 ± 0,08 <sup>h</sup>
T5	14,20 ± 6,51 <sup>d</sup>	6,04 ± 2,02 <sup>d</sup>
T6	3,35 ± 1,62 <sup>e</sup>	1,60 ± 0,23 <sup>e</sup>

T7	$0,84 \pm 0,37^e$	$0,49 \pm 0,14^e$
T8	$0,46 \pm 0,22^d$	$0,21 \pm 0,05^d$
T9	$0,70 \pm 0,18^e$	$0,38 \pm 0,15^e$
T10	$1,12 \pm 0,44^g$	$0,45 \pm 0,08^g$
T11	$1,08 \pm 0,44^f$	$0,58 \pm 0,18^f$
T12	$7,47 \pm 0,85^e$	$4,07 \pm 1,08^e$
T13	$1,74 \pm 0,55^e$	$0,65 \pm 0,21^e$
T14	$0,89 \pm 0,08^e$	$0,51 \pm 0,09^e$
T15	$1,18 \pm 0,50^d$	$0,64 \pm 0,26^d$
T16	$0,37 \pm 0,04^d$	$0,21 \pm 0,05^d$
T17·HCl	$3,94 \pm 2,75^d$	$1,42 \pm 0,20^d$
T18	$0,92 \pm 0,23^e$	$0,76 \pm 0,10^e$
T19	$1,11 \pm 0,14^e$	$0,93 \pm 0,22^e$
T20	$3,28 \pm 0,32^e$	$1,93 \pm 0,41^e$
T21	$1,18 \pm 0,21^e$	$0,57 \pm 0,07^e$
T22	$9,18 \pm 1,72^d$	$5,29 \pm 1,29^d$
T23	$4,16 \pm 1,19^e$	$2,01 \pm 0,53^e$
T24	$3,60 \pm 0,08^e$	$2,17 \pm 0,72^e$
T25	$2,50 \pm 0,92^e$	$1,21 \pm 0,45^e$
T26	$5,61 \pm 1,84^e$	$2,73 \pm 1,01^e$
T27	$17,81 \pm 1,79^e$	$8,68 \pm 2,12^e$
T28	$2,83 \pm 0,92^e$	$1,09 \pm 0,16^e$
T29	$6,09 \pm 1,46^d$	$1,49 \pm 0,30^d$
T30	$15,01 \pm 2,92^d$	$3,68 \pm 0,33^d$
T31	$12,64 \pm 1,65^d$	$3,13 \pm 0,36^d$
T32	$4,89 \pm 1,42^e$	$2,58 \pm 0,60^e$
T33	$5,62 \pm 1,81^d$	$1,35 \pm 0,26^d$
T34	$2,23 \pm 0,57^e$	$1,23 \pm 0,23^e$
T35	$1,30 \pm 0,10^e$	$0,64 \pm 0,04^e$
T36	$1,96 \pm 0,90^e$	$0,77 \pm 0,16^e$
T37	$3,22 \pm 1,52^e$	$1,37 \pm 0,26^e$
T38	$4,32 \pm 3,51^e$	$1,69 \pm 0,84^e$
T39	$84,49 \pm 18,93^e$	$42,82 \pm 14,24^e$
T40	$5,56 \pm 0,72^d$	$1,37 \pm 0,18^d$

T41	4,96 ± 1,58 <sup>d</sup>	1,19 ± 0,22 <sup>d</sup>
T42	12,40 ± 3,92 <sup>d</sup>	2,97 ± 0,47 <sup>d</sup>
T43	2,68 ± 0,43 <sup>d</sup>	0,66 ± 0,09 <sup>d</sup>
T44	4,39 ± 0,73 <sup>d</sup>	1,07 ± 0,11 <sup>d</sup>
T45	16,39 ± 2,94 <sup>d</sup>	4,02 ± 0,61 <sup>d</sup>
T46	10,73 ± 1,35 <sup>d</sup>	2,62 ± 0,10 <sup>d</sup>
T47	17,28 ± 8,55 <sup>d</sup>	7,54 ± 2,47 <sup>d</sup>
T48	2,50 ± 0,60 <sup>e</sup>	1,19 ± 0,18 <sup>e</sup>
T49	26,88 ± 10,49 <sup>e</sup>	13,72 ± 3,47 <sup>e</sup>
T50	4,82 ± 1,30 <sup>d</sup>	1,17 ± 0,18 <sup>d</sup>
T51	8,55 ± 3,65 <sup>d</sup>	2,04 ± 0,73 <sup>d</sup>
T52	0,52 ± 0,24 <sup>e</sup>	0,28 ± 0,13 <sup>e</sup>
T53	0,38 ± 0,12 <sup>e</sup>	0,21 ± 0,05 <sup>e</sup>
T54	64,64 ± 19,69 <sup>e</sup>	16,18 ± 3,50 <sup>e</sup>
T55	68,93 ± 10,00 <sup>e</sup>	17,42 ± 0,43 <sup>e</sup>
T56	7,04 ± 1,91 <sup>d</sup>	1,70 ± 0,32 <sup>d</sup>
T58	12,23 ± 3,32 <sup>d</sup>	2,97 ± 0,65 <sup>d</sup>
T59	49,46 ± 13,83 <sup>d</sup>	12,08 ± 2,93 <sup>d</sup>
T60	45,10 ± 10,60 <sup>e</sup>	11,32 ± 1,49 <sup>e</sup>
T61	13,20 ± 3,78 <sup>d</sup>	3,18 ± 0,67 <sup>d</sup>
T62	2,12 ± 0,85 <sup>d</sup>	0,51 ± 0,18 <sup>d</sup>
T63	1,48 ± 0,54 <sup>d</sup>	0,36 ± 0,11 <sup>d</sup>
T64	3,82 ± 1,76 <sup>e</sup>	1,64 ± 0,16 <sup>e</sup>
T65	0,42 ± 0,13 <sup>e</sup>	0,36 ± 0,12 <sup>e</sup>
T66	0,45 ± 0,09 <sup>e</sup>	0,39 ± 0,09 <sup>e</sup>
T67	0,51 ± 0,31 <sup>d</sup>	0,38 ± 0,15 <sup>d</sup>
T68	11,43 ± 5,17	6,51 ± 1,38 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Среднее значение для 52 исследований; <sup>b</sup> среднее значение для 6 исследований; <sup>c</sup> среднее значение для 13 исследований; <sup>d</sup> среднее значение для 4 исследований; <sup>e</sup> среднее значение для 3 исследований; <sup>f</sup> среднее значение для 5 исследований; <sup>g</sup> среднее значение для 7 исследований; <sup>h</sup> среднее значение для 8 исследований; <sup>i</sup> среднее значение для 2 исследований.

Пример 4: Данные по ингибированию СYP3A4

Методики. Исследование ингибирование СYP3A4 (мидазолама) в микросомах печени человека некоторыми соединениями при 1 мкМ. Ингибирование СYP3A4

исследовали с помощью анализа *in vitro*, который в целом описан в публикации Dierks *et al.* (Drug Metabolism Deposition, 29:23-29, 2001, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Каждый образец, содержащий 0,1 мг/мл микросом печени человека, 5 мкМ мидазолама в качестве субстрата и 1 мкМ исследуемого соединения, инкубировали при 37°C в течение 10 мин. После инкубации содержание метаболита 1-гидроксиимидазолама определяли с помощью HPLC-MS/MS. Регистрировали площади пиков, соответствующие метаболиту субстрата. Затем активность регулирования в процентах рассчитывали путем сопоставления площади пика, полученного в присутствии исследуемого соединения, с площадью пика, полученного при отсутствии исследуемого соединения. Затем степень ингибирования в процентах рассчитывали путем вычитания активности регулирования в процентах из 100 для каждого соединения. Результаты анализов для CYP3A4 приведены ниже в таблице 11.

Таблица 11: Ингибирование CYP3A4 (мидазолама)

Идентификационный номер соединения	Ингибирование CYP3A4 (мидазолама) % при 1 мкМ
RTA 402	48,4
RTA 408	56,6
T4	30,7
T10	33,2
T11	12,5
T17	31,8
T18	46,5
T19	33,8
T20	13,2
T21	18,9
T48	29,8
T33	49,0
T35	41,7
T36	52,8
T37	86,5
T41	17,1
T43	17,0
T44	29,1

Пример 5: Влияние на активацию репортерной люциферазы

Репортерные клетки линии AREc32 (получены из клеток MCF7 карциномы молочной железы человека) получали от CXR Bioscience Limited (Dundee, UK) и

выращивали в DMEM (низкое содержание глюкозы) с добавлением 10% FBS, 1% смеси пенициллин/стрептомицин и 0,8 мг/мл генетицина (G418). Клетки этой линии стабильно трансфицировали репортерным геном люциферазы при транскрипционном контроле 8 копиями последовательности GSTA2 ARE крысы.

Влияние некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, на активацию репортерной люциферазы определяли с помощью репортерных клеток линии AREc32 (см. таблицу 9 и таблицу 10). Клетки этой линии получают из клеток MCF-7 карциномы молочной железы человека и стабильно трансфицируют репортерным геном люциферазы при транскрипционном контроле 8 копиями антиоксидантного элемента отклика гена *Gsta2* крысы, гена-мишени *Nrf2* (Frilling *et al.*, 1990). Клетки AREc32 помещали в черные 96-луночные планшеты в 200 мкл среды по 20000 клеток/луночка. Через 24 ч после помещения в планшеты клетки обрабатывали разбавителем (DMSO) или исследуемыми соединениями при концентрациях в диапазоне от 0,03 до 1000 нМ в течение 19 ч. Среда удаляла и в каждую лунку добавляли 100 мкл смеси состава 1:1 (реагент One-Glo для анализа люциферазы) : (культуральная среда). После инкубации в течение 5 мин при комнатной температуре сигнал люминесценции измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов PHERAstar. Значения EC<sub>2X</sub> с использованием программ Excel и GraphPad Prism. Определяли кратность увеличения интенсивности сигнала люминесценции для клеток, обработанных соединением в каждой концентрации по сравнению с по сравнению со значениями для клеток, обработанных разбавителем, и получали зависимость доза-ответ. Зависимость доза-ответ аппроксимировали с помощью нелинейного регрессионного анализа и использовали для экстраполяции значения EC<sub>2X</sub>. Значение EC<sub>2X</sub> определяется, как концентрация исследуемого соединения, необходимая для двукратного увеличения интенсивности сигнала люминесценции по сравнению с сигналом для обработанных разбавителем образцов.

Таблица 12: Данные для AREc32 EC<sub>2X</sub>.

Идентификационный номер	AREc32 EC <sub>2X</sub> (нМ) (среднее значение ± SD)	AREc32 EC <sub>2X</sub> по сравнению с RTA 402 (кратность) (среднее значение ± SD)
RTA 402	11,8 ± 2,90 <sup>h</sup>	1,00
CC1	21,1 ± 4,75 <sup>a</sup>	2,1 ± 0,00 <sup>a</sup>
CC2	16,1 ± 0,81 <sup>g</sup>	1,6 ± 0,17 <sup>g</sup>
T3	2,4 ± 0,44 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,08 <sup>a</sup>
T4	3,2 ± 0,32 <sup>b</sup>	0,3 ± 0,08 <sup>b</sup>
T5	42,5 ± 9,47 <sup>a</sup>	3,9 ± 0,36 <sup>a</sup>
T6	16,9 ± 0,03 <sup>a</sup>	1,2 ± 0,35 <sup>a</sup>
T7	6,8 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,5 ± 0,14 <sup>a</sup>
T8	2,8 ± 0,04 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,06 <sup>a</sup>
T9	7,2 ± 0,77 <sup>a</sup>	0,5 ± 0,20 <sup>a</sup>

T10	$5,2 \pm 2,49^c$	$0,5 \pm 0,13^c$
T11	$6,7 \pm 1,7^d$	$0,5 \pm 0,08^d$
T12	21,8 <sup>e</sup>	1,7 <sup>e</sup>
T13	5,12 <sup>e</sup>	0,5 <sup>e</sup>
T14	4,37 <sup>e</sup>	0,4 <sup>e</sup>
T15	6,07 <sup>e</sup>	0,5 <sup>e</sup>
T16	$2,0 \pm 0,18^f$	$0,2 \pm 0,05^f$
T17	$16,2 \pm 0,85^g$	$1,6 \pm 0,22^g$
T18	$5,7 \pm 0,44^g$	$0,6 \pm 0,05^g$
T19	$8,4 \pm 1,26^g$	$0,9 \pm 0,16^g$
T20	$15,3 \pm 0,84^g$	$1,6 \pm 0,17^g$
T21	$10,5 \pm 1,65^g$	$1,1 \pm 0,20^g$
T22	44,5 <sup>e</sup>	3,7 <sup>e</sup>
T23	18,5 <sup>e</sup>	1,9 <sup>e</sup>
T24	37,9 <sup>e</sup>	3,8 <sup>e</sup>
T25	22,0 <sup>e</sup>	1,5 <sup>e</sup>
T26	23,6 <sup>e</sup>	1,6 <sup>e</sup>
T27	26,6 <sup>e</sup>	1,8 <sup>e</sup>
T28	$13,9 \pm 1,57^a$	$0,9 \pm 0,12^a$
T29	13,3 <sup>e</sup>	1,2 <sup>e</sup>
T31	45,5 <sup>e</sup>	4,3 <sup>e</sup>
T32	$32,3 \pm 1,39^f$	$2,8 \pm 0,62^f$
T33	$13,6 \pm 1,31^f$	$1,2 \pm 0,18^f$
T34	23,6 <sup>e</sup>	2,2 <sup>e</sup>
T35	$7,1 \pm 0,73^f$	$0,6 \pm 0,18^f$
T36	$5,6 \pm 0,59^f$	$0,5 \pm 0,13^f$
T37	$24,3 \pm 2,70^f$	$2,1 \pm 0,50^f$
T38	36,1 <sup>e</sup>	2,1 <sup>e</sup>
T39	$94,3 \pm 4,26^a$	$9,8 \pm 1,1^a$
T40	19,6 <sup>e</sup>	1,8 <sup>e</sup>
T41	$9,4 \pm 1,35^f$	$0,8 \pm 0,16^f$
T42	$14,8 \pm 2,77^f$	$1,3 \pm 0,34^f$
T43	$8,5 \pm 0,55^f$	$0,7 \pm 0,15^f$
T44	$10,6 \pm 0,83^f$	$0,9 \pm 0,15^f$

T46	31,6 <sup>e</sup>	3,0 <sup>e</sup>
T47	122 <sup>e</sup>	8,6 <sup>e</sup>
T48	12,9 ± 1,43 <sup>g</sup>	1,3 ± 0,21 <sup>g</sup>
T49	38,9 <sup>e</sup>	4,5 <sup>e</sup>
T51	11,7 <sup>e</sup>	1,1 <sup>e</sup>
T52	3,0 <sup>e</sup>	0,3 <sup>e</sup>
T53	2,4 <sup>e</sup>	0,2 <sup>e</sup>
T56	15,5 <sup>e</sup>	1,5 <sup>e</sup>
T58	56,5 <sup>e</sup>	5,3 <sup>e</sup>
T62	3,5 <sup>e</sup>	0,3 <sup>e</sup>
T63	4,0 <sup>e</sup>	0,4 <sup>e</sup>
T65	4,7 <sup>e</sup>	0,4 <sup>e</sup>
T66	4,6 <sup>e</sup>	0,4 <sup>e</sup>
T67	3,3 <sup>e</sup>	0,3 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Среднее значение для 2 исследований; <sup>b</sup> среднее значение для 7 исследований; <sup>c</sup> среднее значение для 6 исследований; <sup>d</sup> среднее значение для 5 исследований; <sup>e</sup> результат 1 исследования; <sup>f</sup> среднее значение для 4 исследований; <sup>g</sup> среднее значение для 3 исследований; <sup>h</sup> среднее значение для 22 исследований

Таблица 13: AREc32 EC<sub>2x</sub> по сравнению со сравнительными соединениями.

Идентификационный номер	Сравнительное соединение (CC)	AREc32 по сравнению с CC в том же эксперименте <sup>a</sup> (среднее значение ± SD)
T17	CC2	1,009 ± 0,052
T18	CC2	0,356 ± 0,015
T19	CC2	0,522 ± 0,052
T20	CC2	0,954 ± 0,101
T21	CC2	0,649 ± 0,070
T48	CC2	0,802 ± 0,050
T33	CC4	0,484 ± 0,060
T35	CC4	0,262 ± 0,020
T36	CC4	0,191 ± 0,009
T37	CC4	0,878 ± 0,094
T41	CC4	0,320 ± 0,037
T42	CC4	0,490 ± 0,057
T43	CC4	0,299 ± 0,015
T44	CC4	0,387 ± 0,037

<sup>a</sup> Отношения средних значений для трех повторных экспериментов при прямом сравнении.

Все соединения, препараты и способы, раскрытые и заявленные в настоящем изобретении, в контексте настоящего изобретения можно получить и провести без проведения излишних экспериментов. Хотя соединения, препараты и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, описаны с помощью предпочтительных вариантов осуществления, для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что изменения можно вносить в соединения, препараты и способы, а также в стадии или последовательность стадий способа, описанного в настоящем изобретении, без отклонения от основных положений, сущности и объема настоящего изобретения. Точнее, должно быть очевидно, что некоторые средства, которые являются химически и физиологически родственными, можно использовать вместо средств, описанных в настоящем изобретении, с обеспечением таких же или аналогичных результатов. Все такие сходные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, считаются включенными в сущность, объем и основные положения настоящего изобретения, которые определяются прилагаемой формулой изобретения.

#### ЛИТЕРАТУРА

Вся следующая литература в той степени, в которой она предоставляет типичные процедурные или другие характеристики, дополнительные к приведенным в настоящем изобретении, специально включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

US 7,915,402

US 7,943,778

US 8,071,632

US 8,124,799

US 8,129,429

US 8,338,618

US 8,993,640

US 9,512,094

US 9,701,709

US 9,889,143

WO 2012/125488

WO 2014/040056

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.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, New York, 2012.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.

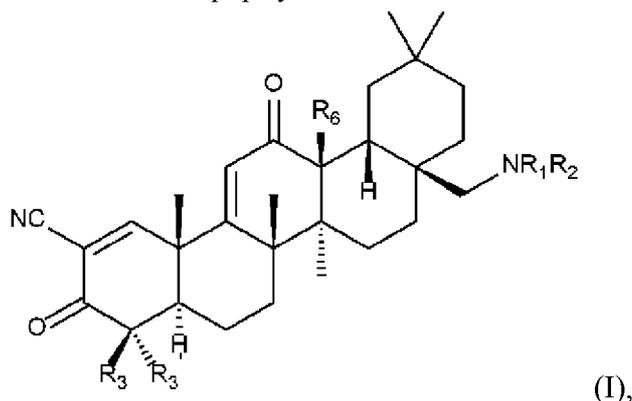
Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 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.
- 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.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- 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.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- 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.
- Sharma *et al.*, *Synth. Comm.*, 34(10):1855-1862, 2004.
- Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7<sup>th</sup> Ed., Wiley, 2013.
- 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.
- van Berkel *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51(22):5343-5346, 2012.
- Xie T *et al.*, *J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

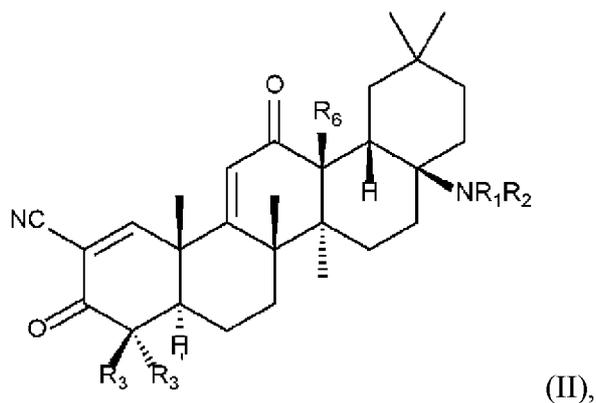
$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп; или

соединение формулы:



где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

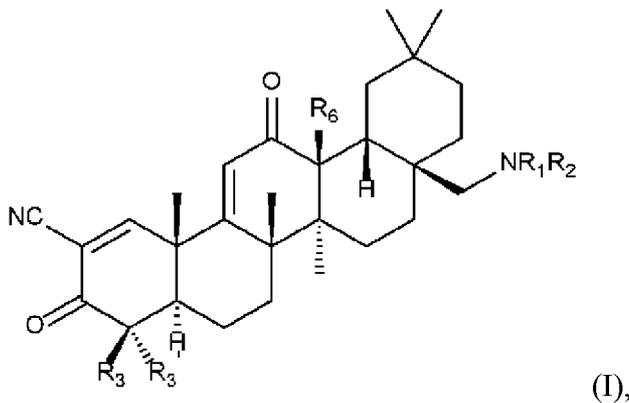
$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

2. Соединение по п. 1, где соединение дополнительно определяется, как:



где:

$R_1$  означает водород; или  
алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы  
или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>,  
ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-  
гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-  
гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

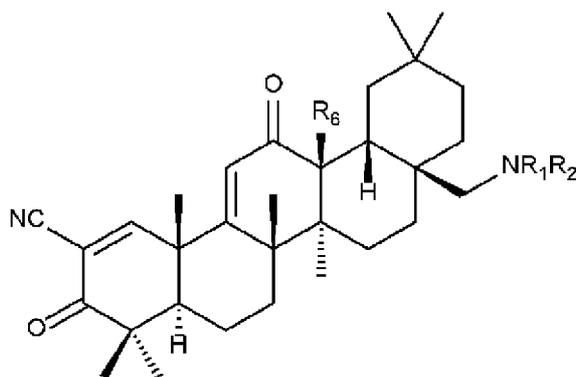
$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих  
групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где соединение дополнительно определяется, как:



(I-A),

где:

$R_1$  означает водород; или  
алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы  
или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>,  
ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже;

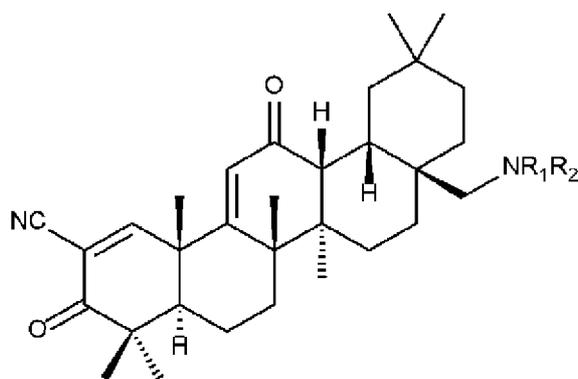
$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-  
гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-  
гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих  
групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где соединение дополнительно определяется,  
как:



(I-B),

где:

$R_1$  означает водород; или  
алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, одновалентную защитную группу аминогруппы  
или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

$-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>,  
ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  означает водород; или

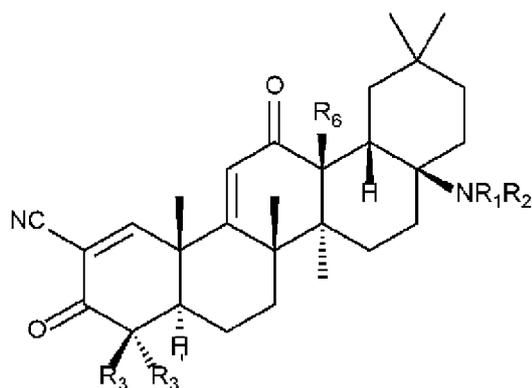
алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп; или

$R_2$  и  $R_1$  вместе образуют то, что определено ниже; и

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-  
гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-  
гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, где соединение дополнительно определяется, как:



(II),

где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу  
аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил;

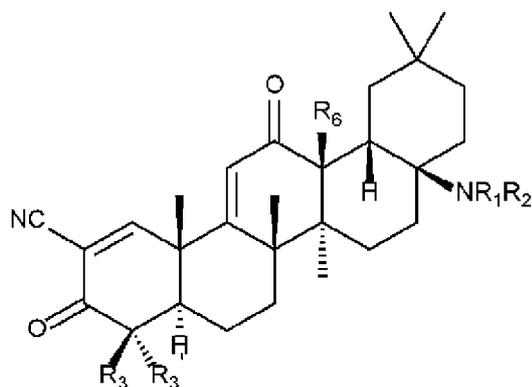
$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ ; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C\leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C\leq 8)}$ , амидную группу $_{(C\leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

6. Соединение по п. 1 или п. 5, где соединение дополнительно определяется, как:



где:

$R_1$  означает водород; или

алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

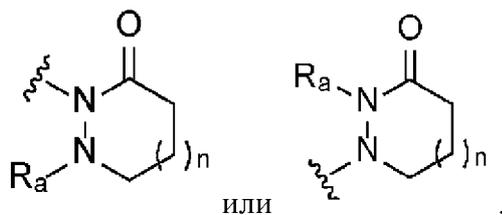
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C\leq 8)}$ , ацил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный ацил $_{(C\leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , замещенный *N*-гетероарил $_{(C\leq 8)}$ , *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

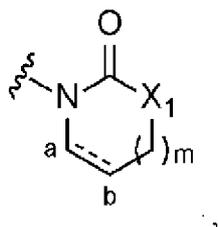
замещенный *N*-гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



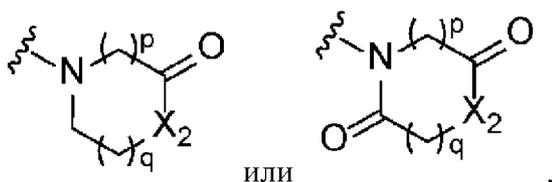
где:

связи между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_b)-$ , где:

$R_b$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 0 или 1; и

$X_2$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_c)-$ , где:

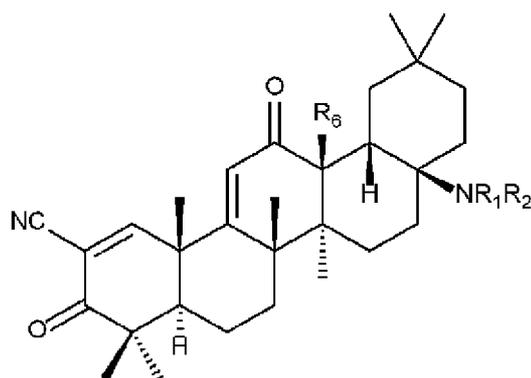
$R_c$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы;

$R_3$  и  $R_3'$  все независимо означают водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ ; и

$R_6$  означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или ацилоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , амидную группу $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

7. Соединение по любому из п.п. 1, 5 и 6, где соединение дополнительно определяется, как:



(II-A),

где:

$R_1$  означает водород, или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы, или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

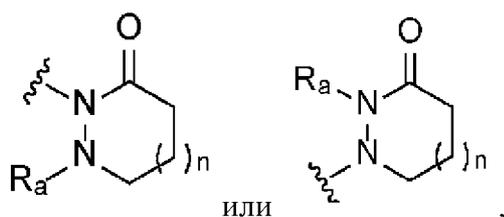
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы, или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:

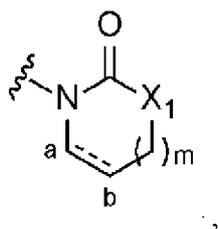


где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

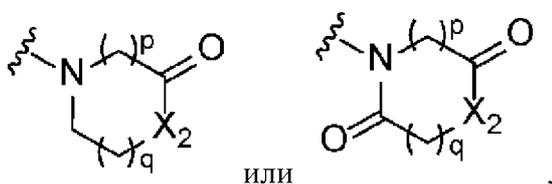
связи между атомами а и в является ordinary связью или двойной связью;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

X<sub>1</sub> означает -CH<sub>2</sub>-, -O-, или -N(R<sub>b</sub>)-, где:

R<sub>b</sub> означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

замещенный N-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> описывается формулой:



где:

p равно 0 или 1;

q равно 0 или 1; и

X<sub>2</sub> означает -CH<sub>2</sub>-, -O-, или -N(R<sub>c</sub>)-, где:

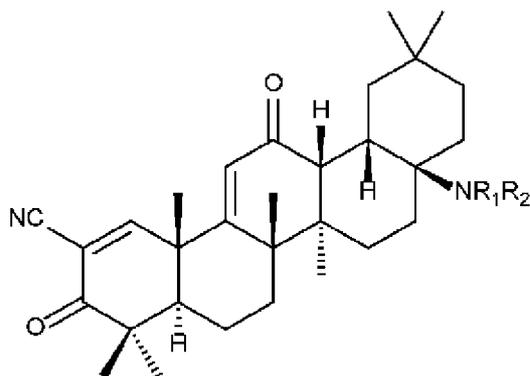
R<sub>c</sub> означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; и

R<sub>6</sub> означает водород, гидроксигруппу или аминогруппу; или

ацилоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, амидную группу<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп;

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

8. Соединение по любому из п.п. 1 и 5-7, где соединение дополнительно определяется, как:



(II-B),

где:

$R_1$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже;

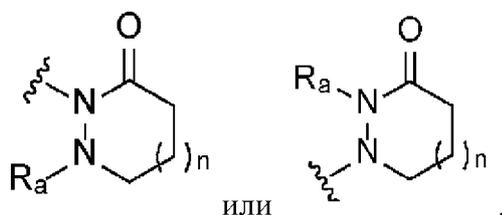
$R_2$  означает  $-NR_cR_d$ , где:

$R_c$  и  $R_d$  все независимо означают водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>, ацил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤8)</sub> или одновалентную защитную группу аминогруппы; или

$R_1$  и  $R_2$  вместе образуют то, что определено ниже; или

$R_1$  и  $R_2$ , если они взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , образуют *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный *N*-гетероарил<sub>(C≤8)</sub>, *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил; или

замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:

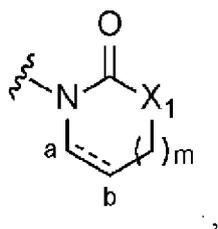


где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

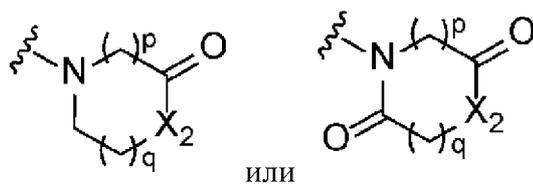
связи между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_b)-$ , где:

$R_b$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>; или

замещенный *N*-гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

p равно 0 или 1;

q равно 0 или 1; и

$X_2$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_c)-$ , где:

$R_c$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или одновалентную защитную группу аминогруппы; и

или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

9. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5 и 6, где  $R_3$  означает водород.

10. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5 и 6, где  $R_3$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

11. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5, 6 и 10, где  $R_3$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .

12. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5, 6, 10 и 11, где  $R_3$  означает метил.

13. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5, 6 и 9-12, где  $R_3'$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

14. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5, 6 и 9-13, где  $R_3'$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .

15. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 5, 6 и 9-14, где  $R_3'$  означает метил.

16. Соединение по любому из п.п. 1-3, 5-7 и 9-15, где  $R_6$  означает гидроксигруппу.

17. Соединение по любому из п.п. 1-3, 5-7 и 9-15, где  $R_6$  означает водород.

18. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ , одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп.

19. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ , одновалентную защитную группу аминогруппы или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил $_{(C \leq 8)}$ , алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из

этих групп.

20. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп.

21. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп.

22. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, алкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из  
этих групп.

23. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкил<sub>(C≤8)</sub>, алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

24. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-17, где:

$R_1$  означает водород, замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub> или  $-C(O)R_4$ , где:

$R_4$  означает водород; или

алкенил<sub>(C≤8)</sub>, алкинил<sub>(C≤8)</sub>, алкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, диалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкоксигруппу<sub>(C≤8)</sub>, циклоалкиламиногруппу<sub>(C≤8)</sub>,  
гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный вариант любой из этих групп.

25. Соединение по любому из п.п. 1-18, 20, 22 и 23, где  $R_1$  означает водород, алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.

26. Соединение по любому из п.п. 1-18 и 20-25, где  $R_1$  означает водород.

27. Соединение по любому из п.п. 1-20, 22, 23 и 25, где  $R_1$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤8)</sub>.

28. Соединение по любому из п.п. 1-20, 22, 23, 25 и 27, где  $R_1$  означает алкил<sub>(C≤8)</sub>.

29. Соединение по любому из п.п. 1-20, 22, 23, 25, 27 и 28, где  $R_1$  означает метил.
30. Соединение по любому из п.п. 1-19, где  $R_1$  означает одновалентную защитную группу аминогруппы.
31. Соединение по любому из п.п. 1-19 и 30, где  $R_1$  означает трет-бутилоксикарбонил.
32. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-29, где:  
 $R_2$  означает замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или  $-C(O)R_5$ , где:  
 $R_5$  означает водород; или  
 алкил $_{(C \leq 8)}$ , алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ ,  
 диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ ,  
 циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из  
 этих групп.
33. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-29, где:  
 $R_2$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или  $-C(O)R_5$ , где:  
 $R_5$  означает водород; или  
 алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ ,  
 циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ ,  
 гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный вариант любой из этих групп.
34. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-29, где:  
 $R_2$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или  $-C(O)R_5$ , где:  
 $R_5$  означает водород; или  
 алкил $_{(C \leq 8)}$ , алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ,  
 циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или  
 замещенный вариант любой из этих групп.
35. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-29, где:  
 $R_2$  означает замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$  или  $-C(O)R_5$ , где:  
 $R_5$  означает водород; или  
 алкенил $_{(C \leq 8)}$ , алкинил $_{(C \leq 8)}$ , диалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ ,  
 циклоалкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ , циклоалкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или  
 замещенный вариант любой из этих групп.
36. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-29, 33 и 34, где  $R_2$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или  
 замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
37. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-29, 33, 34 и 36, где  $R_2$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .
38. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-29, 33, 34, 36 и 37, где  $R_2$  означает метил.
39. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-36, где  $R_2$  означает замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
40. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-36 и 39, где  $R_2$  is 1-гидроксиэт-2-ил.
41. Соединение по любому из п.п. 1-31, где  $R_c$  означает водород.
42. Соединение по любому из п.п. 1-31, где  $R_c$  означает одновалентную защитную  
 группу аминогруппы.
43. Соединение по любому из п.п. 1-31 и 42, где  $R_c$  означает трет-

бутилоксикарбонил.

44. Соединение по любому из п.п. 1-31, где  $R_c$  is ацил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ .
45. Соединение по любому из п.п. 1-31 и 44, где  $R_c$  означает замещенный ацил $_{(C \leq 8)}$ .
46. Соединение по любому из п.п. 1-31, 44 и 45, где  $R_c$  означает трифторацетил.
47. Соединение по п. 1-31, где  $R_d$  означает водород.
48. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-21, 23 и 32-40, где  $R_4$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
49. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-21, 23, 32-40 и 48, где  $R_4$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .
50. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-21, 23, 32-40, 48 и 49, где  $R_4$  означает метил или этил.
51. Соединение по п. 50, где  $R_4$  означает метил, кроме того, где метил в основном представляет собой тридейтериометил.
52. Соединение по п. 51, где изотопное замещение дейтерием в каждом из трех положений превышает 90%.
53. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40 и 48, где  $R_4$  означает замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
54. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40, 48 и 53, где  $R_4$  означает 1,1-дифторэт-1-ил, дифформетил или фформетил.
55. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24 и 32-40, где  $R_4$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .
56. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40 и 55, где  $R_4$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .
57. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40, 55 и 56, где  $R_4$  означает циклопропил.
58. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-19, 21-24 и 32-40, где  $R_4$  означает алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$  или замещенную алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ .
59. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-19, 21-24, 32-40 и 58, где  $R_4$  означает алкоксигруппу $_{(C \leq 8)}$ .
60. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-19, 21-24, 32-40, 58 и 59, где  $R_4$  означает трет-бутоксигруппу.
61. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-22 и 32-40, где  $R_4$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$  или замещенную алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .
62. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-22, 32-40 и 61, где  $R_4$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .
63. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-22, 32-40, 61 и 62, где  $R_4$  означает метиламиногруппу.
64. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24 и 32-40, где  $R_4$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкенил $_{(C \leq 8)}$ .
65. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40 и 64, где  $R_4$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$ .
66. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32-40, 64 и 65, где  $R_4$  означает этенил.

67. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-24, 32, 34 и 48-66, где  $R_5$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
68. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-32, 34 и 48-67, где  $R_5$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .
69. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-32, 34 и 48-68, где  $R_5$  означает метил или этил.
70. Соединение по п. 69, где  $R_5$  означает метил, кроме того, где метил в основном представляет собой тридейтериометил.
71. Соединение по п. 70, где изотопное замещение дейтерием в каждом из трех положений превышает 90%.
72. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-32, 34 и 48-67, где  $R_5$  означает замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .
73. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-32, 34, 48-67 и 72, где  $R_5$  означает 1,1-дифторэт-1-ил, дифформетил или фформетил.
74. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35 и 48-66, где  $R_5$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .
75. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35, 48-66 и 74, где  $R_5$  означает циклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .
76. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35, 48-66, 74 и 75, где  $R_5$  означает циклопропил.
77. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-33 и 48-66, где  $R_5$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$  или замещенную алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .
78. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-33, 48-66 и 77, где  $R_5$  означает алкиламиногруппу $_{(C \leq 8)}$ .
79. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-33, 48-66, 77 и 78, где  $R_5$  означает метиламиногруппу.
80. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35 и 48-66, где  $R_5$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкенил $_{(C \leq 8)}$ .
81. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35, 48-66 и 80, где  $R_5$  означает алкенил $_{(C \leq 8)}$ .
82. Соединение по любому из п.п. 1-4, 9-35, 48-66, 80 и 81, где  $R_5$  означает этенил.
83. Соединение по любому из п.п. 1-17, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ , замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ ,  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ .
84. Соединение по любому из п.п. 1-17 и 83, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ .
85. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 84, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероарил $_{(C \leq 8)}$ .
86. Соединение по любому из п.п. 1-17 и 83-85, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют 3,5-диметилпиразол-1-ил, триазол-1-ил, 4-метилтриазол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1*H*-1,2,4-триазол-1-ил, 4*H*-1,2,4-триазол-4-ил, пиразол-1-ил, тетразол-1-ил или имидазол-1-ил.

87. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 84, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероарил $_{(C\leq 8)}$ .

88. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83, 84 и 87, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют 4-метилкарбамоилтриазол-1-ил, 4-(гидроксиметил)триазол-1-ил, 4-(фторметил)триазол-1-ил, 4-(дифторметил)триазол-1-ил, 5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил или 3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил.

89. Соединение по любому из п.п. 1-17 и 83, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$  или замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ .

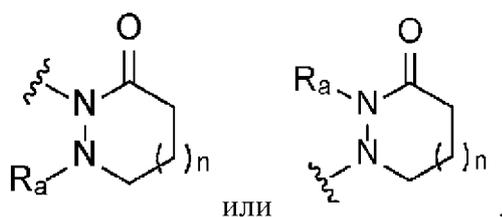
90. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 89, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ .

91. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83, 89 и 90, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют оксазолидин-3-ил, азетидин-1-ил или .

92. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 89, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ .

93. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83, 89 и 92, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой имидазолидин-2-он-1-ил, 3-метилимидазолидин-2-он-1-ил, оксазолидин-2-он-3-ил, азетидин-2-он-1-ил, пирролидин-2-он-1-ил, 3-оксоазетидин-1-ил, 3-оксопиразолидин-1-ил, 5-оксопиразолидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, 3-фторазетидин-1-ил, 2-оксооксазилидин-3-ил, 2-оксооксазол-3(2*H*)-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил, 3,3-дифторазетидин-1-ил, 4-метил-2,5-диоксопиперазин-1-ил или 4-метил-3-оксопиперазин-1-ил.

94. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83, 89 и 92, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C\leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$R_a$  означает водород, алкил $_{(C\leq 5)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 5)}$ .

95. Соединение по любому из п.п. 6-17 и 94, где  $n$  равно 0 или 1.

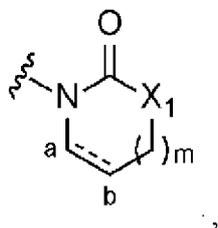
96. Соединение по любому из п.п. 6-17, 94 и 95, где  $n$  равно 0.

97. Соединение по любому из п.п. 6-17 и 94-96, где  $R_a$  означает водород.

98. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83, 89 и 94-96, где группа  $-NR_1R_2$

представляет собой 3-оксопиразолидин-1-ил или 5-оксопиразолидин-1-ил.

99. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 89, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

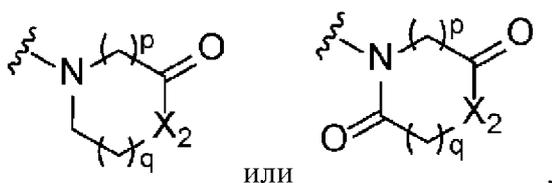
связи между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью или двойной связью;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3; и

$X_1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$  или  $-N(R_b)-$ , где:

$R_b$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

100. Соединение по любому из п.п. 1-17, 83 и 89, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$  и образуют замещенный  $N$ -гетероциклоалкил $_{(C \leq 8)}$ , кроме того, где группа  $-NR_1R_2$  описывается формулой:



где:

$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 0 или 1; и

$X_2$  означает  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , или  $-N(R_c)-$ , где:

$R_c$  означает водород, алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

101. Соединение по любому из п.п. 6-17 и 99, где связь между атомами  $a$  и  $b$  является ординарной связью.

102. Соединение по любому из п.п. 6-17 и 99, где связь между атомами  $a$  и  $b$  является двойной связью.

103. Соединение по любому из п.п. 6-17 и 99, где  $m$  равно 0 или 1.

104. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99 и 101-103, где  $m$  равно 0.

105. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99 и 101-104, где  $X_1$  означает  $-O-$ .

106. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99 и 101-104, где  $X_1$  означает  $-N(R_b)-$ .

107. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99, 101-104 и 106, где  $R_b$  означает водород.

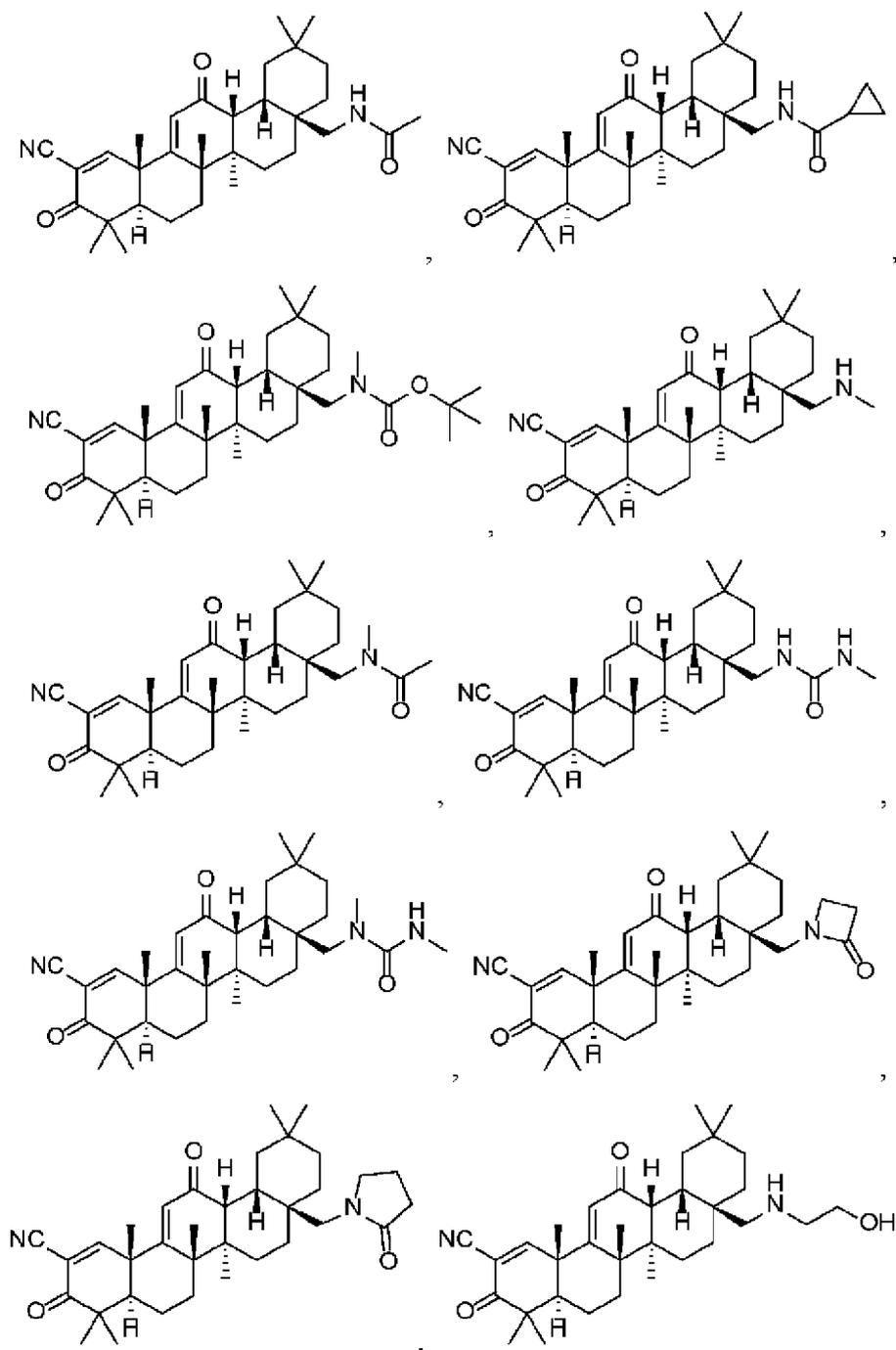
108. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99, 101-104 и 106, где  $R_b$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 8)}$ .

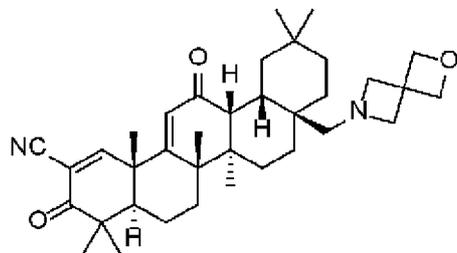
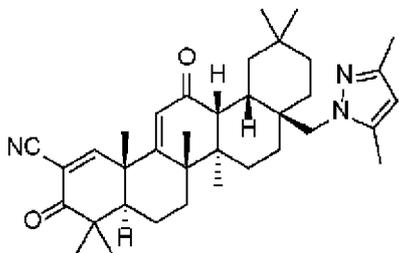
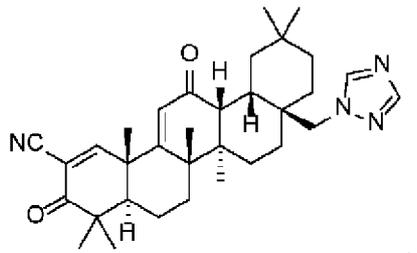
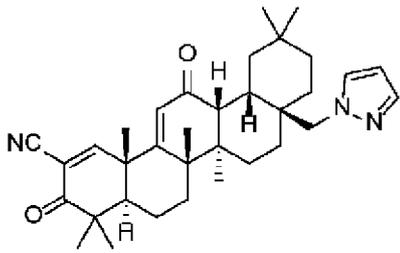
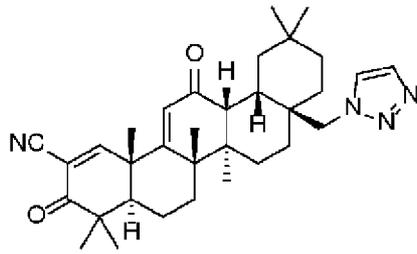
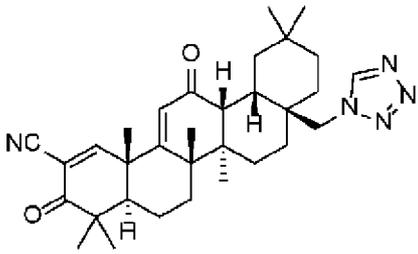
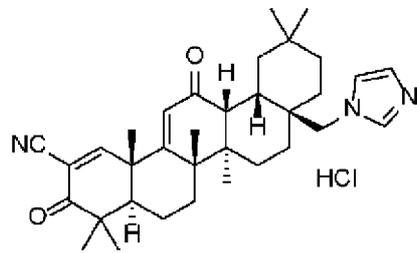
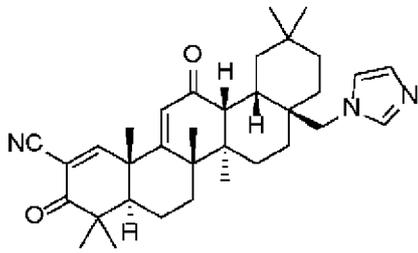
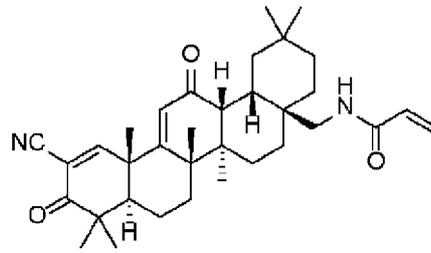
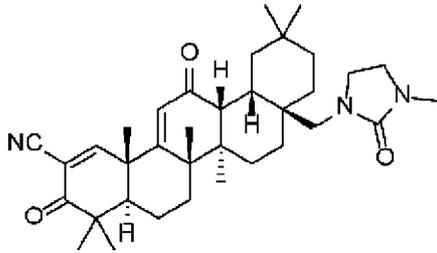
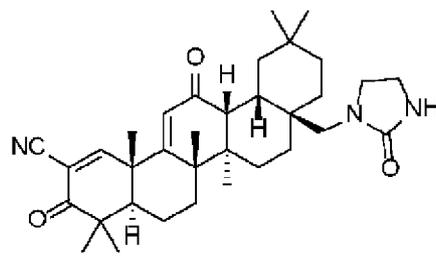
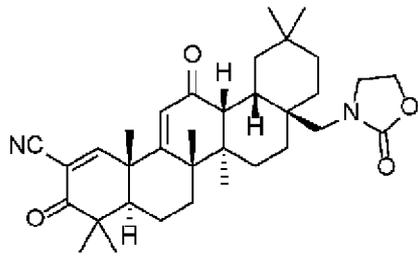
109. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99, 101-104, 106 и 108, где  $R_b$  означает алкил $_{(C \leq 8)}$ .

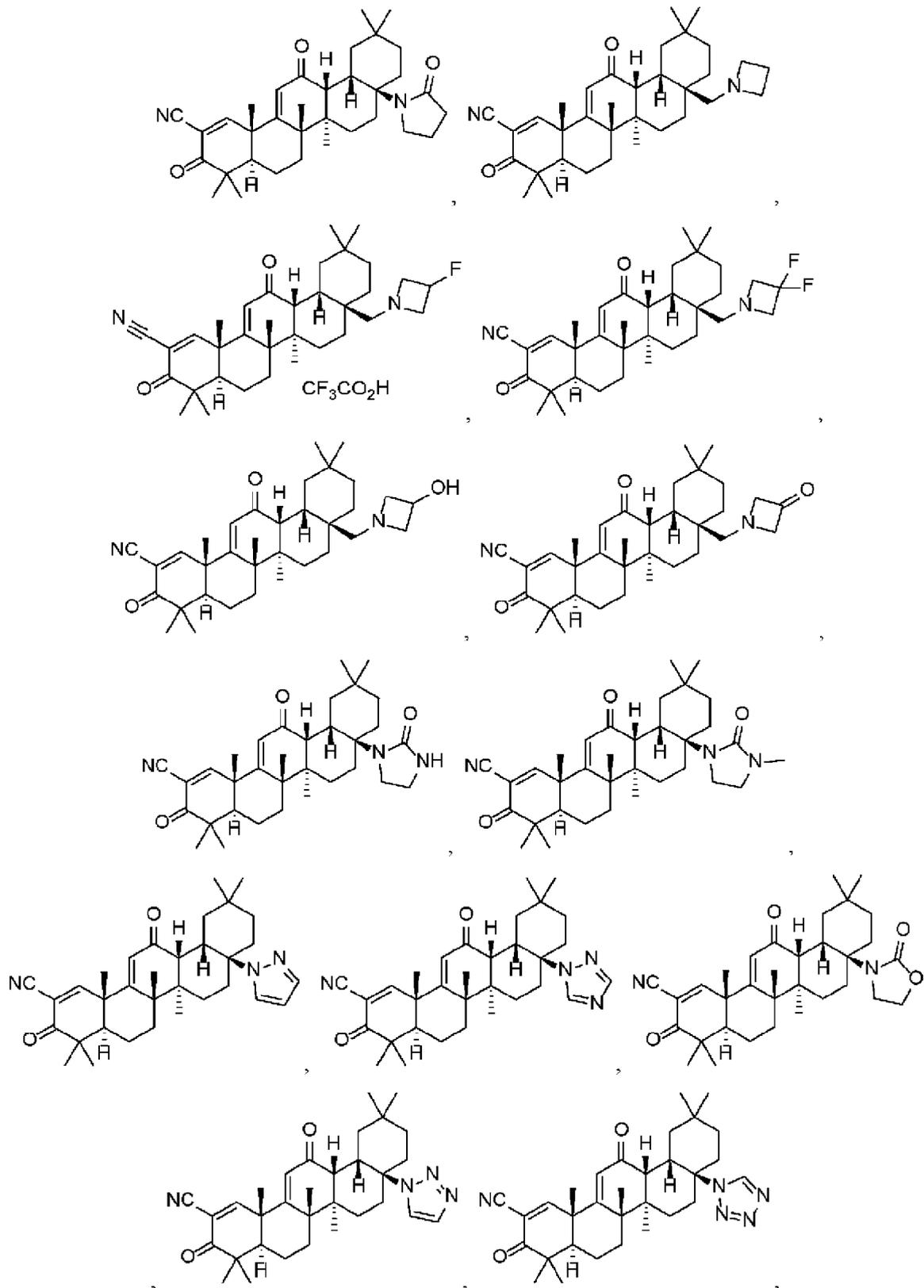
110. Соединение по любому из п.п. 6-17, 99, 101-104, 106, 108 и 109, где  $R_b$  означает метил.

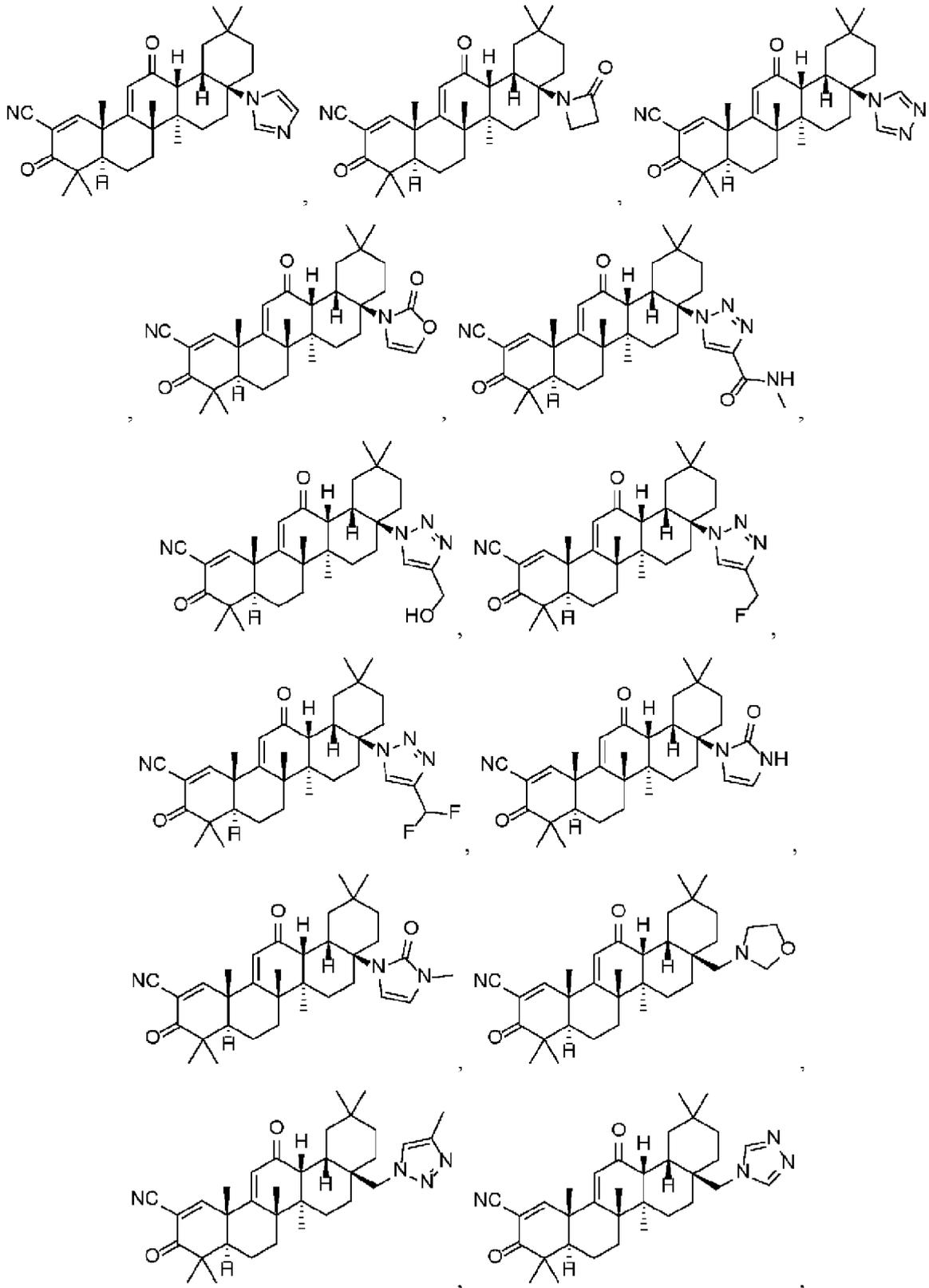
111. Соединение по любому из п.п. 1-17, где  $R_1$  и  $R_2$  взяты вместе с атомом азота группы  $-NR_1R_2$ , где группа  $-NR_1R_2$  представляет собой 3-оксо-1-(трет-бутоксикарбонил)пиразолидин-2-ил.

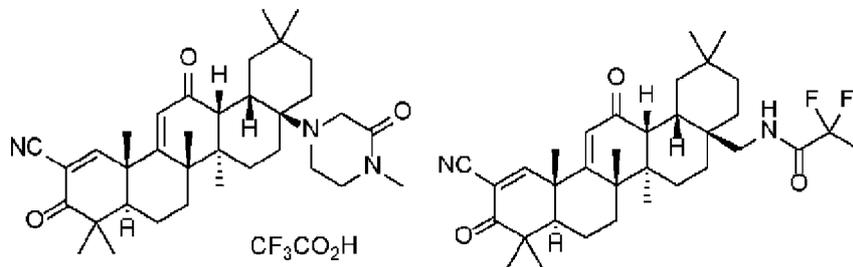
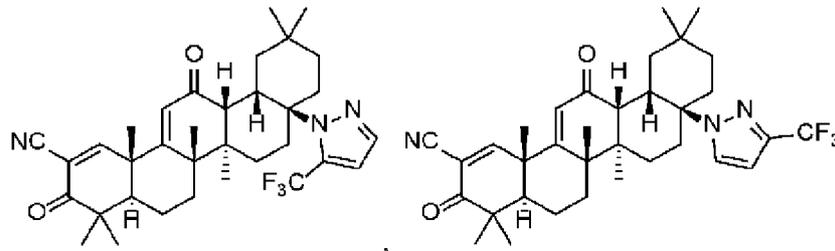
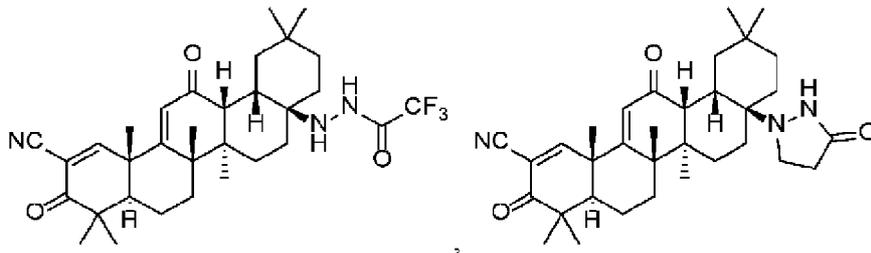
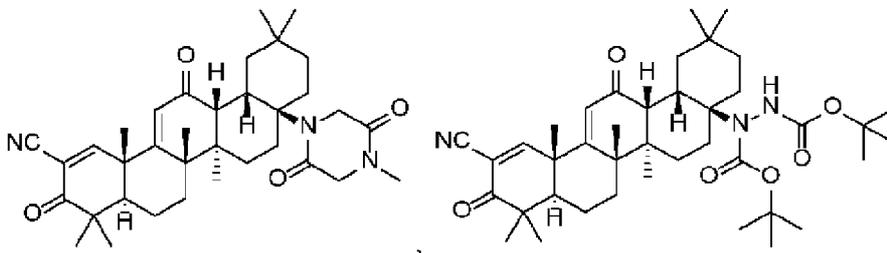
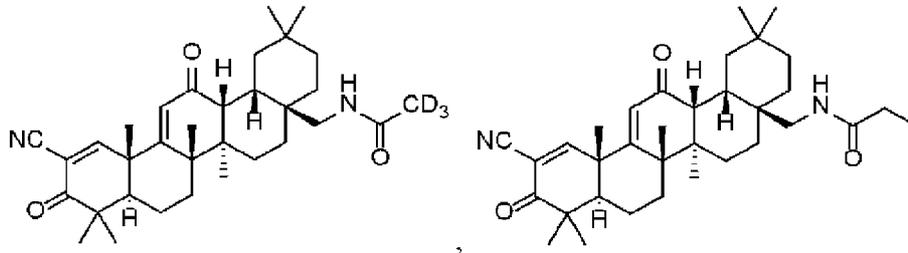
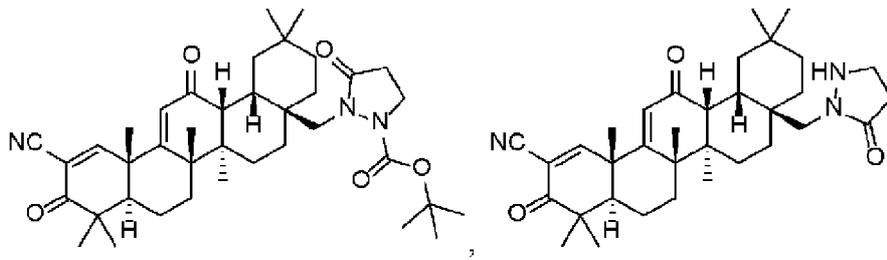
112. Соединение по любому из п.п. 1-111, где соединение дополнительно определяется, как:



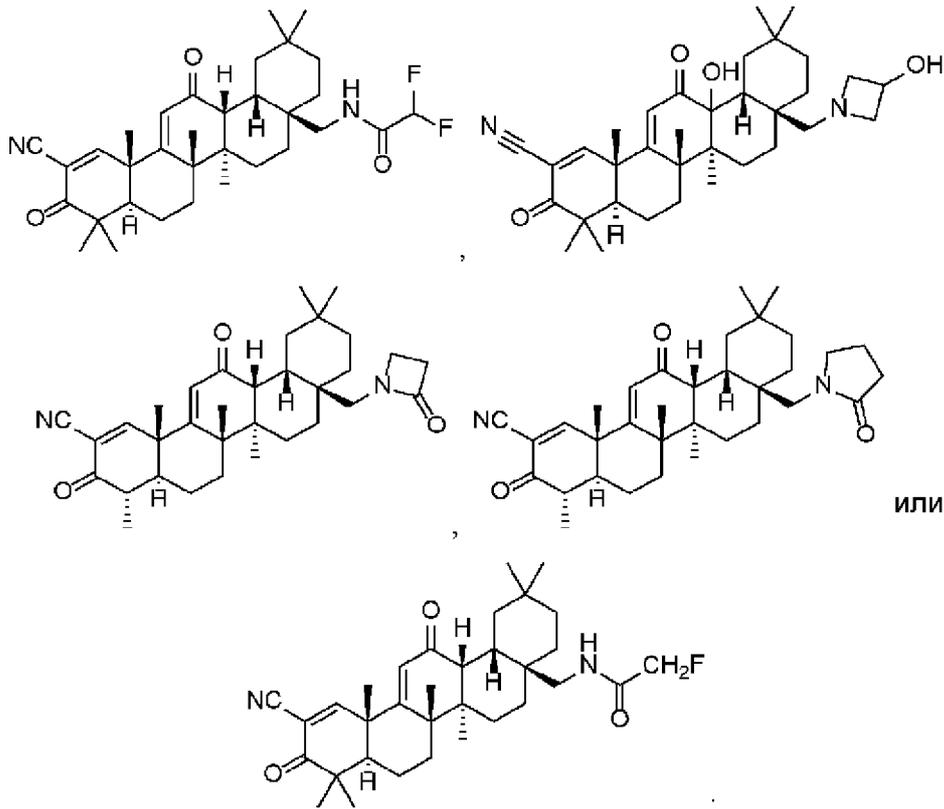






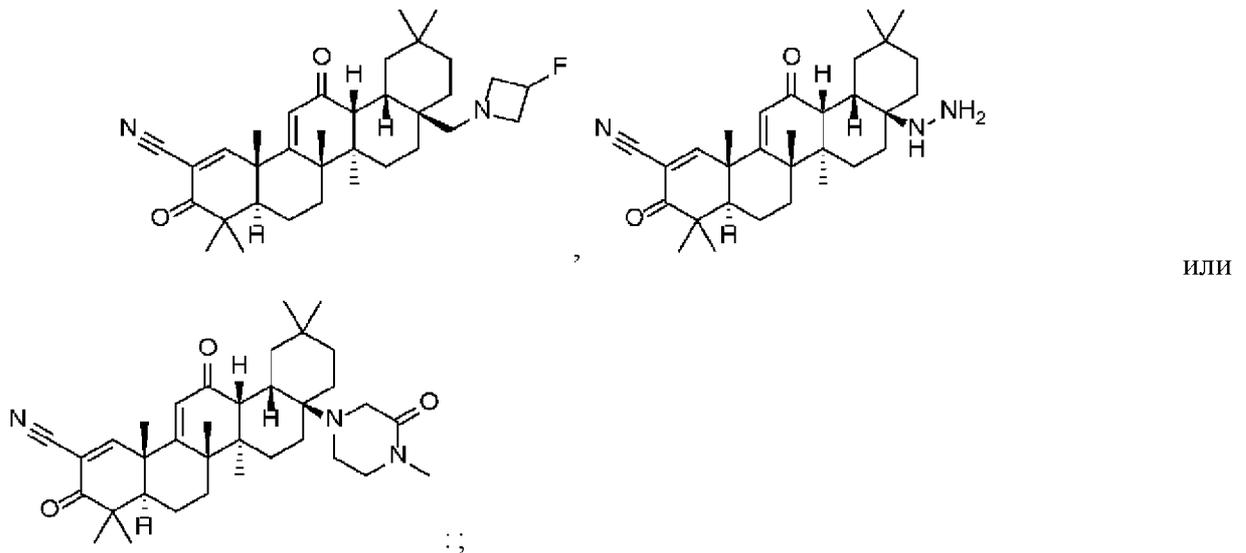


CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H



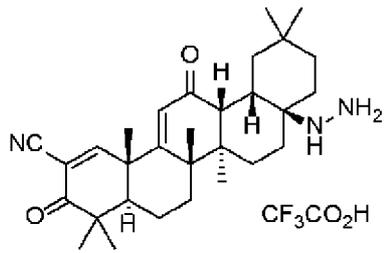
или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

113. Соединение по любому из п.п. 1-111, где соединение дополнительно определяется, как:

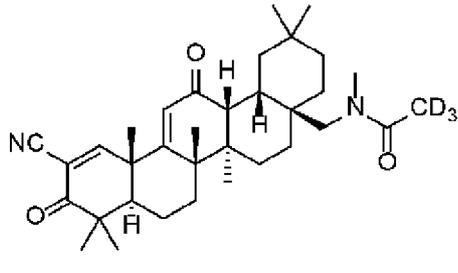


или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

114. Соединение по любому из п.п. 1-111 и 113, где соединение дополнительно определяется, как:

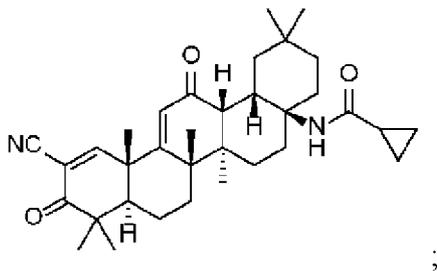


115. Соединение по любому из п.п. 1-111, где соединение дополнительно определяется, как:



или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

116. Соединение формулы:



или фармацевтически приемлемая соль соединения, описывающегося любой из этих формул.

117. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(А) соединение по любому из п.п. 1-116; и

(В) инертный наполнитель.

118. Фармацевтическая композиция по п. 117, где фармацевтическая композиция приготовлена для введения перорально, внутрь жировой ткани, внутриартериально, внутрисуставно, интракраниально, внутрикожно, внутрь пораженных тканей, внутримышечно, назально, внутриглазно, внутривагинально, внутрибрюшинно, внутриплеврально, внутрь предстательной железы, внутриректально, внутриоболочечно, внутритрахеально, внутриопухолево, внутрипупочно, внутривагинально, внутривенно, внутрипузырно, в стекловидное тело, липосомно, местно, в слизистую оболочку, парентерально, ректально, подконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, чрескожно, вагинально, в кремах, в липидных композициях, с помощью катетера, с помощью лаважа, с помощью непрерывного вливания, с помощью вливания, с помощью ингаляции, с помощью инъекции, с помощью локальной доставки, или с

помощью локального вливания.

119. Фармацевтическая композиция по п. 118, где фармацевтическая композиция приготовлена для перорального введения.

120. Фармацевтическая композиция по п. 118, где фармацевтическая композиция приготовлена для введения с помощью инъекции.

121. Фармацевтическая композиция по п. 120, где фармацевтическая композиция приготовлена для внутриагтерияльного введения, внутримышечного введения, внутривентрального введения или внутривенного введения.

122. Фармацевтическая композиция по п. 118, где фармацевтическая композиция приготовлена для местного введения.

123. Фармацевтическая композиция по п. 122, где фармацевтическая композиция приготовлена для местного введения на кожу или в глаза.

124. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 117-123, где фармацевтическая композиция приготовлена в виде разовой дозы.

125. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-116 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 117-124.

126. Соединение по любому из п.п. 1-116 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 117-124 для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения.

127. Применение соединения по любому из п.п. 1-116 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 117-124 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или нарушения.

128. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где пациентом является млекопитающее.

129. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где пациентом является человек.

130. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является патологическое состояние, связанное с воспалением, и/или окислительный стресс.

131. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является рак.

132. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является сердечно-сосудистое заболевание.

133. Способ по п. 132 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 132, или применение по п. 132, где сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

134. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является аутоиммунное заболевание.

135. Способ по п. 134 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 134, или применение по п. 134, где аутоиммунным заболеванием является болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанка или псориаз.

136. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является нейродегенеративное заболевание.

137. Способ по п. 136 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 136, или применение по п. 136, где нейродегенеративным заболеванием является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Гентингтона.

138. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является хроническое заболевание почек, диабет, мукозит, воспалительная болезнь кишечника, дерматит, сепсис, ишемическое реперфузионное поражение, грипп, остеоартрит, остеопороз, панкреатит, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, муковисцидоз, идиопатический фиброз легких, рассеянный склероз, мышечная дистрофия, кахексия или реакция "трансплантат против хозяина".

139. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является заболевание глаз.

140. Способ по п. 139 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 139, или применение по п. 139, где заболеванием глаз является увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна или ретинопатия.

141. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболевание или нарушение является нервнопсихиатрическим.

142. Способ по п. 141 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 141, или применение по п. 141, где нервнопсихиатрическим заболеванием или нарушением является шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, эпилепсия, посттравматическое стрессовое нарушение, синдром нарушения внимания, аутизм или нервная анорексия.

143. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболевание или нарушение связано с митохондриальной дисфункцией.

144. Способ по п. 143 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 143, или применение по п. 143, где заболеванием или нарушением, связанным с митохондриальной дисфункцией является атаксия Фридрейха.

145. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является хроническая боль.

146. Способ по п. 125 или соединение, или фармацевтическая композиция для применения по п. 126, или применение по п. 127, где заболеванием или нарушением является невропатическая боль.

147. Способ ингибирования образования оксида азота, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту количества соединения или композиции по п.п. 1-124, достаточного для ингибирования образования индуцированного посредством IFN- $\gamma$  оксида азота в одной или большем количестве клеток пациента.

148. Соединение по любому из п.п. 1-116 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 117-124 для применения для ингибирования образования оксида азота.

149. Применение соединения по любому из п.п. 1-116 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 117-124 для приготовления лекарственного средства для ингибирования образования оксида азота.

По доверенности