

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392041 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.05(22) Дата подачи заявки  
2022.01.18

(51) Int.Cl. C07J 63/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)  
C07J 71/00 (2006.01) A61P 21/06 (2006.01)  
A61P 1/18 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)

## (54) СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/199,694

(32) 2021.01.18

(33) US

(86) PCT/US2022/012831

(87) WO 2022/155614 2022.07.21

(71) Заявитель:

РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)

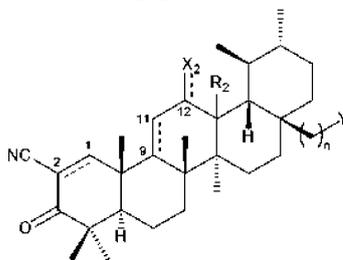
(72) Изобретатель:

Цзян Синь, До Ха, Сунь Хайчжоу,  
Висник Мелеэн, Крол Роберт М., мл.  
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе описаны соединения формулы



(I-A),

где переменные имеют значения, определенные в данном документе. Также предложены их фармацевтические композиции. В некоторых аспектах соединения и композиции, предложенные в данном документе, могут быть использованы в качестве антиоксидантных модуляторов воспаления. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы, в которых соединения и композиции, описанные в данном документе, применяют для лечения заболеваний и расстройств, связанных с воспалением и раком.

A1

202392041

202392041

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578815EA/019

### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/199694, поданной 18 января 2021 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Согласно Своду федеральных нормативных актов США, раздел 37, 1.821(c), вместе с ней подан перечень последовательностей в виде текстового файла, соответствующего Американскому стандарту по обмену информацией (ASCII), озаглавленного «REATP0119WO\_ST25.txt», созданного 17 января 2022 года и имеющего размер ~1 килобайт. Полное содержание вышеупомянутого файла включено в данный документ посредством ссылки.

#### УРОВень техники

#### Область техники

Данное изобретение относится, в общем, к областям биологии, химии и медицины. Более конкретно, оно относится к соединениям, композициям и способам лечения и предотвращения заболеваний и расстройств, таких как те, которые связаны с окислительным стрессом и воспалением.

#### Описание уровня техники

Противовоспалительная и антипролиферативная активность природных тритерпеноидов, включая урсоловую кислоту и олеаноловую кислоту, была усилена с помощью химических модификаций. Например, были разработаны 2-циано-3,12-диоксоурсан-1,9(11)-диен-28-овая кислота (CDDU), 2-циано-3,12-диоксоолеана-1,9(11)-диен-28-овая кислота (CDDO) и родственные соединения (Fu *et al.*, 2014; 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 патенты США 7915402; 7943778; 8071632; 8124799; 8129429; 8338618, 8993640, 9701709, 9,512,094 и 9889143). Проведена клиническая оценка метилового эфира, бардоксолонметила (CDDO-Me), в том числе для лечения рака и хронического заболевания почек (Pergola *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012).

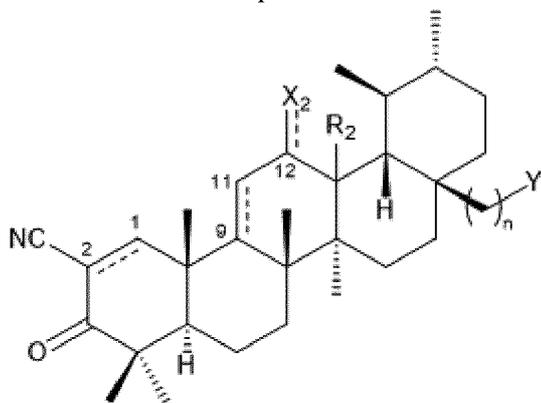
Также было показано, что синтетические тритерпеноидные аналоги олеаноловой кислоты являются ингибиторами клеточных воспалительных процессов, таких как индукция под действием IFN- $\gamma$  индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и COX-2 в мышинных макрофагах. См. Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) и Honda *et al.* (2002). Было показано, что синтетические производные другого тритерпеноида, бетулиновой кислоты, также ингибируют клеточные воспалительные процессы, хотя указанные соединения охарактеризованы менее подробно (Honda *et al.*, 2006). Фармакология указанных синтетических тритерпеноидных молекул является сложной. Было показано, что

соединения, полученные из олеаноловой кислоты, влияют на функцию многих белковых мишеней и, следовательно, модулируют активность нескольких важных клеточных сигнальных путей, 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). Производные бетулиновой кислоты, несмотря на то, что они проявляют сравнимые противовоспалительные свойства, также, по-видимому, имеют существенные различия по своей фармакологии по сравнению с соединениями, полученными из олеаноловой кислоты (Liby *et al.*, 2007b). С учетом того, что профили биологической активности известных производных тритерпеноидов варьируются, а также принимая во внимание широкий спектр заболеваний, которые можно лечить или предотвращать с применением соединений, имеющих мощный антиокислительный и противовоспалительный эффект, и высокую степень неудовлетворенной медицинской потребности, представленной в таком разнообразии заболеваний, необходимо синтезировать новые соединения, включая те, источником которых являются различные природные продукты, с разнообразными структурами, которые могут иметь улучшенные профили биологической активности, для лечения одного или более показаний.

#### Сущность изобретения

В данном изобретении предложены новые синтетические производные тритерпеноидов с противовоспалительными и/или антиоксидантными свойствами, фармацевтические композиции и способы их получения, а также способы их применения.

В одном аспекте предложены соединения формулы:



(I-A),

где:

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

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

связь между атомом 12 и  $X_2$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$n$  равен 0-6;

$X_2$  представляет собой оксо или  $X_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено ниже, при условии, что если  $X_2$  представляет собой оксо, то связь между атомом 12 и  $X_2$

представляет собой двойную связь, а если  $X_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено ниже, то связь между атомом 12 и  $X_2$  представляет собой одинарную связь;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксигруппу; или  $R_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено ниже; и

$Y$  представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген или аминогруппу; или

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

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксигруппу или аминогруппу; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

– $C(O)R_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, –NHC(NH)–алкил<sub>(C≤12)</sub> или –NHOR<sub>13</sub>, где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

–NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

$R_9$  представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub> или

–CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

– $C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, аминогруппу, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–CH=NOR<sub>11</sub>, где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

Y связан с R<sub>2</sub> и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

m равен 0-6; и

X<sub>1</sub> представляет собой  $-O-$ ; или

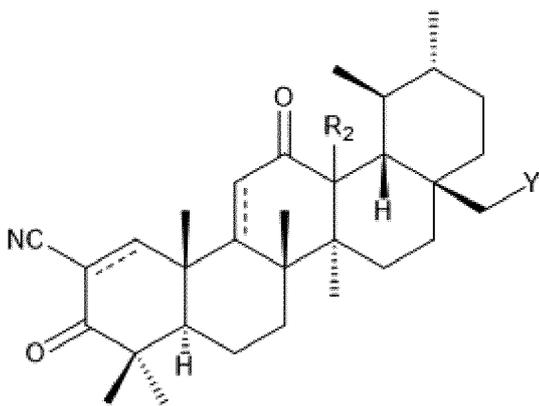
Y связан с X<sub>2</sub> и представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)-$ , где:

o равен 0-6; и

X<sub>2</sub> представляет собой  $-O-$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:



(I),

где:

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

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

n равен 0-6;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или гидрокси; или R<sub>2</sub> связан с Y, определение которого приведено выше; и

Y представляет собой водород, гидрокси, галоген или амино; или

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

$-арендиил_{(C≤12)}-R_3$ , замещенный  $-арендиил_{(C≤12)}-R_3$ ,  $-гетероарендиил_{(C≤12)}-R_3$  или замещенный  $-гетероарендиил_{(C≤12)}-R_3$ , где:

R<sub>3</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-алкандиил_{(C≤12)}-R_4$  или замещенный  $-алкандиил_{(C≤12)}-R_4$ , где:

R<sub>4</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-алкандиил_{(C≤12)}C(O)-R_5$  или замещенный  $-алкандиил_{(C≤12)}C(O)R_5$ , где:

R<sub>5</sub> представляет собой гидрокси или амино; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, -NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или -NHOR<sub>13</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub> или

-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

R<sub>10</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-C(O)R<sub>12</sub>, где:

R<sub>12</sub> представляет собой водород, амина, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-CH=NOR<sub>11</sub>, где:

R<sub>11</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

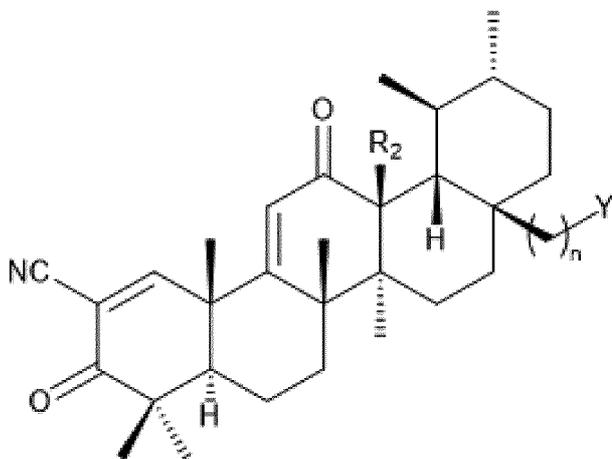
Y связан с R<sub>2</sub> и представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sub>1</sub>-, где:

m равен 0-6; и

X<sub>1</sub> представляет собой -O-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительных вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:



где:

n равен 0-6;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксид; или  $R_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше; и

$Y$  представляет собой водород, гидроксид, галоген или амин; или

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

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или амин; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

– $C(O)R_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, –NHC(NH)–алкил<sub>(C≤12)</sub> или –NHOR<sub>13</sub>, где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>;

–NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

$R_9$  представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub> или

–CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

– $C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, амин, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–CH=NOR<sub>11</sub>, где:

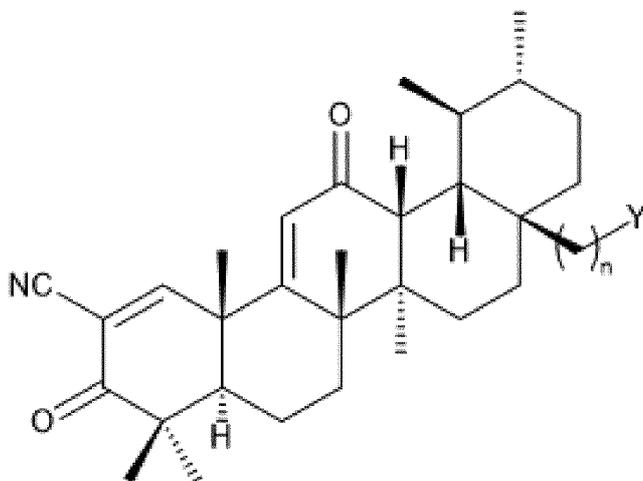
$R_{11}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

$Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

$m$  равен 0-6;

$X_1$  представляет собой  $-O-$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительных вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:



(III),

где:

$n$  равен 0-6;

$Y$  представляет собой водород, гидроксильную, галогенную или аминогруппу; или

алкил $_{(C \leq 12)}$ , алкенил $_{(C \leq 12)}$ , алкинил $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , амидо $_{(C \leq 12)}$ , ацилокси $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 12)}$ , аралкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероаралкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-арендиил_{(C \leq 12)}-R_3$ , замещенный  $-арендиил_{(C \leq 12)}-R_3$ ,  $-гетероарендиил_{(C \leq 12)}-R_3$  или замещенный  $-гетероарендиил_{(C \leq 12)}-R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-алкандиил_{(C \leq 12)}-R_4$  или замещенный  $-алкандиил_{(C \leq 12)}-R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-алкандиил_{(C \leq 12)}-C(O)R_5$  или замещенный  $-алкандиил_{(C \leq 12)}-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксильную или аминогруппу; или

алкокси $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-C(O)R_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ ,  $-NHC(NH)-алкил_{(C \leq 12)}$  или  $-NHOR_{13}$ , где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ ;

$-NR_8R_9$ , где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ ; и

$R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ , алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$  или

$-\text{CO}_2R_{10}$ , где:

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{C(O)}R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{CH=NOR}_{11}$ , где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ ; или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой двойную связь или эпоксидированную двойную связь. В некоторых вариантах реализации связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой двойную связь. В других вариантах реализации связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой эпоксидированную двойную связь. В некоторых вариантах реализации связь между атомом 9 и атомом 11 представляет собой одинарную связь. В других вариантах реализации связь между атомом 9 и атомом 11 представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах реализации  $X_2$  представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации  $n$  равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации  $n$  равен 0. В других вариантах реализации  $n$  равен 1. В других вариантах реализации  $n$  равен 2.

В некоторых вариантах реализации  $Y$  представляет собой водород, гидроксид, галоген или amino; или

алкил $_{(C \leq 12)}$ , алкенил $_{(C \leq 12)}$ , алкинил $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , амидо $_{(C \leq 12)}$ , ацилокси $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , арил $_{(C \leq 12)}$ , гетероарил $_{(C \leq 12)}$ , аралкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероаралкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{арендиил}_{(C \leq 12)}-R_3$ , замещенный  $-\text{арендиил}_{(C \leq 12)}-R_3$ ,  $-\text{гетероарендиил}_{(C \leq 12)}-R_3$  или замещенный  $-\text{гетероарендиил}_{(C \leq 12)}-R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-R_4$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}\text{C(O)}-R_5$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или amino; или

алкокси $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой amino; или алкил<sub>(C≤12)</sub>, амидо<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub> или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>, где:

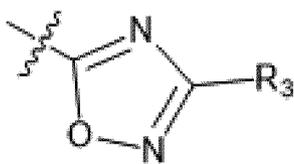
R<sub>3</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>4</sub> или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>4</sub>, где:

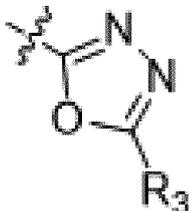
R<sub>4</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкокси<sub>(C≤12)</sub>.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой amino. В других вариантах реализации Y представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>, такой как гидроксиметил или метиламинометил. В других вариантах реализации Y представляет собой амидо<sub>(C≤12)</sub> или замещенный амидо<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой амидо<sub>(C≤12)</sub>, такой как ацетамидо или пропионамидо. В других вариантах реализации Y представляет собой замещенный амидо<sub>(C≤12)</sub>, такой как 2,2-дифторпропионамидо или 2,2-дифторацетамидо. В других вариантах реализации Y представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, такой как оксазолидин-3-илметил или азетидин-1-ил. В других вариантах реализации Y представляет собой замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, такой как 2-оксооксазолидин-3-ил, 3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, метил-3-оксопиразолидин-1-карбоксилат, 5-оксопиразолидин-1-ил, 2-оксоазетидин-1-ил и 2-оксопирролидин-1-ил. В других вариантах реализации Y представляет собой гетероарил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероарил<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой гетероарил<sub>(C≤12)</sub>, такой как 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-тетразол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-имидазол-1-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил. В других вариантах реализации Y представляет собой замещенный гетероарил<sub>(C≤12)</sub>, такой как 4-бром-1H-пиразол-1-ил, 3-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил или 3-(фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

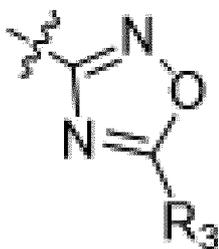
В других вариантах реализации Y представляет собой –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub> или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>. В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>. В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой группу формулы:



В других вариантах реализации Y представляет собой группу формулы:



В других вариантах реализации Y представляет собой группу формулы:



В некоторых вариантах реализации  $R_3$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метил или этил. В других вариантах реализации  $R_3$  представляет собой замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как 2-метоксиэтил, метоксиметил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, (диметиламино)метил, 1-метоксиэтил или фторметил. В некоторых вариантах реализации  $R_3$  представляет собой полярно-замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой монополярно-замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации моноаминоалкил $_{(C \leq 12)}$ , монофторалкил $_{(C \leq 12)}$  или моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой монофторалкил $_{(C \leq 12)}$  или моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как 2-гидроксиэтил или гидроксиметил. В других вариантах реализации  $R_3$  представляет собой монофторалкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как фторметил. В других вариантах реализации  $R_3$  представляет собой циклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как циклопропил. В других вариантах реализации  $R_3$  представляет собой  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-R_4$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-R_4$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой  $-\text{метандиил}-R_4$ . В некоторых вариантах реализации  $R_4$  представляет собой алкокси $_{(C \leq 12)}$ , такой как *трет*-бутокси.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-C(O)R_5$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C \leq 12)}-C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидрокси или amino; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп.

В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой гидроксильную группу. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой аминогруппу. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, такой как метокси. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, такой как метиламино или этиламино. В других вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой замещенный алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, такой как 2,2-дифторэтан-1-амино. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, такой как циклопропил. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, такой как циклопропиламино. В некоторых вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>. В дополнительных вариантах реализации R<sub>5</sub> представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, такой как азетидин или пирролидин.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой

-C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, -NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или -NHOR<sub>13(C≤12)</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил или замещенный алкил; или

-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub> или

-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

R<sub>10</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-C(O)R<sub>12</sub>, где:

R<sub>12</sub> представляет собой водород, амино, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-CH=NOR<sub>11</sub>, где:

R<sub>11</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

В дополнительных вариантах реализации Y представляет собой -C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, -NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или -NHOR<sub>13(C≤12)</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил или замещенный алкил.

В некоторых вариантах реализации  $R_7$  представляет собой водород. В других вариантах реализации  $R_7$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_7$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , такой как циклопропиламино. В некоторых вариантах реализации  $R_7$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_7$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как азетидин или пирролидин. В некоторых вариантах реализации  $R_7$  представляет собой -NHC(NH)-алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как -NHC(NH)CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации  $R_7$  представляет собой -NHOR<sub>13</sub> $_{(C \leq 12)}$ , где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

В некоторых вариантах реализации  $R_{13}$  представляет собой водород. В других вариантах реализации  $R_{13}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метил.

В некоторых вариантах реализации  $Y$  представляет собой  $-NR_8R_9$ , где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ ; и

$R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ , алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ ; или

$-\text{CO}_2R_{10}$ , где

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{C}(\text{O})R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

В некоторых вариантах реализации  $R_8$  представляет собой водород. В других вариантах реализации  $R_8$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_8$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метил. В некоторых вариантах реализации  $R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$ , такой как ацетил, метилацетил, циклопропилкарбоксил или циклобутилкарбоксил. В других вариантах реализации  $R_9$  представляет собой замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метиламинокарбонил, дифторацетил или дифторметилацетил. В некоторых вариантах реализации  $R_9$  представляет собой алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_9$  представляет собой алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метилсульфонил или этилсульфонил. В некоторых вариантах реализации  $R_9$  представляет собой циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , такой как циклопропилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ .

В некоторых вариантах реализации  $R_9$  представляет собой  $-\text{CO}_2R_{10}$ , где  $R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ , или замещенную

версию любой из указанных групп. В некоторых вариантах реализации  $R_{10}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_{10}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метил или *трет*-бутил. В других вариантах реализации  $R_9$  представляет собой  $-C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

В некоторых вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой водород. В других вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой amino. В других вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой алкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкиламино $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , такой как метиламино или этиламино. В некоторых вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой диалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ . В других вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , такой как циклопропиламино. В некоторых вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_{12}$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как азетидин.

В некоторых вариантах реализации  $Y$  представляет собой:  $-CH=NOR_{11}$ , где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

В некоторых вариантах реализации  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах реализации  $R_{11}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ . В дополнительных вариантах реализации  $R_{11}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ , такой как метил.

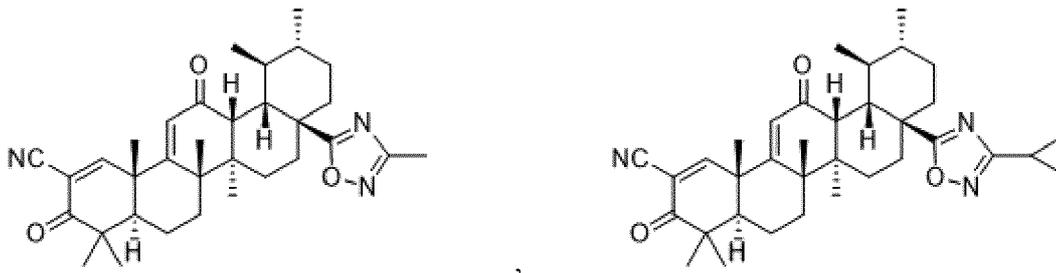
В некоторых вариантах реализации  $Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

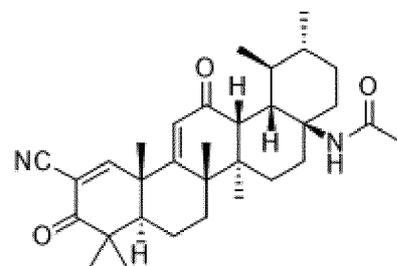
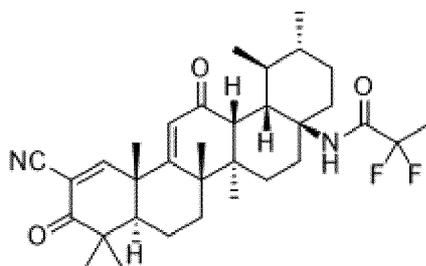
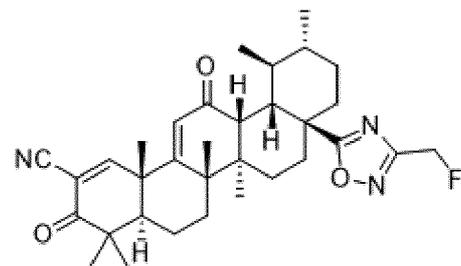
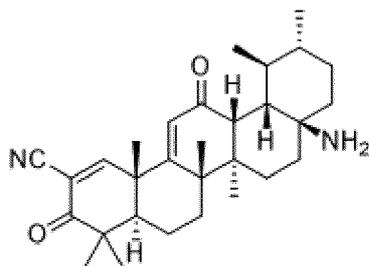
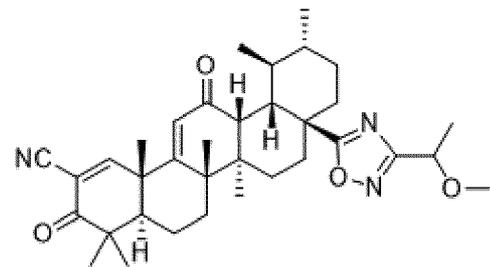
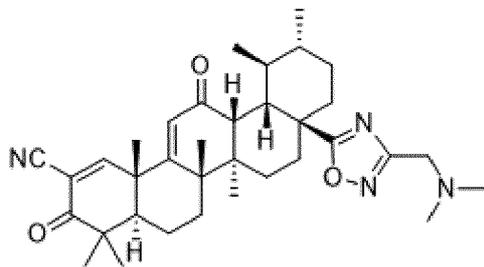
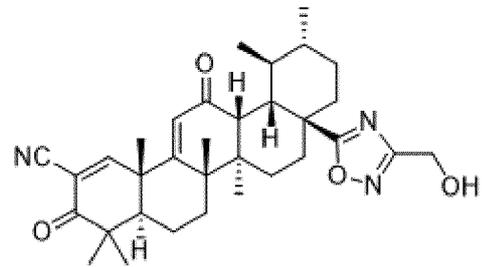
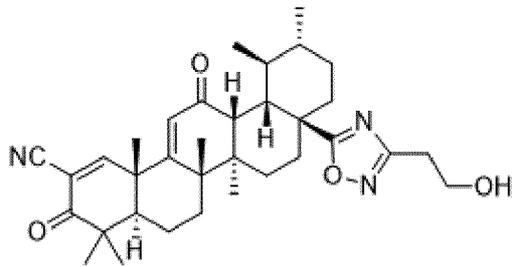
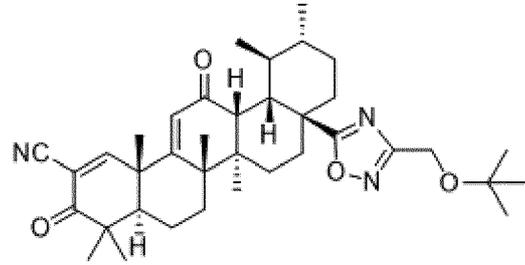
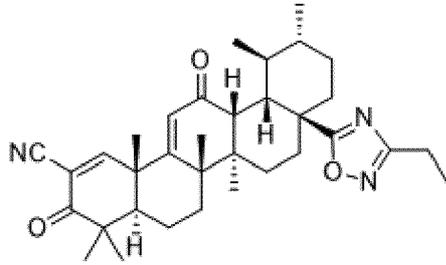
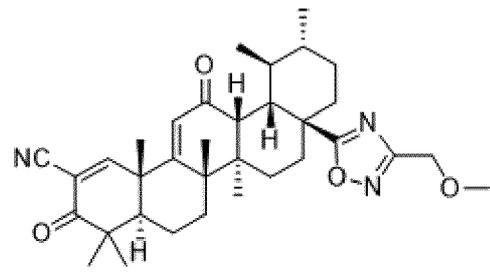
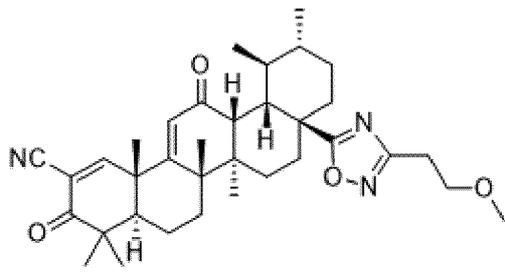
$m$  равен 0-6, и  $X_1$  представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах реализации  $m$  равен 1. В других вариантах реализации  $m$  равен 2.

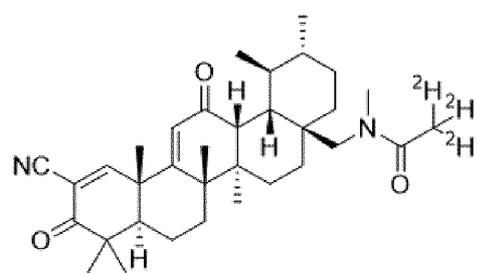
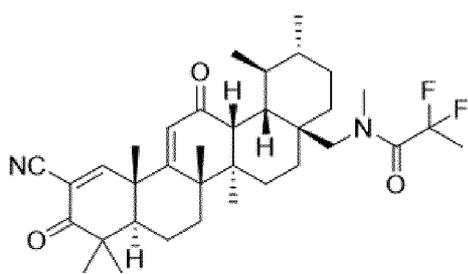
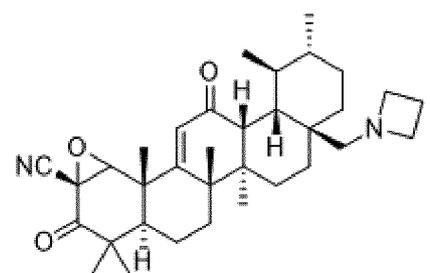
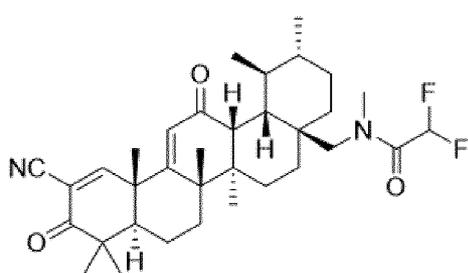
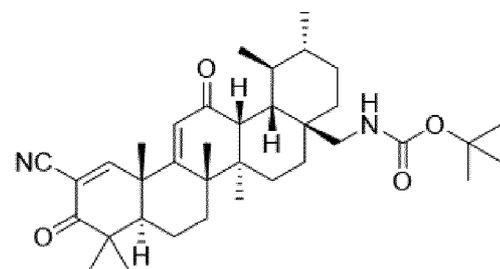
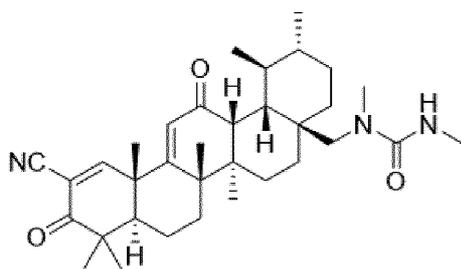
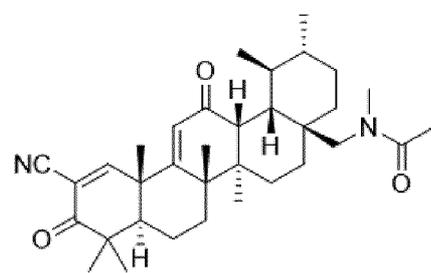
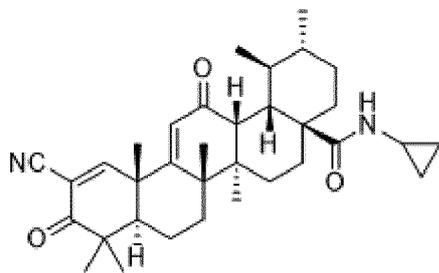
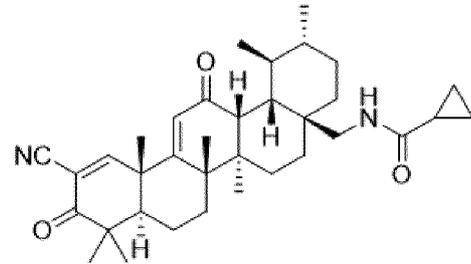
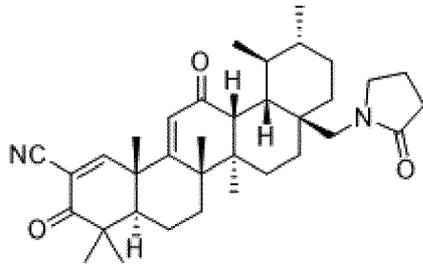
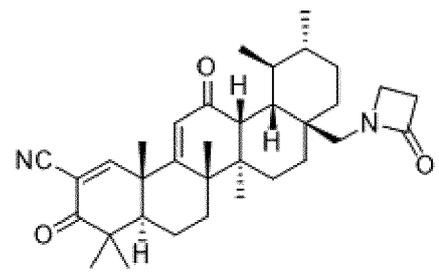
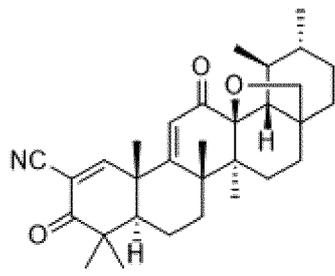
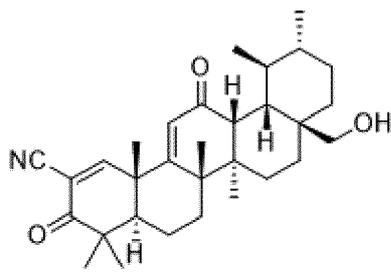
В некоторых вариантах реализации  $Y$  связан с  $X_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)-$ , где:

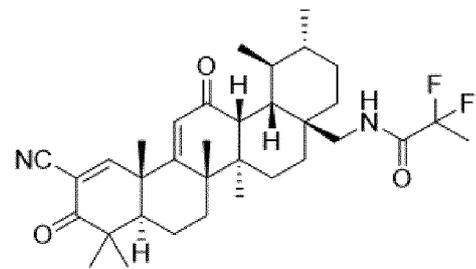
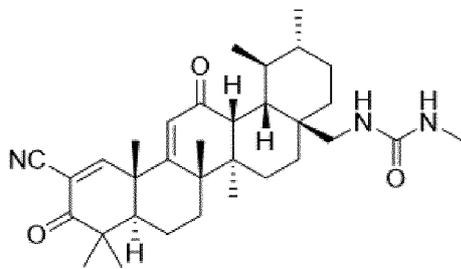
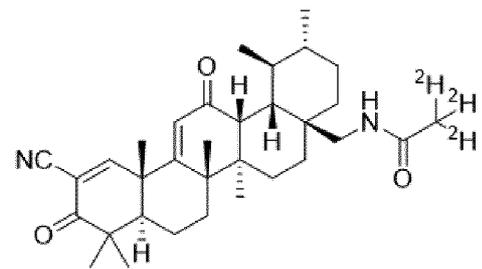
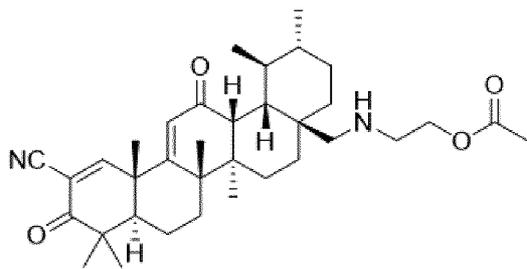
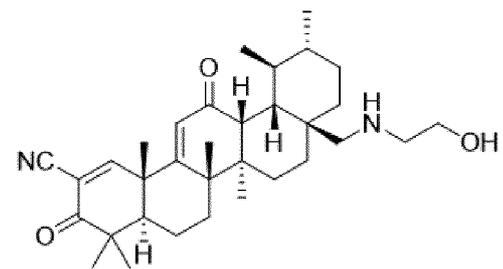
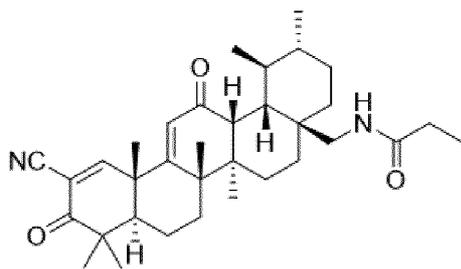
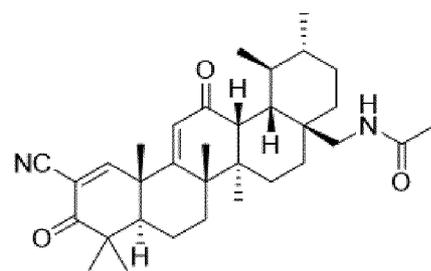
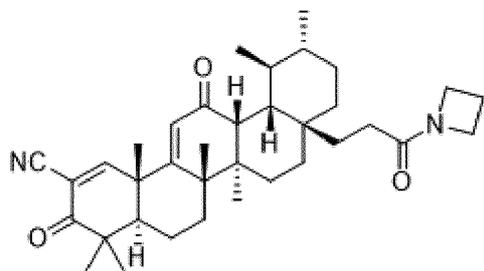
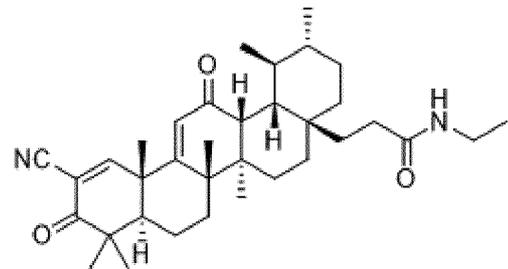
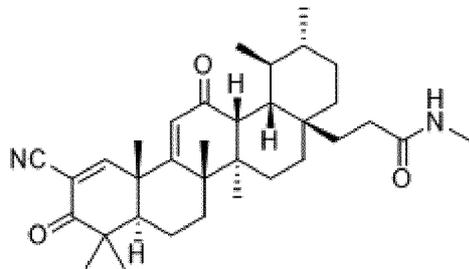
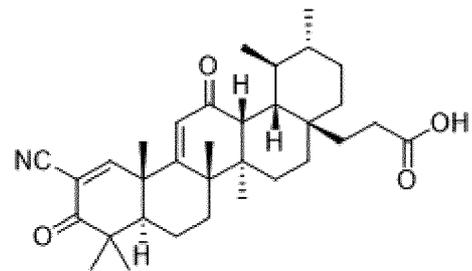
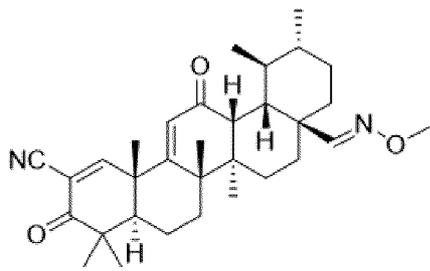
$o$  равен 0-6. В дополнительных вариантах реализации  $o$  равен 1.

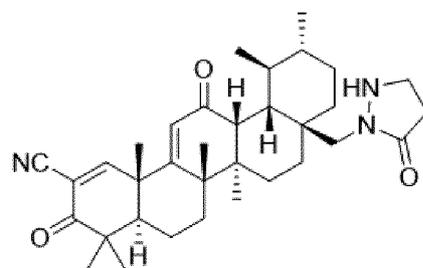
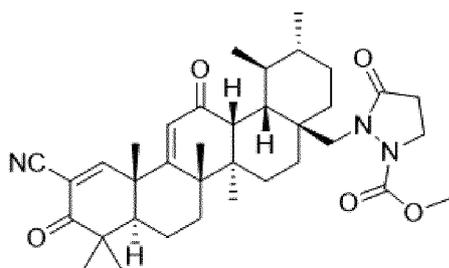
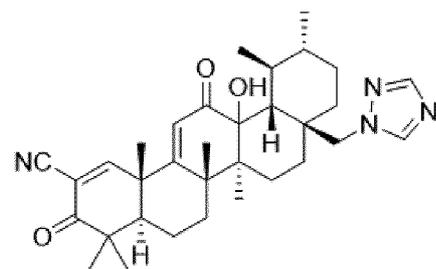
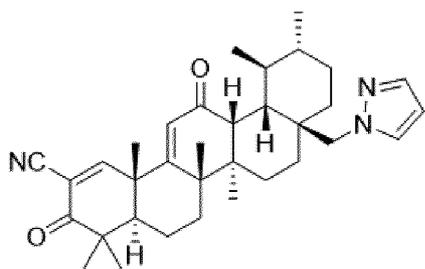
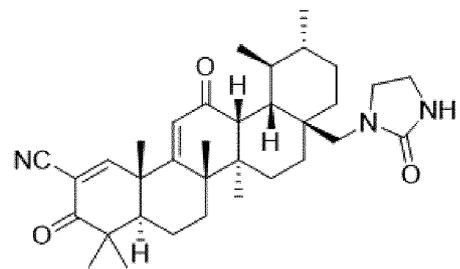
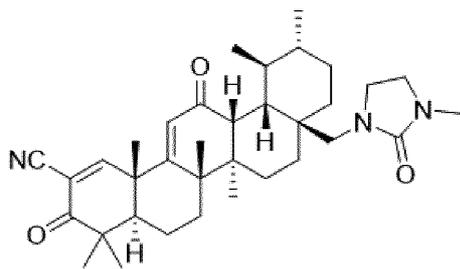
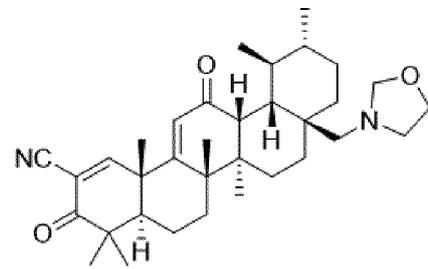
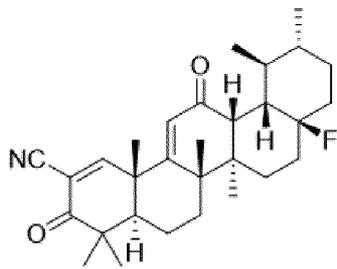
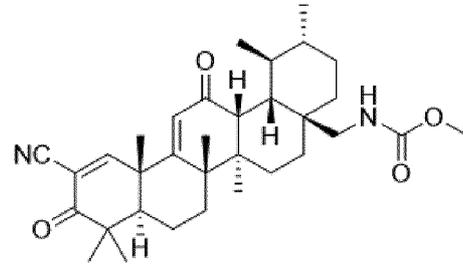
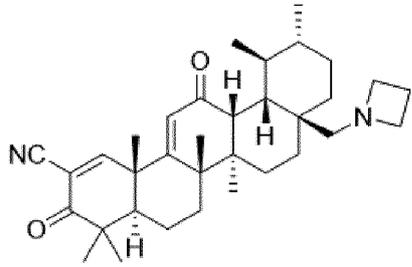
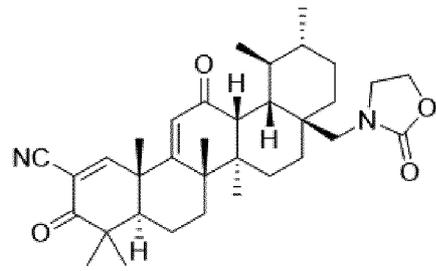
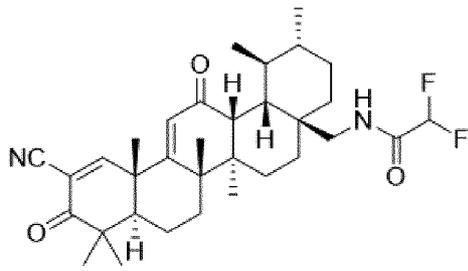
В некоторых вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:

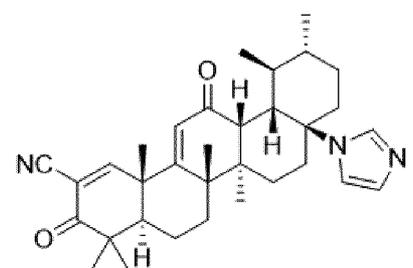
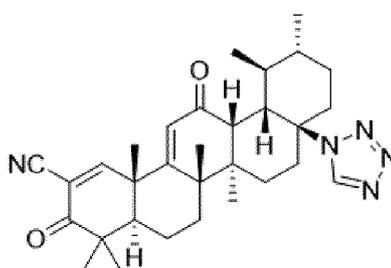
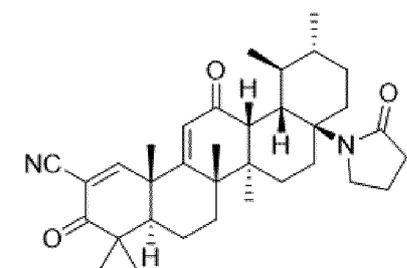
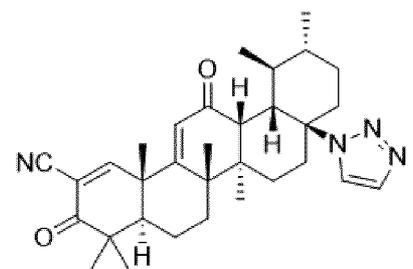
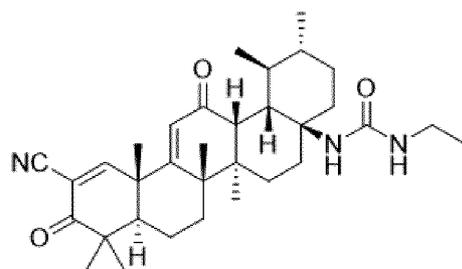
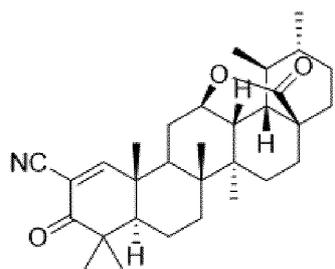
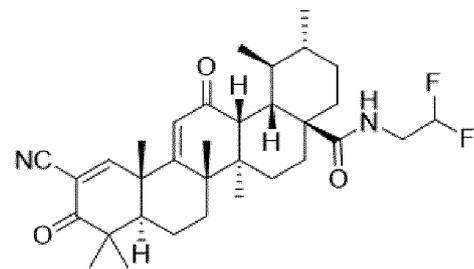
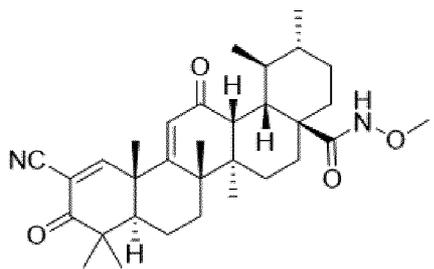
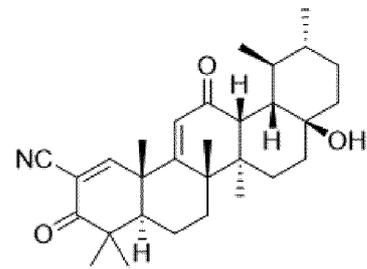
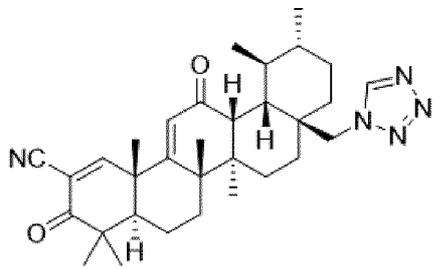
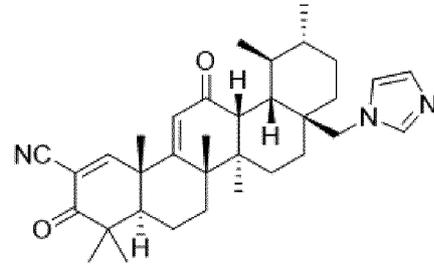
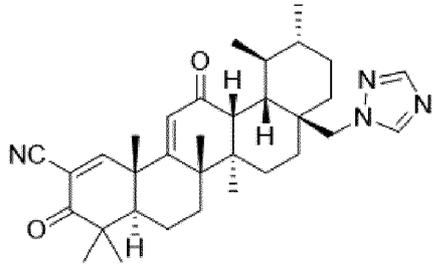
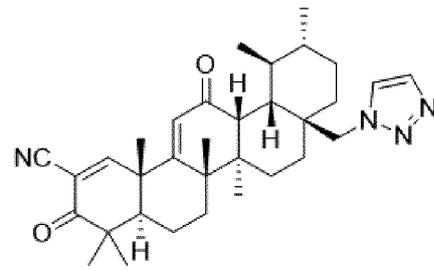
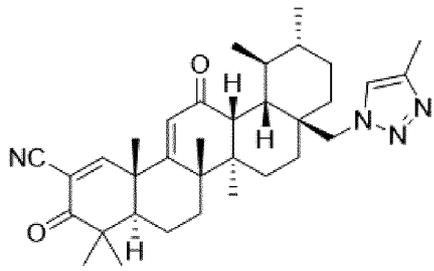


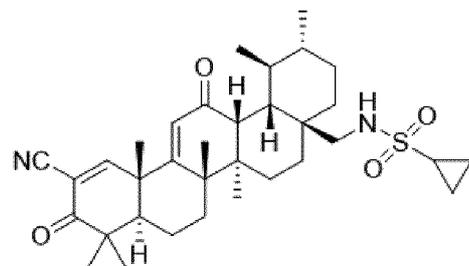
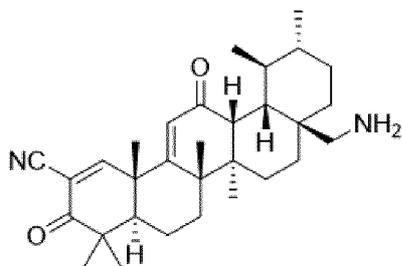
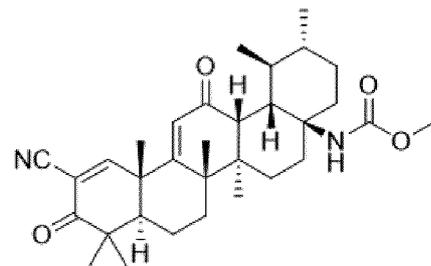
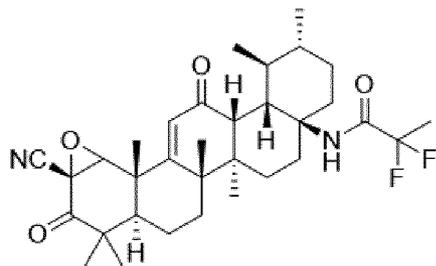
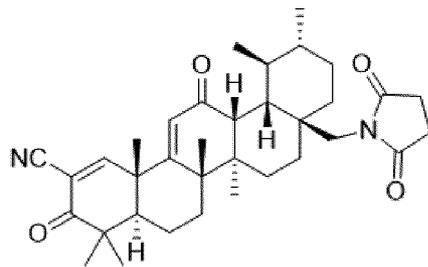
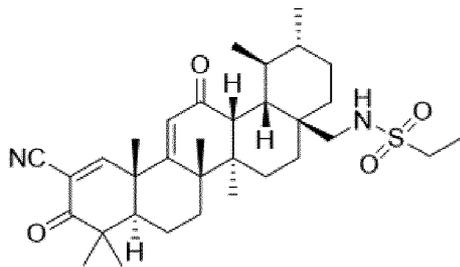
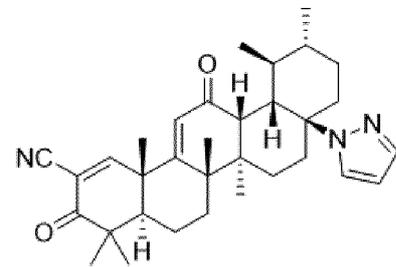
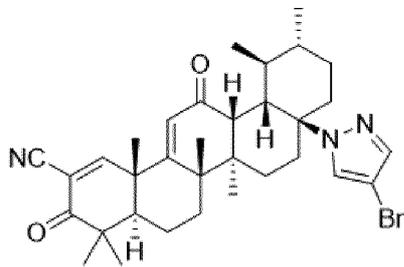
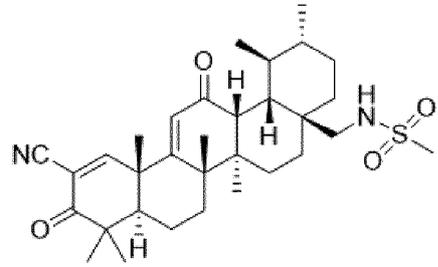
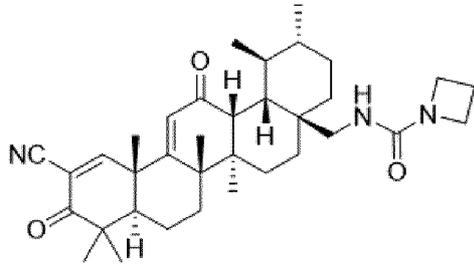
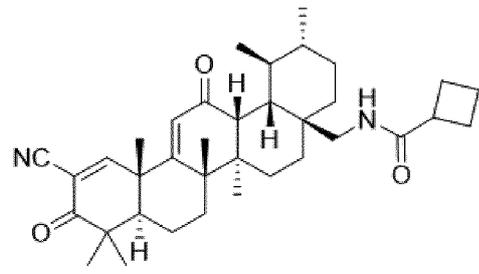
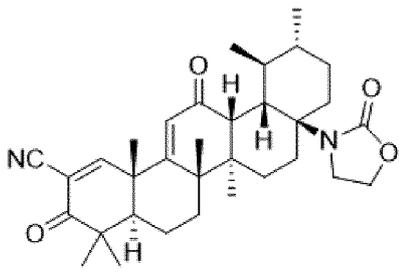


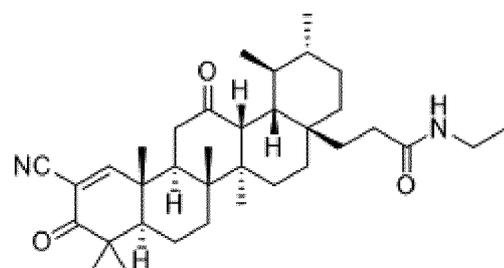
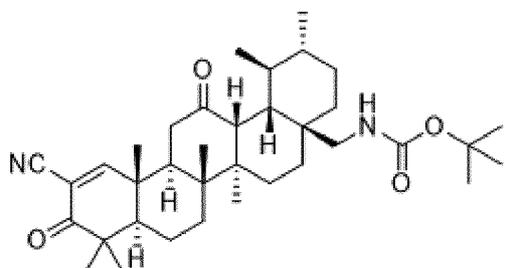
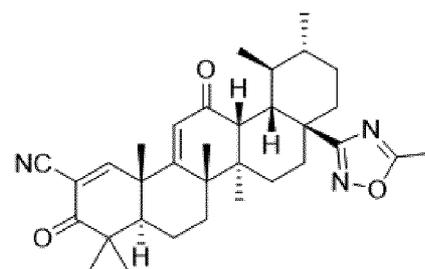
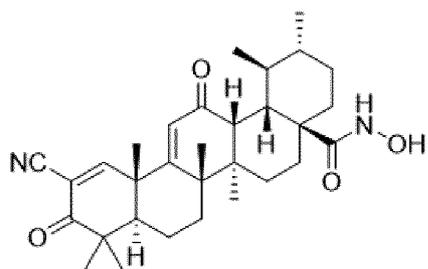
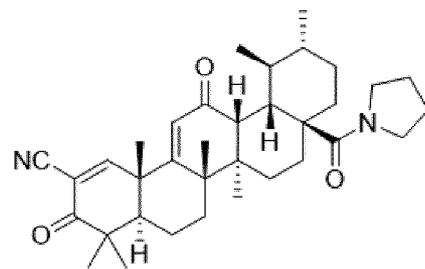
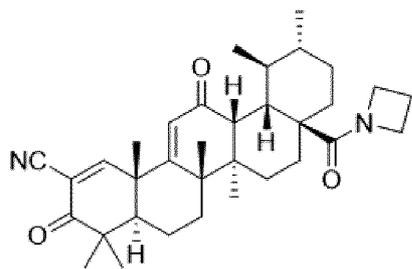
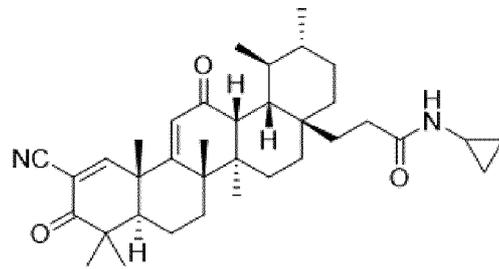
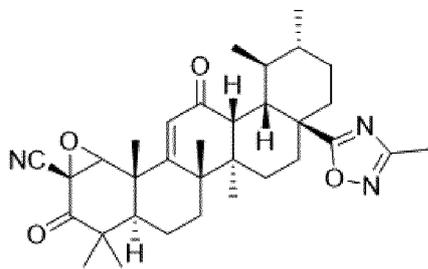
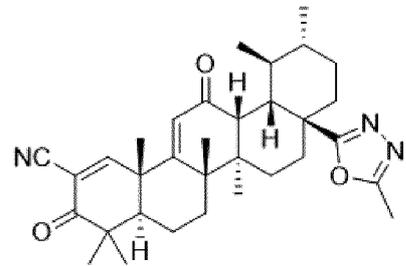
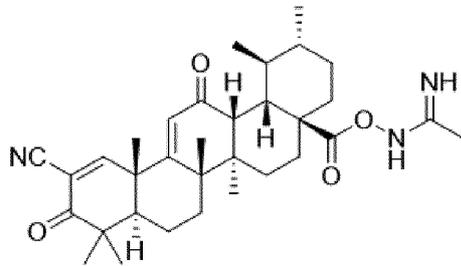
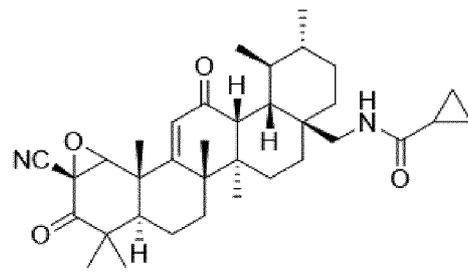
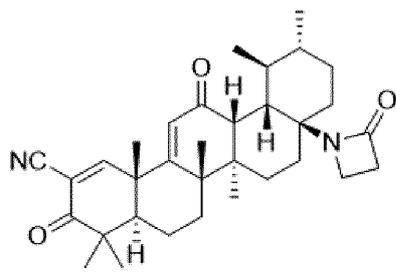


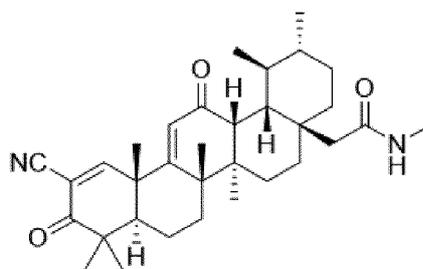
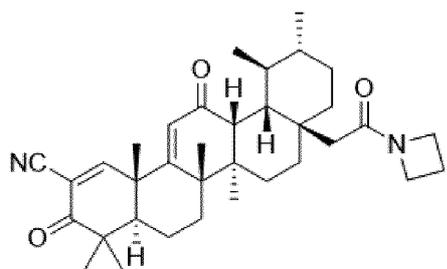
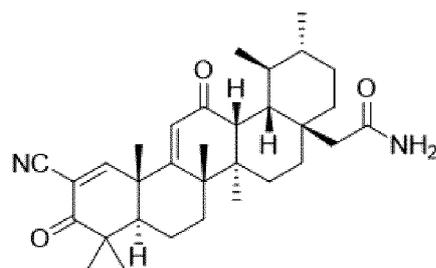
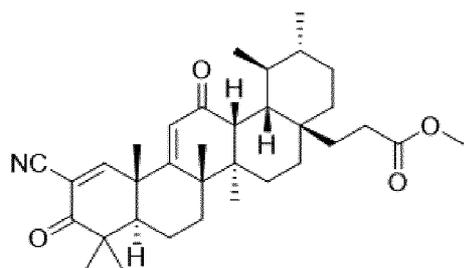
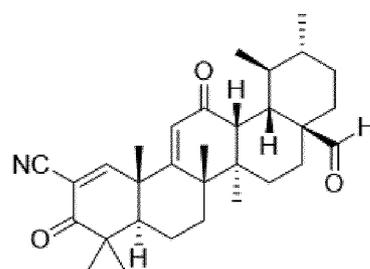
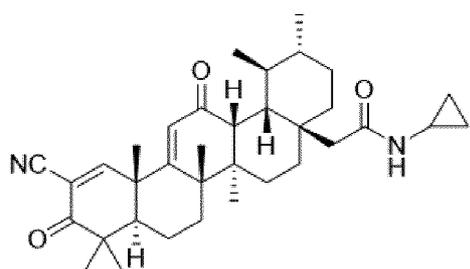
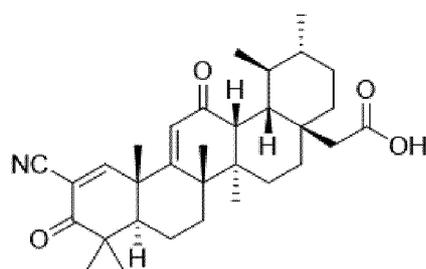
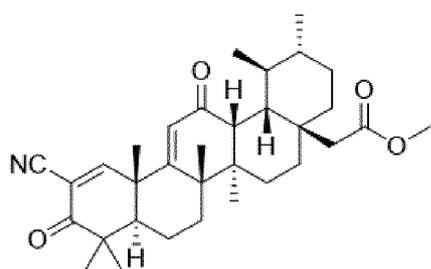
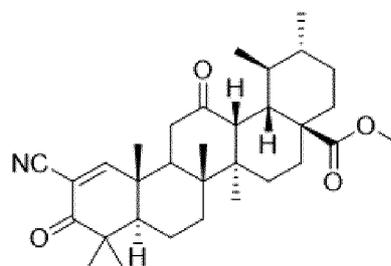
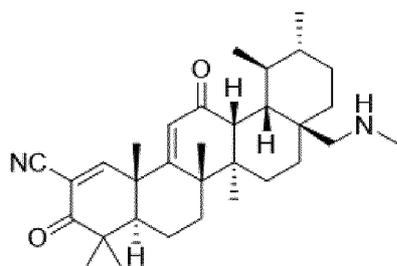
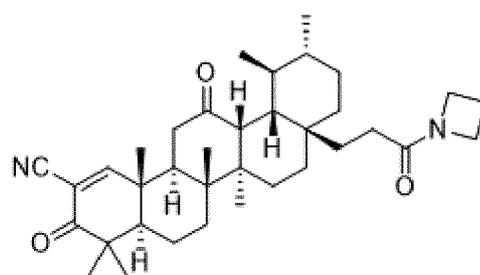
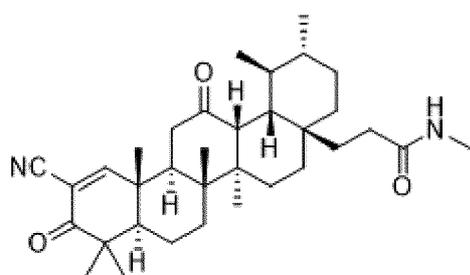


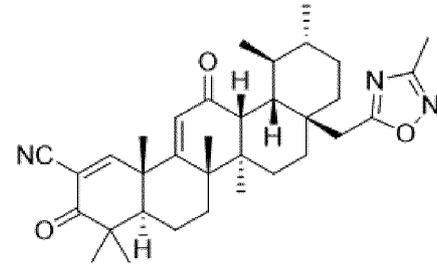
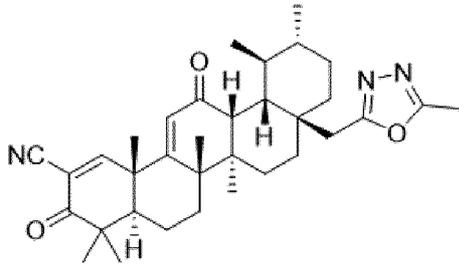
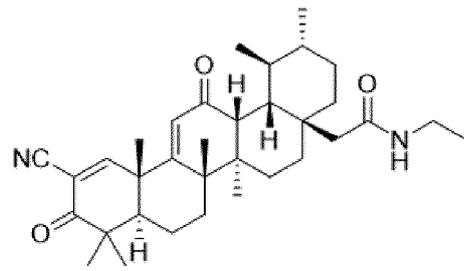
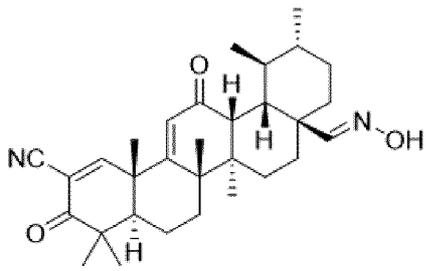




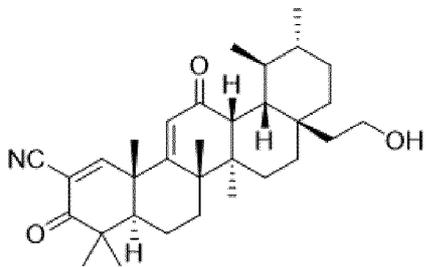






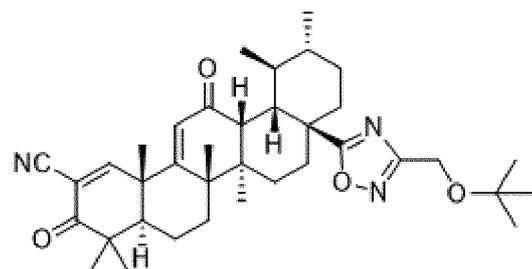
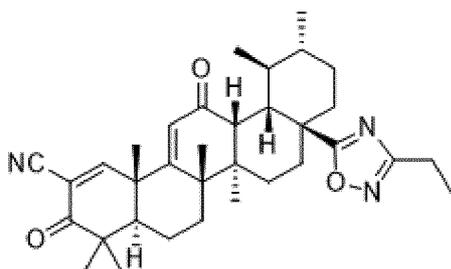
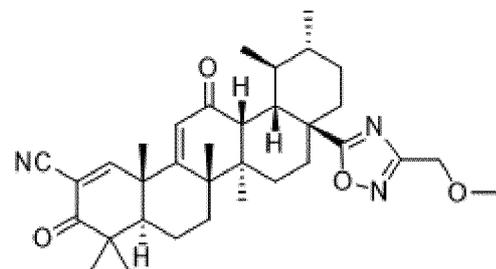
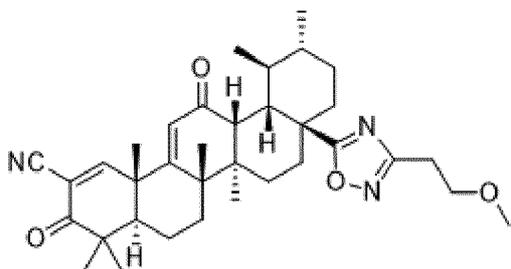
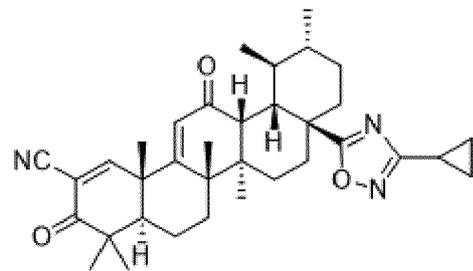
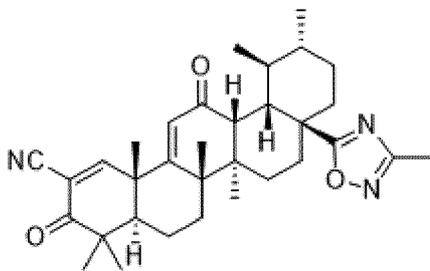


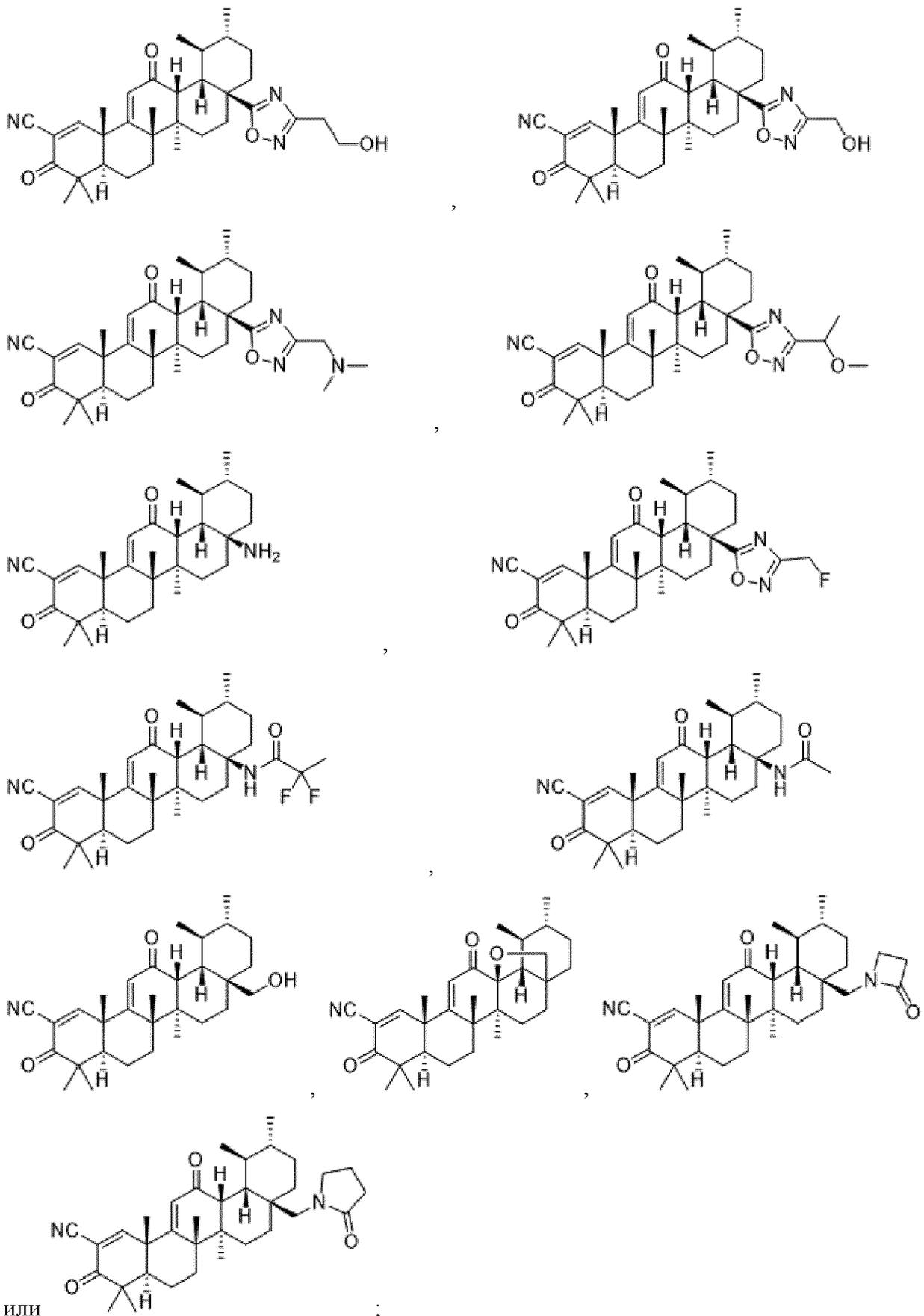
ИЛИ



или его фармацевтически приемлемая соль.

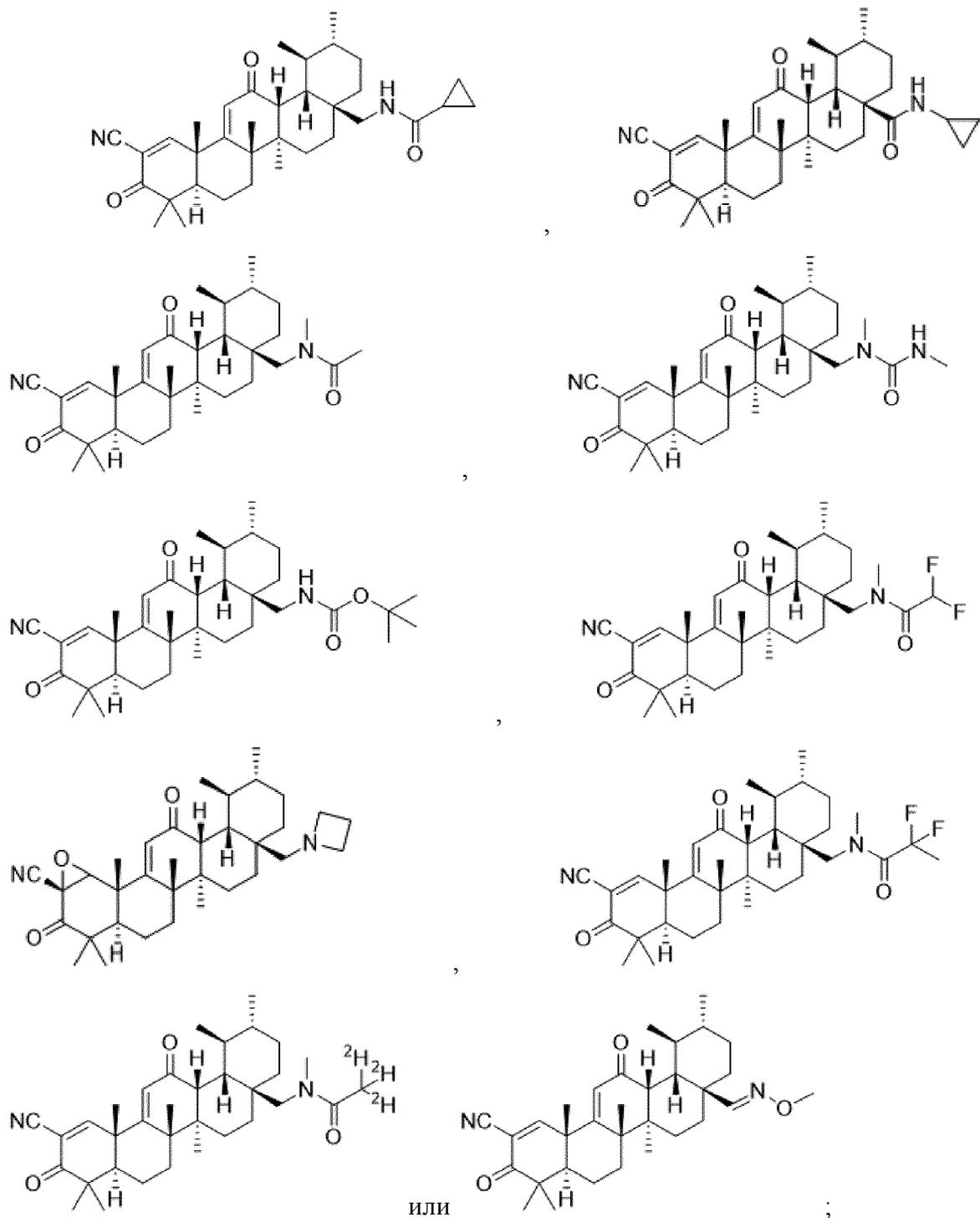
В дополнительных вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительных вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-амино-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

(4aR,6aR,6bS,11R,12S,12aR,12bS,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-фтор-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-тетразол-1-ил)метил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

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

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

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

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

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

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-  
 4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-8a-  
 (оксазолидин-3-илметил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
 октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-8a-((4-  
 метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(азетидин-1-илметил)-  
 4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
 10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
 ил)метил)ацетамид-2,2,2-d3;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
 диоксо-8a-((5-оксопиразолидин-1-ил)метил)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
 10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
 ил)метил)-2,2-дифторпропанамид;

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

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

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS))-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

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

(3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-7a-(азетидин-1-илметил)-3,3,5a,5b,10,11,13b-гептаметил-2,12-диоксо-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-1a(2H)-карбонитрил;

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

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS))-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS))-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-N-метилацетамид-d3;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(метоксиимино)метил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aR,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,13R,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,16-диоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидро-3H-13,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(1H-тетразол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(1H-имидазол-1-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(2-оксооксазолидин-3-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(1H-пиразол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((2,5-диоксопирролидин-1-

ил)метил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(аминометил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

N-(((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-циано-3,3,5a,5b,10,11,13b-гептаметил-2,12-диоксо-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-7a(2H)-ил)метил)циклопропанкарбоксамид;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a-карбонил)окси)ацетимидамид;

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

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)пропановая кислота;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-3,3,5a,5b,10,11,13b-гептаметил-7a-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,12-диоксо-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-1a(2H)-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(азетидин-1-карбонил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(пирролидин-1-карбонил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

трет-бутил-(((1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)карбамат;

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)-N-этилпропанамид;

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)-N-метилпропанамид;

(4aR,6aR,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bR)-8a-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-икосагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-8a-((метиламино)метил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

метил-(1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

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

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-

ил)уксусная кислота;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-формил-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(гидроксиимино)метил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-гидроксиэтил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил

или его фармацевтически приемлемая соль.

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение дополнительно определено как:

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

октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(трет-бутоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-амино-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

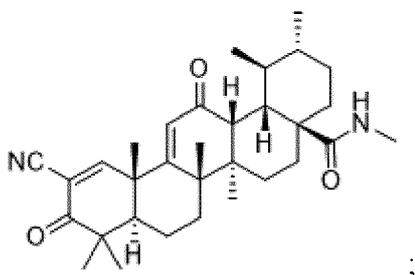
N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)ацетамид;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложенное соединение дополнительно определено как:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте реализации предложенное соединение дополнительно определено как:

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

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте данного изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие:

(А) соединение по данному изобретению; и

(В) вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для перорального, интраадипозального, внутриартериального, внутрисуставного, внутричерепного, внутрикожного, внутриочагового, внутримышечного, интраназального, интраокулярного, интраперикардального, интраперитонеального, интраплеврального, интрапростатического, интраректального, интратекального, интратрахеального, внутриопухолевого, внутрипупочного, внутривагинального, внутривенного, интравезикулярного, интравитреального, липосомного, локального, мукозального, парентерального, ректального, субконъюнктивального, подкожного, сублигвального, местного, трансбуккального, трансдермального, вагинального введения, в форме кремов, в липидных композициях, через катетер, в форме лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции,

посредством локальной доставки или посредством локализованной перфузии. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для введения посредством инъекции. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для внутрисуставного введения, внутримышечного введения, интраперитонеального введения или внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для местного введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для местного введения в кожу или в глаз. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена в форме разовой дозы.

В другом аспекте данного изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации пациентом является млекопитающее, такое как человека. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой патологическое состояние, связанное с воспалением и/или окислительным стрессом. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой сердечнососудистое заболевание, такое как атеросклероз. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанка или псориаз. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз или болезнь Хантингтона. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой хроническое заболевание почек, диабет, мукозит, воспалительную болезнь кишечника, дерматит, сепсис, ишемически-реперфузионное повреждение (включая осложнения серповидноклеточной анемии), грипп, остеоартрит, остеопороз, панкреатит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, муковисцидоз, идиопатический фиброз легких, рассеянный склероз, мышечную дистрофию, кахексию или болезнь «трансплантат против хозяина». В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой болезнь глаз, такую как увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна или ретинопатия. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство является нейropsихиатрическим, таким как шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, эпилепсия, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство дефицита внимания, аутизм или нервная анорексия. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство связано с митохондриальной дисфункцией, такое как атаксия Фридриха. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой хроническую боль. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой невропатическую боль.

В другом аспекте данного изобретения предложены способы ингибирования выработки оксида азота, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, такого количества соединения или композиции по данному изобретению, которого достаточно для инициации ингибирования IFN- $\gamma$ -индуцированной выработки оксида азота в одной или более клетках пациента.

Другие задачи, признаки и преимущества данного изобретения станут понятны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, которые хотя и указывают на конкретные варианты реализации данного изобретения, представлены лишь в качестве иллюстрации, поскольку из представленного подробного описания специалистам в данной области техники будут очевидны различные изменения и модификации, входящие в сущность и объем данного изобретения. Следует отметить, что в случае отнесения конкретного соединения к одной конкретной общей формуле это не означает, что оно не может также относиться к другой общей формуле.

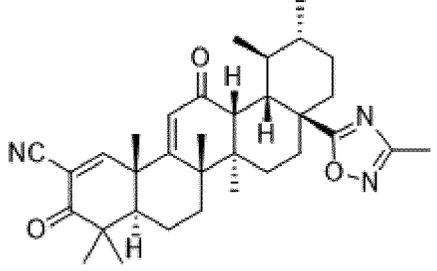
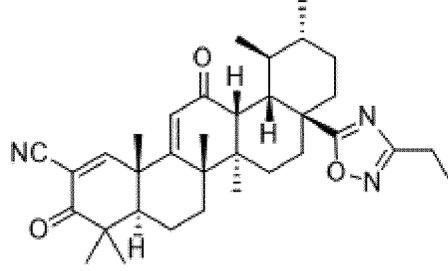
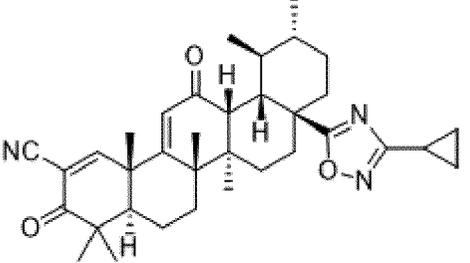
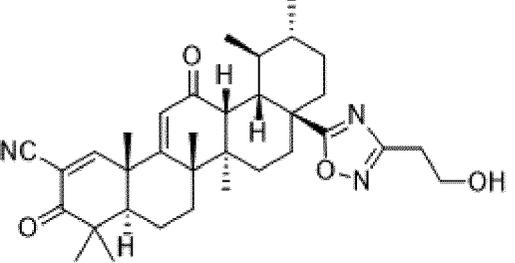
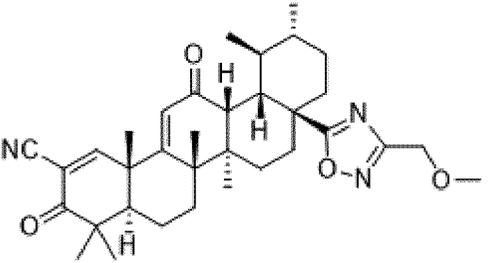
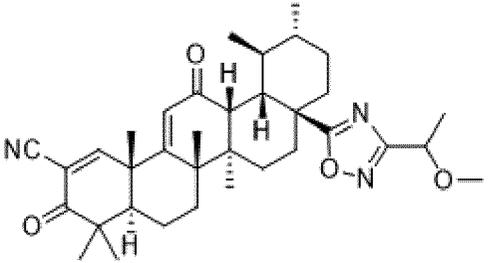
#### Описание иллюстративных вариантов реализации

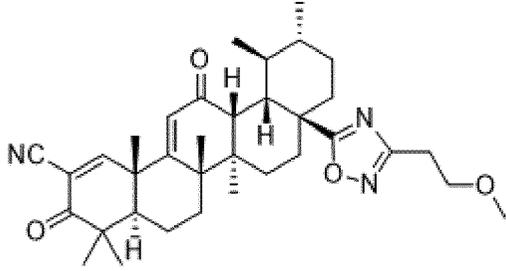
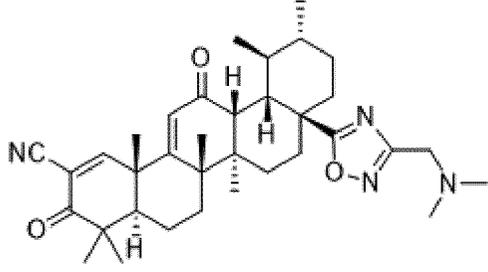
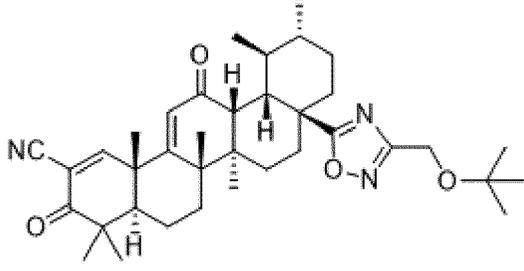
В данном документе описаны новые соединения и композиции с антиоксидантными и/или противовоспалительными свойствами, способы их получения и способы их применения, в том числе для лечения и/или предотвращения заболевания.

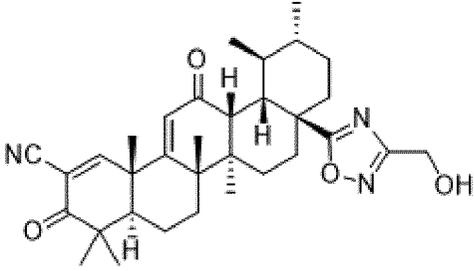
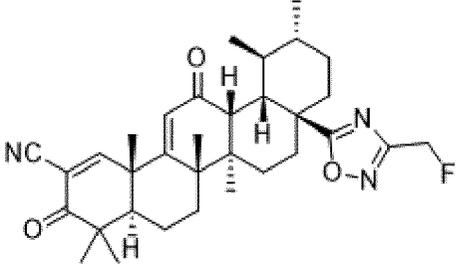
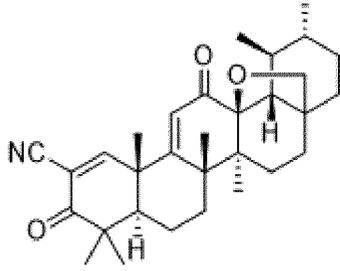
#### Соединения по данному изобретению

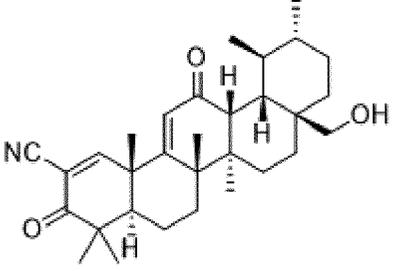
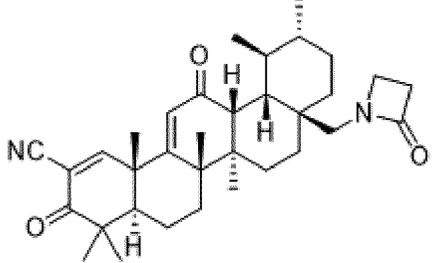
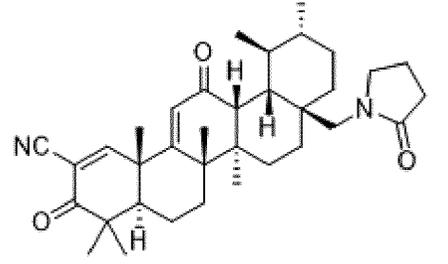
Соединения по данному изобретению (также упоминаемые как «синтетические тритерпеноидные производные», «соединения по данному изобретению» или «соединения, описанные в данном документе»), представлены, например, выше в разделе «Сущность изобретения», в следующей таблице, в разделе «Примеры», а также в следующей формуле изобретения. Они могут быть получены синтетическими способами, описанными в разделе «Примеры». Представленные способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с помощью принципов и методик органической химии, используемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методики изложены, например, в публикации Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Кроме того, синтетические способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, полупромышленного или крупномасштабного производства, периодического или непрерывного, с использованием принципов и методик химической технологии, используемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методики представлены, например, в публикации Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

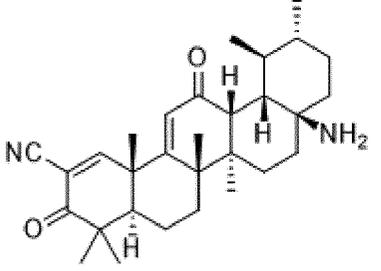
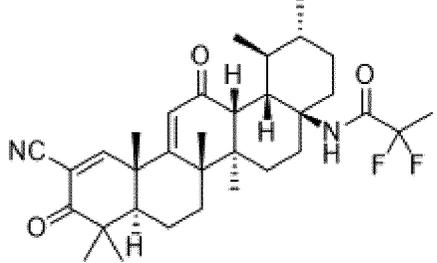
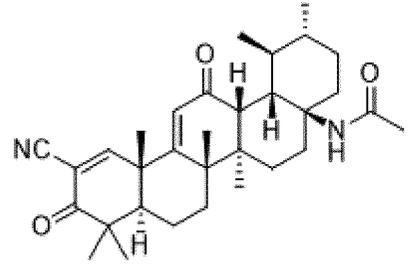
Таблица 1: Примеры синтетических производных урсоловой кислоты, предложенных в данном документе

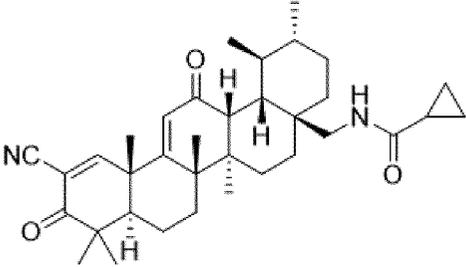
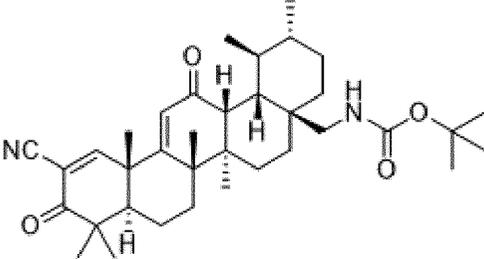
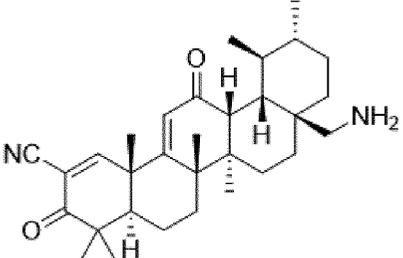
Идентификационный код (ID)	Структурная формула	Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T1		T4	
T2		T5	
T3		T6	

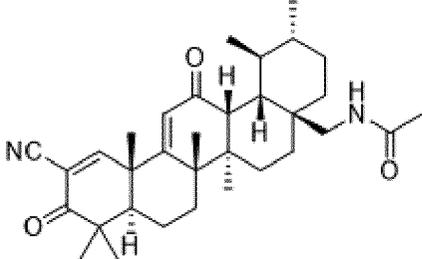
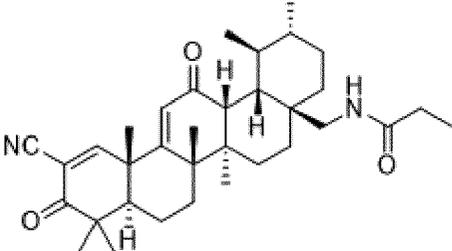
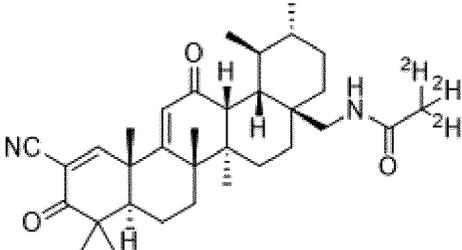
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T7	
T8	
T9	

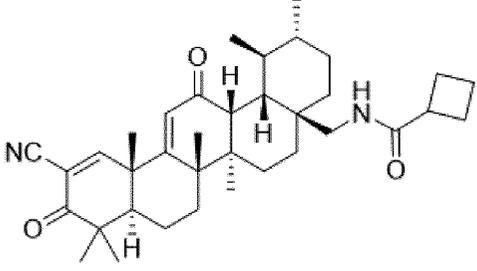
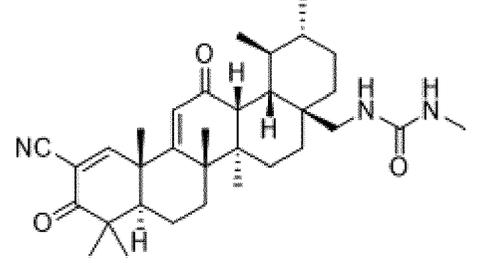
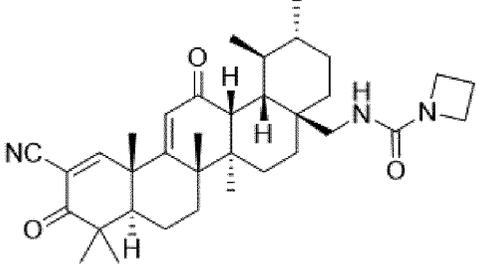
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T10	
T11	
T12	

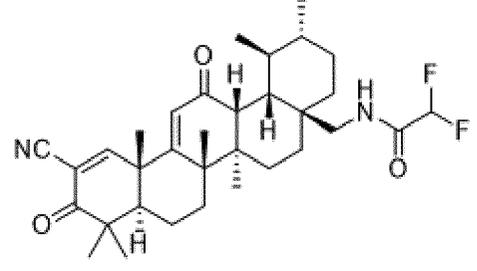
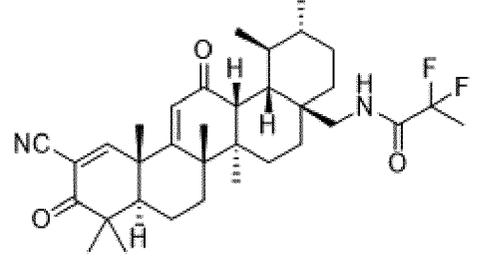
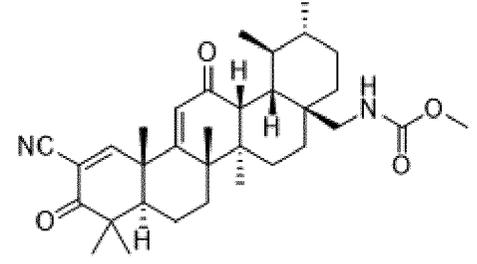
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T13	
T14	
T15	

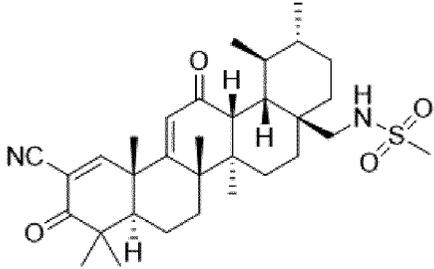
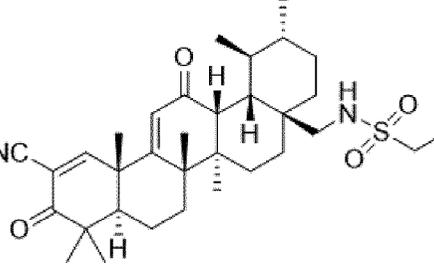
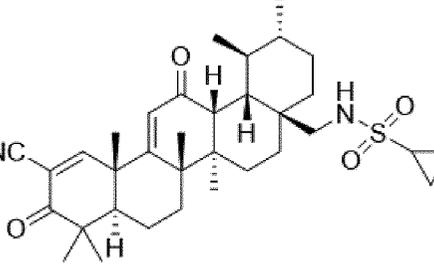
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T16	
T17	
T18	

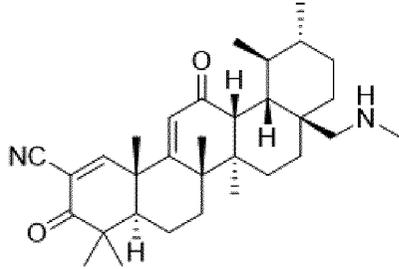
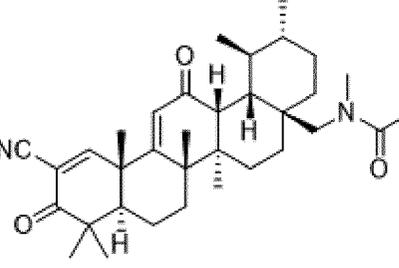
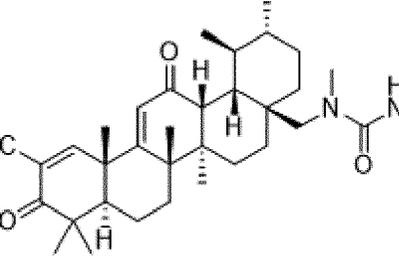
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T19	
T20	
T21	

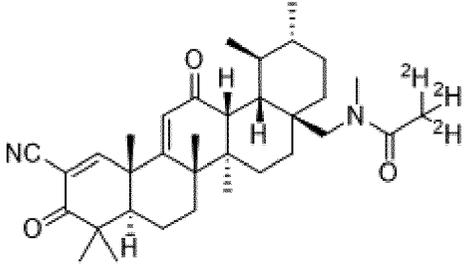
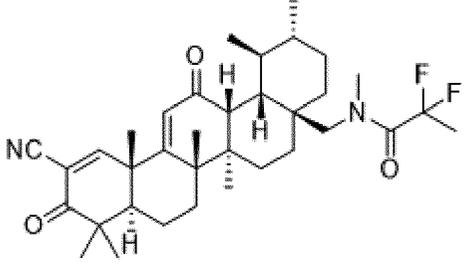
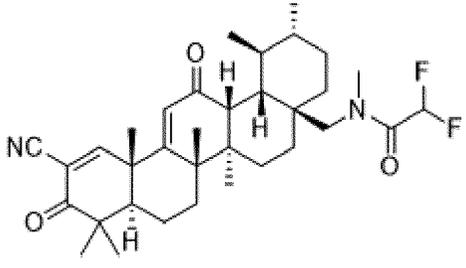
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T22	
T23	
T24	

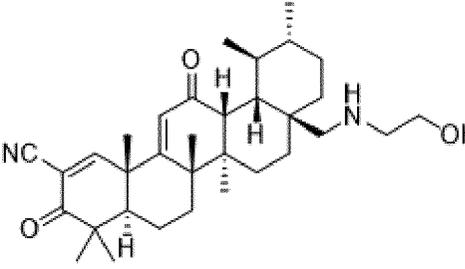
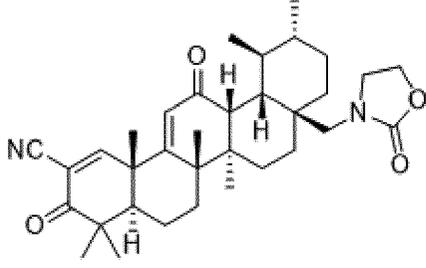
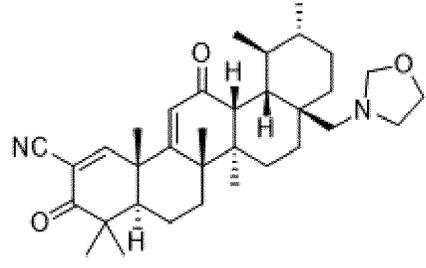
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T25	
T26	
T27	

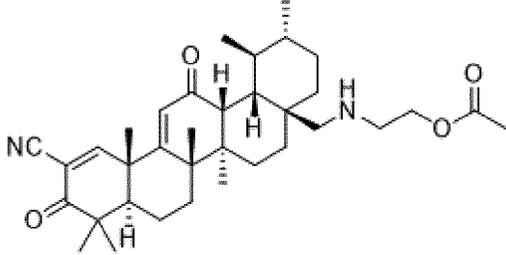
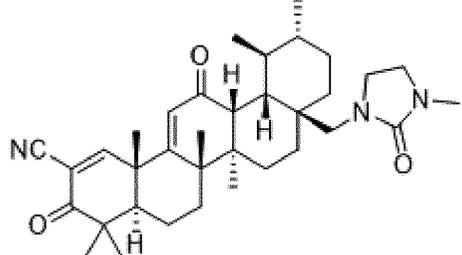
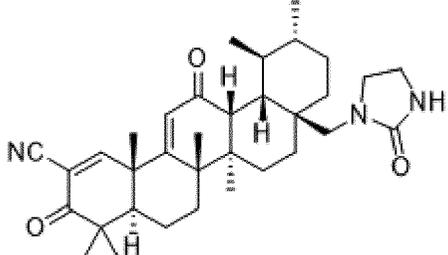
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T28	
T29	
T30	

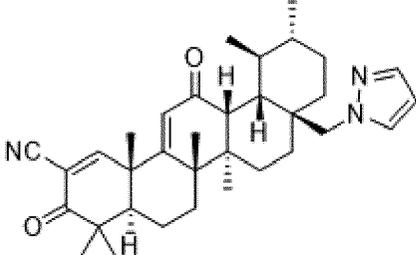
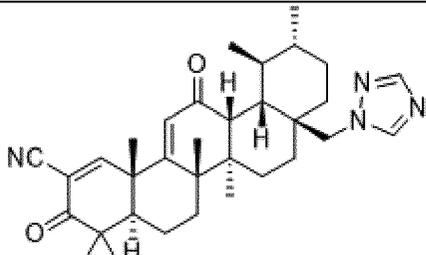
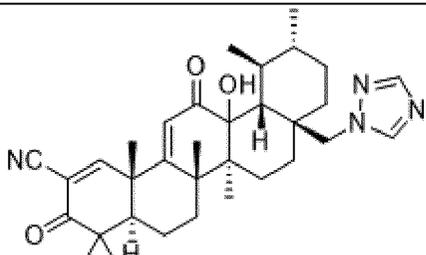
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T31	
T32	
T33	

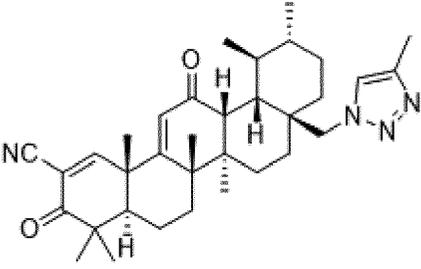
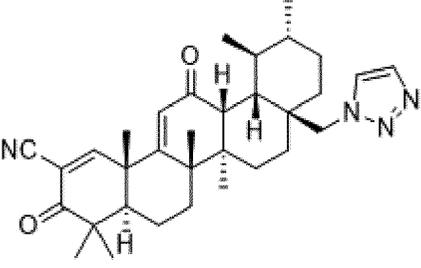
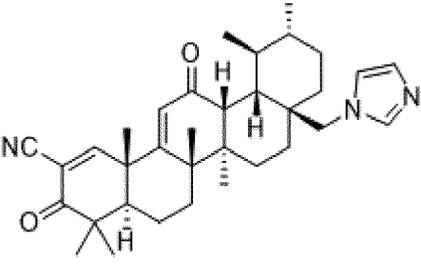
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T34	
T35	
T36	

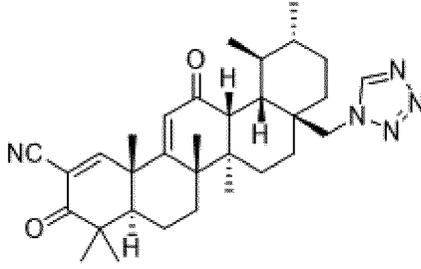
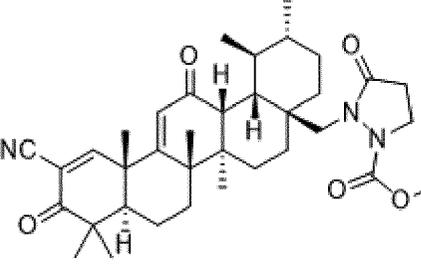
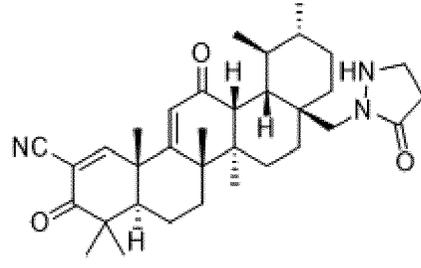
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T37	
T38	
T39	

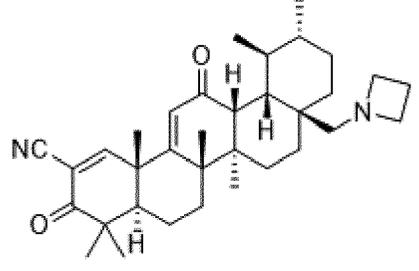
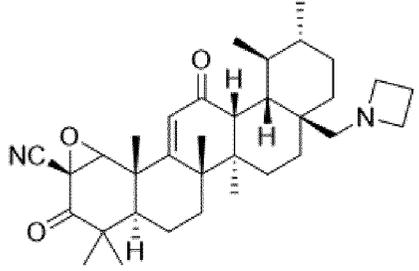
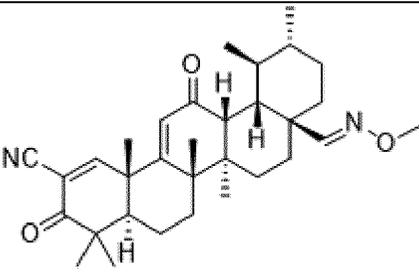
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T40	
T41	
T42	

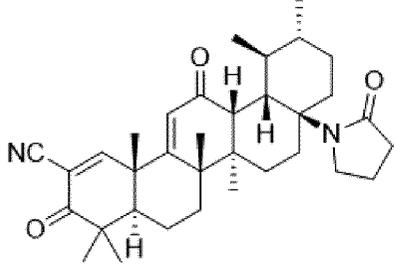
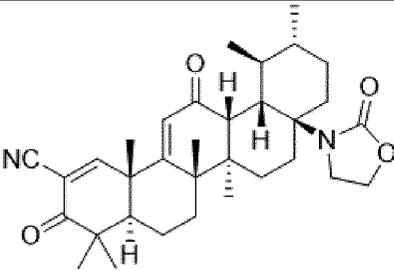
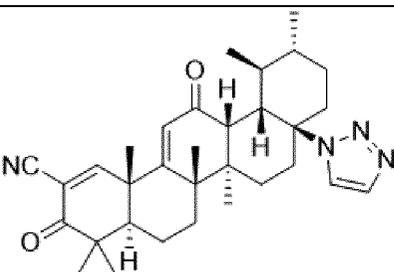
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T43	
T44	
T45	

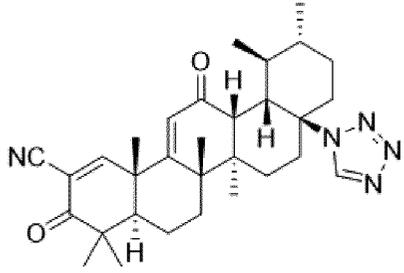
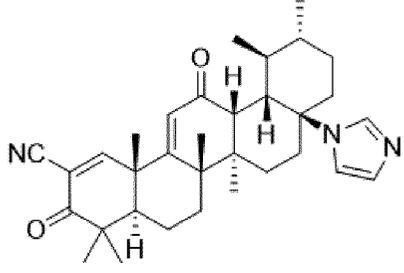
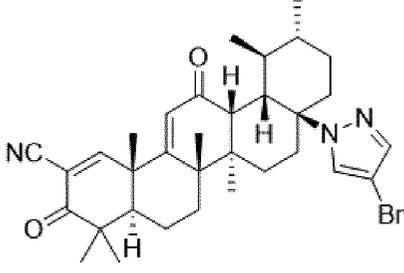
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T46	
T47	
T48	

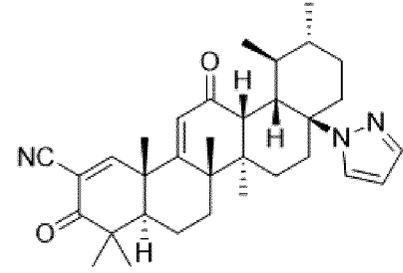
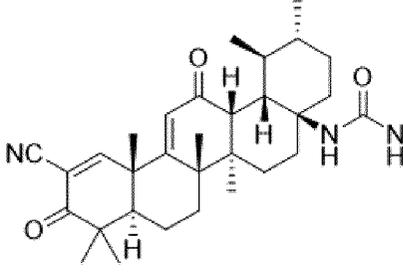
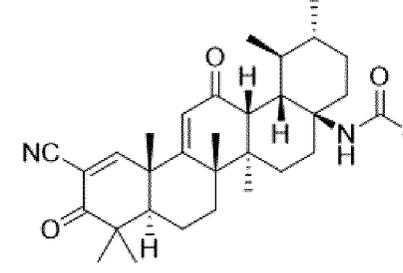
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T49	
T50	
T51	

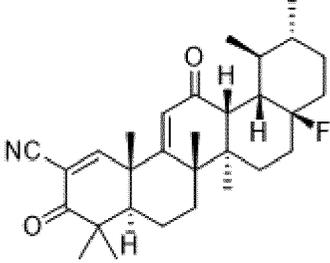
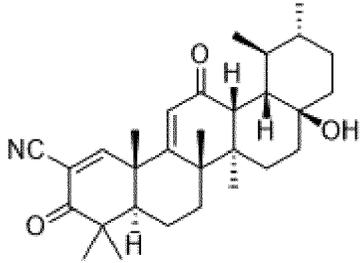
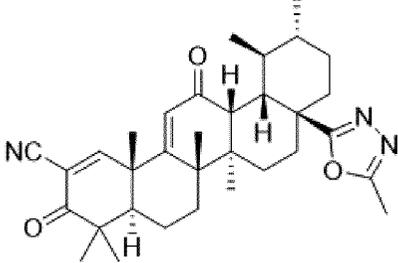
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T52	
T53	
T54	

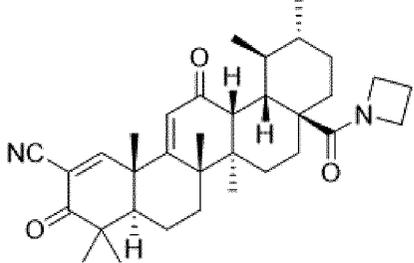
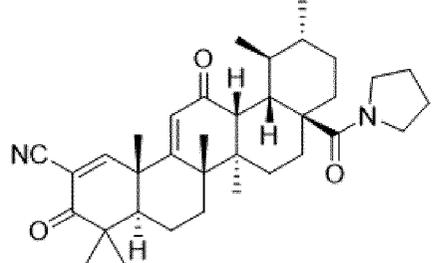
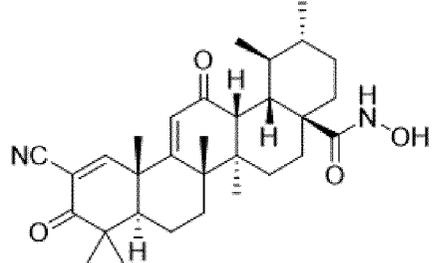
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T55	
T56	
T57	

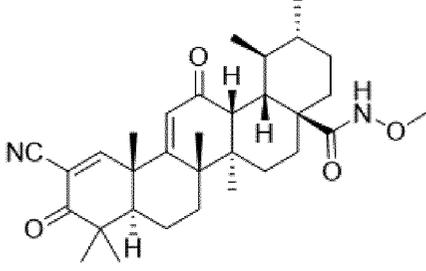
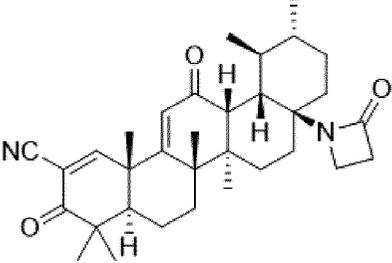
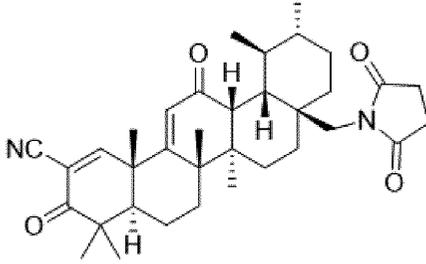
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T58	
T59	
T60	

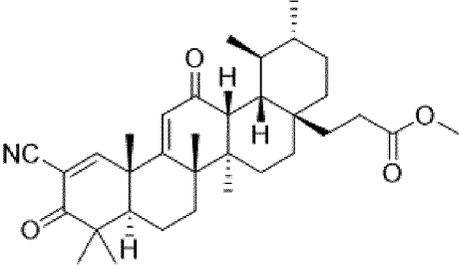
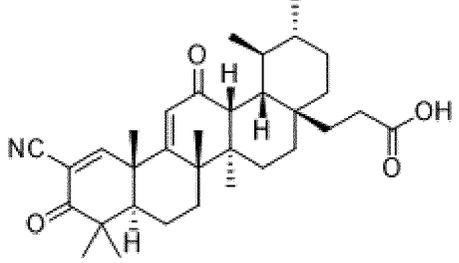
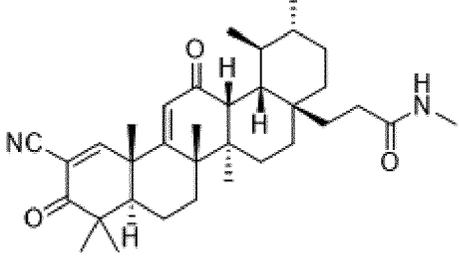
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T61	
T62	
T63	

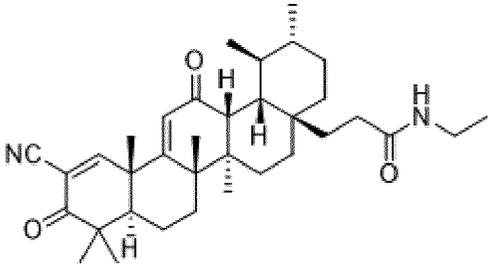
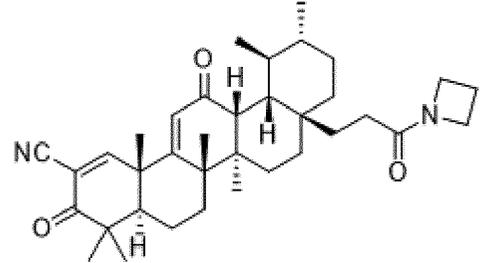
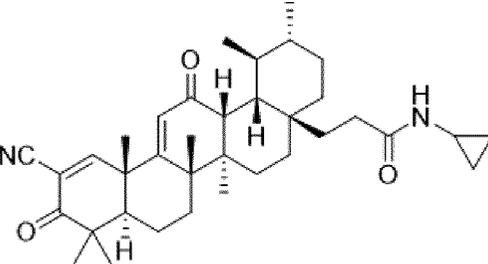
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T64	
T65	
T66	

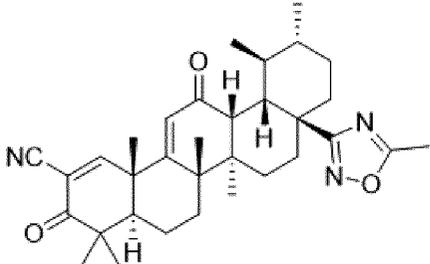
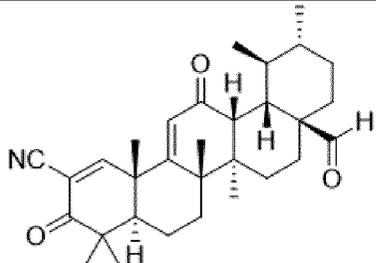
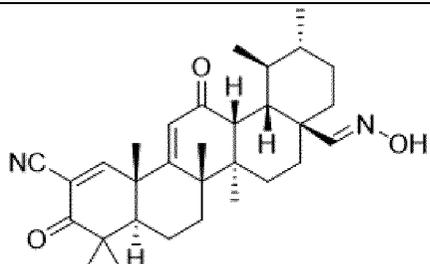
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T67	
T68	
T69	

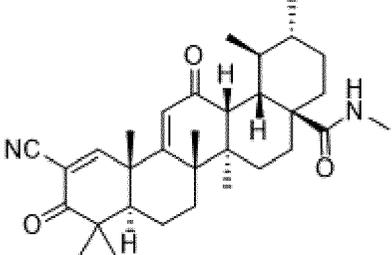
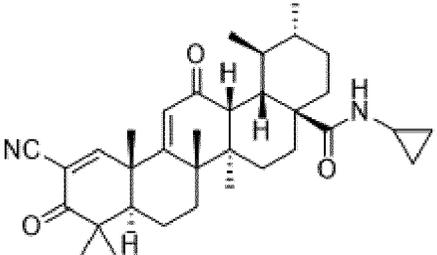
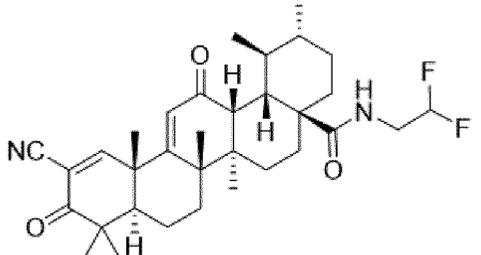
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T70	
T71	
T72	

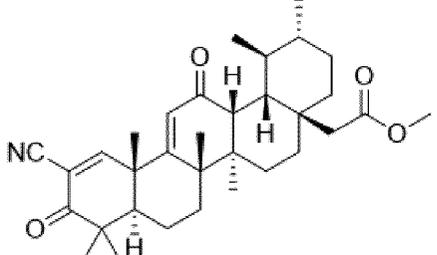
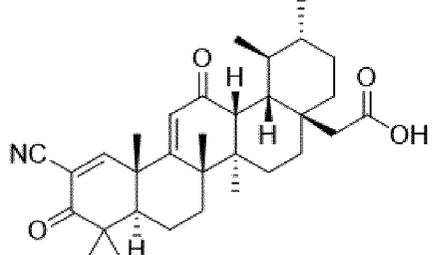
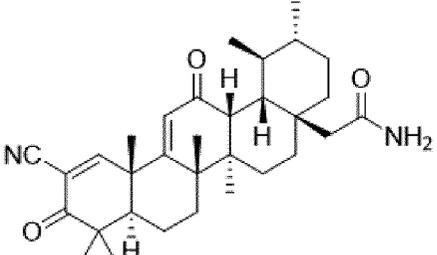
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T73	
T74	
T75	

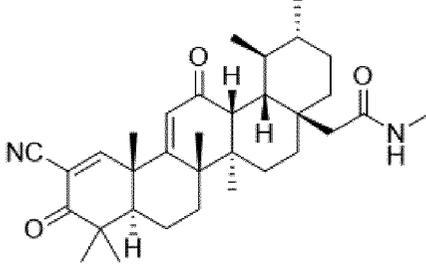
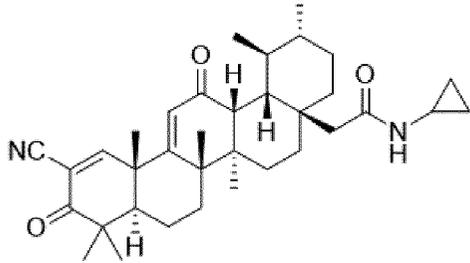
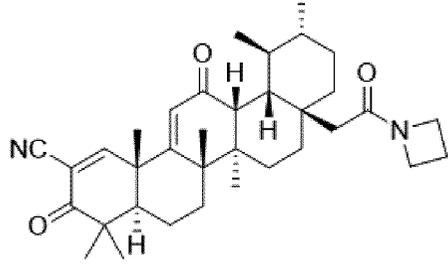
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T76	
T77	
T78	

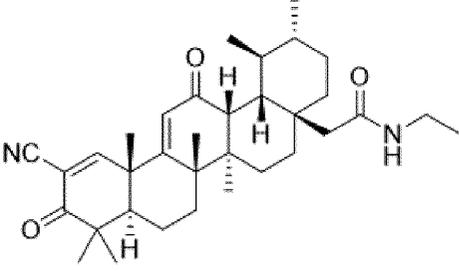
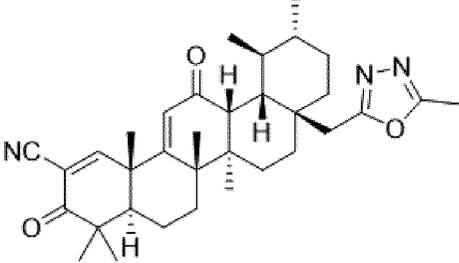
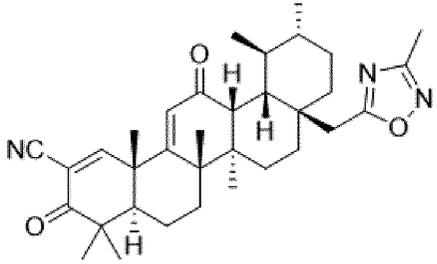
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T79	
T80	
T81	

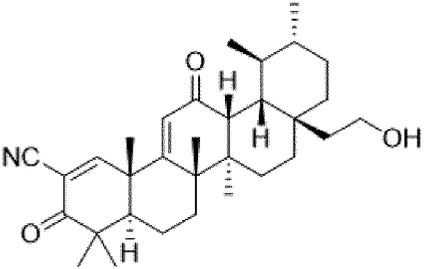
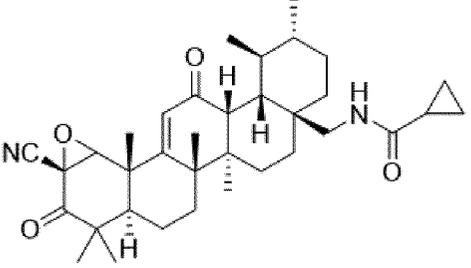
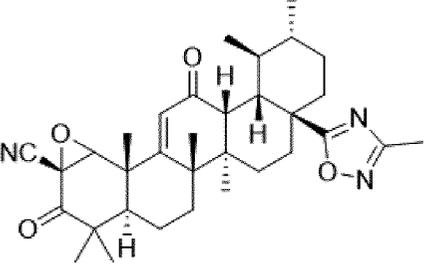
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T82	
T83	
T84	

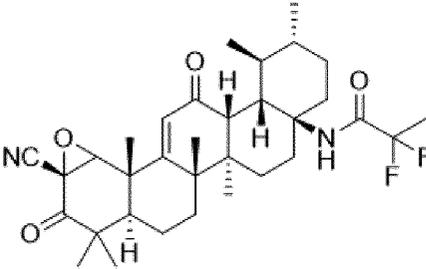
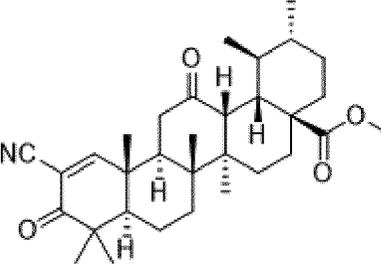
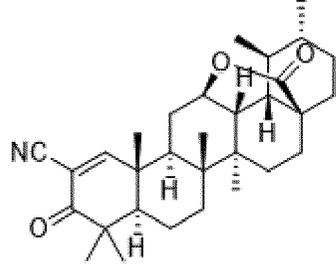
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T85	
T86	
T87	

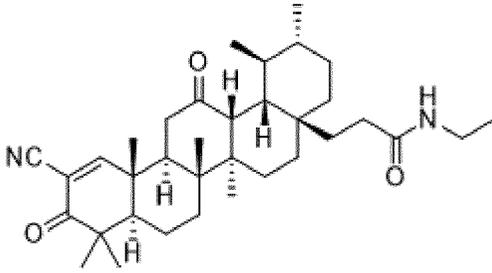
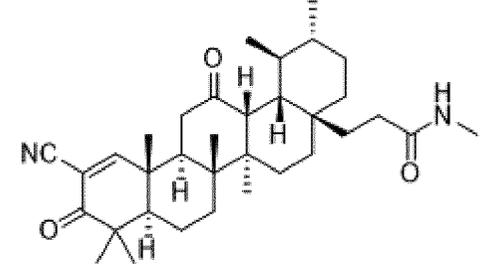
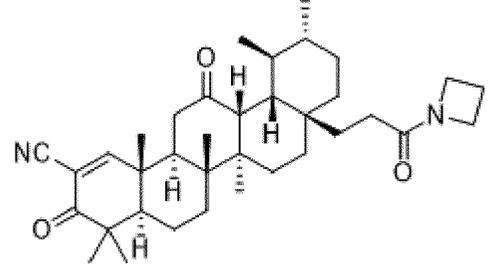
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T88	
T89	
T90	

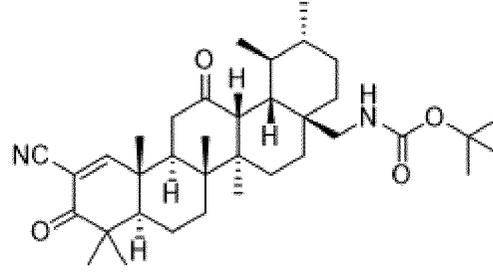
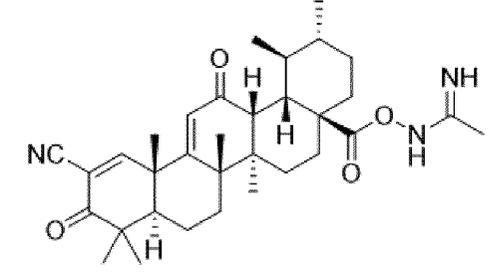
Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T91	
T92	
T93	

Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T94	
T95	
T96	

Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T97	
T98	
T99	

Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T100	
T101	
T102	

Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T103	
T104	
T105	

Идентификационный код (ID)	Структурная формула
T106	
T107	

Все соединения по данному изобретению в некоторых вариантах реализации могут быть использованы для предотвращения и лечения одного или более заболеваний или расстройств, рассмотренных в данном документе или в иных местах. В некоторых вариантах реализации одно или более из соединений, охарактеризованных или представленных в данном документе в качестве примера промежуточного соединения, метаболита и/или пролекарства, также могут быть пригодны для предотвращения и лечения одного или более заболеваний или расстройств. Если в явном виде не указано иное, все соединения по данному изобретению считаются «активными соединениями» и «терапевтическими соединениями», которые предусмотрены для применения в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Реальную пригодность для медицинского или ветеринарного применения обычно определяют с помощью комбинации протоколов клинических испытаний и нормативных процедур, таких как те, которые регламентированы Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA). В Соединенных Штатах FDA отвечает за охрану здоровья населения, гарантируя безопасность, эффективность, качество и защищенность лекарственных средств для людей и животных, вакцин и других биологических продуктов, а также медицинских устройств.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению имеют преимущество при сравнении *in vivo*, *ex vivo* и/или *in vitro*, заключающееся в том, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, более длительно действующими, более сильнодействующими, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, быть более метаболически стабильными, быть более липофильными, быть более гидрофильными, иметь улучшенную фармакодинамику и/или иметь улучшенный фармакокинетический профиль (например, более высокую пероральную биодоступность и/или более низкий клиренс), чем соединения, известные в предшествующем уровне техники, независимо от того, используются ли они по показаниям, описанным в данном документе, или иным образом. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению имеют преимущество, заключающееся в том, что они имеют подходящие фармакологические, физические и/или химические свойства, по сравнению с соединениями, известными в предшествующем уровне техники.

Соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметрично замещенных атомов углерода, серы или фосфора и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, предусмотрены все хиральные, диастереомерные формы, рацемическая форма, эпимерная форма и все геометрические изомерные формы химической формулы, если не указана определенная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут быть представлены как рацематы и рацемические смеси, отдельные энантиомеры, диастереомерные смеси и отдельные диастереомеры. В некоторых вариантах реализации получен один диастереомер. Хиральные центры соединений по данному изобретению могут иметь *S* или *R* конфигурацию. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения могут

содержать два или более атомов, которые имеют определенную стереохимическую ориентацию.

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

Кроме того, предусмотрено, что атомы, образующие соединения по данному изобретению, включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы в данном контексте включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению действуют как пролекарства или могут быть дериватизованы так, чтобы они действовали как пролекарства. Поскольку пролекарства, как известно, усиливают различные желательные свойства фармацевтических агентов (например, растворимость, биодоступность, технологичность и т.д.), то соединения, используемые в некоторых способах по данному изобретению, при необходимости могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, данное изобретение предусматривает пролекарства соединений по данному изобретению, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, используемых по данному изобретению, могут быть получены посредством модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы указанные модификации расщеплялись с образованием исходного соединения в результате стандартных манипуляций или *in vivo*. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в данном документе, в которых гидроксо-, amino- или карбоксигруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства пациенту расщепляется с образованием гидроксо-, amino- или карбоновой кислоты, соответственно.

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

Следует понимать, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они взаимодействуют или из которых они выпадают в осадок или кристаллизуются. Такие комплексы известны как «сольваты». Если

растворителем является вода, то комплекс известен как «гидрат». Также следует понимать, что многие органические соединения могут существовать более чем в одной твердой форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы соединений, предложенных в данном документе, включая любые их сольваты, входят в объем данного изобретения.

#### Биологическая активность

Аберрантная или избыточная экспрессия iNOS участвует в патогенезе многих болезненных процессов. Например, известно, что NO является мощным мутагеном (Tamir and Tannebaum, 1996), и что оксид азота может также активировать COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Кроме того, имеет место заметное увеличение iNOS в опухолях толстой кишки крыс, вызванных канцерогеном азоксиметаном (Takahashi *et al.*, 1997). Показано, что серия синтетических тритерпеноидных аналогов олеаноловой кислоты являются сильнодействующими ингибиторами клеточных воспалительных процессов, таких как индуцирование под действием IFN- $\gamma$  индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и COX-2 в макрофагах мышей. См. Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) и Honda *et al.* (2002), содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Результаты анализов подавления IFN $\gamma$ -индуцированной выработки NO для некоторых соединений по данному изобретению представлены в таблицах 2 и 3 в примере 2. Подробная информация о данном анализе также представлена в примере 2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, характеризуются способностью ингибировать выработку оксида азота в клетках RAW 264.7, полученных из макрофагов, индуцированную  $\gamma$ -интерфероном.

Nrf2 представляет собой фактор транскрипции, который регулирует цитопротекторные гены, которые содержат антиоксидант-ответственный элемент (ARE) в своих промоторах (Wu *et al.*, 2006). Измерение ARE-зависимой активности люциферазы обеспечивает возможность количественной оценки индуцирования Nrf2. Репортерная клеточная линия AREc32 ранее была использована в исследованиях, описывающих различные активаторы Nrf2 (Dinkova-Kostova & Wang, 2011; Roubalová *et al.*, 2016; Roubalová *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2012). Результаты анализа подавления ARE-зависимой активности люциферазы для некоторых соединений по данному изобретению представлены в таблицах 2 и 3 в примере 2. Подробная информация о данном анализе также представлена в примере 2. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для активации антиоксидантного/противовоспалительного пути(ей) Nrf2 в клетках, тканях и у пациентов, нуждающихся в этом.

#### Заболевания, связанные с воспалением и/или окислительным стрессом

Воспаление представляет собой биологический процесс, который обеспечивает устойчивость к инфекционным или паразитическим организмам, а также восстановление поврежденной ткани. Воспаление обычно характеризуется локализованным расширением кровеносных сосудов, покраснением, припухлостью и болью, накоплением лейкоцитов в

очаге инфекции или повреждения, выработкой воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1, и выработкой активных форм кислорода или азота, таких как пероксид водорода, супероксид и пероксинитрит. На поздних стадиях воспаления может происходить ремоделирование ткани, ангиогенез и рубцевание (фиброз) как часть процесса заживления раны. В нормальных условиях воспалительный ответ является регулируемым и временным, и нормализуется согласованным образом после адекватной борьбы с инфекцией или повреждением. Однако острое воспаление может становиться избыточным и угрожающим жизни в случае сбоя регуляторного механизма. Альтернативно, воспаление может становиться хроническим и вызывать накопительное повреждение ткани или системные осложнения. На основании по меньшей мере тех данных, которые представлены в данном документе, соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения воспаления или заболеваний, или расстройств, связанных с воспалением или окислительным стрессом.

Многие тяжелые и не поддающиеся лечению болезни человека затрагивают дисрегуляцию воспалительных процессов, включая такие заболевания как рак, атеросклероз и диабет, которые традиционно не рассматриваются как воспалительные состояния. В случае рака воспалительные процессы связаны с образованием, прогрессированием, метастазом опухоли и резистентностью к терапии. Атеросклероз, долгое время считавшийся расстройством метаболизма липидов, в настоящее время рассматривают как, главным образом, воспалительное состояние, в котором активированные макрофаги играют важную роль в образовании и возможном разрушении атеросклеротических бляшек. Также было показано, что активация воспалительных сигнальных путей играет роль в развитии резистентности к инсулину, а также в повреждении периферической ткани, связанном с диабетической гипергликемией. Избыточная выработка активных форм кислорода и активных форм азота, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит, является отличительным признаком воспалительных состояний. Сведения, подтверждающие разрегулированную выработку пероксинитрита, задокументированы для широкого ряда заболеваний (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для снижения избыточной выработки активных форм кислорода.

Аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка, псориаз и рассеянный склероз, подразумевают неправильную и хроническую активацию воспалительных процессов в поврежденных тканях, обусловленную дисфункцией механизмов распознавания свой-чужой и ответа иммунной системы. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, нейрональное повреждение коррелирует с активацией микроглии и повышенными уровнями провоспалительных белков, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для уменьшения или предотвращения повышенных уровней

провоспалительных белков. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения одного или более аутоиммунных заболеваний у пациентов, нуждающихся в этом.

Хроническая органная недостаточность, такая как почечная недостаточность, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких, тесно связана с наличием хронического окислительного стресса и воспаления, что приводит к развитию фиброза и возможной потере функции органа. Окислительный стресс в клетках сосудистого эндотелия, которые выстилают основные и второстепенные кровеносные сосуды, может приводить к эндотелиальной дисфункции и предположительно является важным фактором, способствующим развитию системного сердечнососудистого заболевания, осложнений диабета, хронической болезни почек и других форм органной недостаточности, а также ряда других возрастных заболеваний, включая дегенеративные заболевания центральной нервной системы и сетчатки. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для уменьшения или предотвращения окислительного стресса и/или воспаления. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения хронической органной недостаточности у пациентов, нуждающихся в этом.

Окислительный стресс и воспаление в поврежденных тканях вовлечены во многие другие расстройства, включая воспалительную болезнь кишечника; воспалительные заболевания кожи; мукозит, связанный с лучевой терапией и химиотерапией; заболевания глаз, такие как увеит, глаукома, дегенерация желтого пятна и различные формы ретинопатии; недостаточность и отторжение трансплантата; ишемически-реперфузионное повреждение; хроническую боль; дегенеративные состояния костей и суставов, включая остеоартрит и остеопороз; астму и муковисцидоз; судорожные расстройства; и нейропсихиатрические патологические состояния, включая шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства дефицита внимания, расстройства аутистического спектра и нарушения питания, такие как нервная анорексия. Дисрегуляция воспалительных сигнальных путей предположительно является главным фактором в патологии заболеваний с истощением мышечной ткани, включая мышечную дистрофию и различные формы кахексии. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения расстройств, подразумевающих окислительный стресс и воспаление в поврежденных тканях, у пациентов, нуждающихся в этом.

Различные острые расстройства, угрожающие жизни, также подразумевают дисрегулируемую передачу воспалительных сигналов, включая острую органную недостаточность, в том числе поджелудочной железы, почек, печени или легких, инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, инсульт, септический шок, травму, тяжелые ожоги и анафилаксию. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения

разрегулируемой передачи воспалительных сигналов у пациентов, нуждающихся в этом.

Разрегуляция воспалительных ответов также вовлечена во многие осложнения инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что воспалительный ответ может уничтожить инвазивные патогены, избыточный воспалительный ответ также может быть довольно разрушительным и в некоторых случаях может быть основной причиной повреждения инфицированных тканей. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения инфекционных заболеваний, которые также затрагивают разрегуляцию воспалительных ответов, у пациентов, нуждающихся в этом. Кроме того, избыточный воспалительный ответ также может приводить к системным осложнениям вследствие чрезмерной выработки воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1. Предположительно это является фактором смертности, обусловленной тяжелой формой гриппа, тяжелым острым респираторным синдромом и сепсисом. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для уменьшения или предотвращения избыточной выработки воспалительных цитокинов у пациентов, нуждающихся в этом.

В одном аспекте соединения, описанные в данном документе, характеризуются способностью ингибировать выработку оксида азота в клетках RAW 264.7, полученных из макрофагов, вызванную  $\gamma$ -интерфероном. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению характеризуются способностью активировать экспрессию антиоксидантных белков, таких как NQO1, и уменьшать экспрессию провоспалительных белков, таких как COX-2 и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS). Указанные свойства имеют значение для лечения широкого ряда заболеваний и расстройств, в которые вовлечен окислительный стресс и дисрегуляция воспалительных процессов, включая рак, осложнения после локального воздействия ионизирующего излучения или на весь организм, мукозит, вызванный лучевой терапией или химиотерапией, аутоиммунные заболевания, сердечнососудистые заболевания, включая атеросклероз, ишемически-реперфузионное повреждение, острую и хроническую органную недостаточность, включая почечную недостаточность и сердечную недостаточность, респираторные заболевания, диабет и осложнения диабета, тяжелые формы аллергии, отторжение трансплантата, болезнь «трансплантат против хозяина» нейродегенеративные заболевания, заболевания глаз и сетчатки, острую и хроническую боль, дегенеративные заболевания костей, включая остеоартрит и остеопороз, воспалительные болезни кишечника, дерматит и другие заболевания кожи, сепсис, ожоги, судорожные расстройства и нейропсихиатрические расстройства.

Не ограничиваясь теорией, активация антиоксидантного/противовоспалительного пути Keap1/Nrf2/ARE вовлечена в противовоспалительные и/или антиканцерогенные свойства соединений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для активации антиоксидантного/противовоспалительного пути Keap1/Nrf2/ARE. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению имеют противовоспалительные и/или

антиоксидантные свойства.

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения субъекта, имеющего патологическое состояние, вызванное повышенными уровнями окислительного стресса в одной или более тканях. Окислительный стресс возникает в результате патологически высоких длительно сохраняющихся уровней активных форм кислорода, таких как супероксид, пероксид водорода, оксид азота и пероксинитрит (образующийся в результате взаимодействия оксида азота и супероксида). Окислительный стресс может сопровождаться острым или хроническим воспалением. Окислительный стресс может быть вызван митохондриальной дисфункцией, активацией иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, острым воздействием внешнего агента, такого как ионизирующее излучение или цитотоксический химиотерапевтический агент (например, доксорубицин), травмой или другим острым повреждением ткани, ишемией/реперфузией, плохим кровообращением или анемией, локализованной или системной гипоксией или гипероксией, повышенными уровнями воспалительных цитокинов и других белков, связанных с воспалением, и/или другими патологическими физиологическими состояниями, такими как гипергликемия или гипогликемия.

В животных моделях многих таких патологических состояний, было показано, что стимулирование экспрессии индуцибельной гемоксигеназы (НО-1), гена-мишени пути Nrf2, оказывает существенный терапевтический эффект, в том числе в моделях инфаркта миокарда, почечной недостаточности, недостаточности и отторжения трансплантата, инсульта, сердечнососудистого заболевания и воспалительного заболевания (например, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Указанный фермент расщепляет гем на железо, монооксид углерода (СО) и биливердин (который затем превращается в молекулу эффективного антиоксиданта, билирубина). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для стимулирования экспрессии индуцибельной гемоксигеназы (НО-1).

В другом аспекте соединения по данному изобретению могут быть использованы для предотвращения или лечения повреждения ткани или органной недостаточности, острой и хронической, обусловленной окислительным стрессом, вызванным воспалением. Примеры заболеваний, которые входят в данную категорию, включают сердечную недостаточность, печеночную недостаточность, недостаточность и отторжение трансплантата, почечную недостаточность, панкреатит, фиброзирующие болезни легких (муковисцидоз, ХОБЛ и идиопатический фиброз легких, среди прочих), диабет (включая его осложнения), атеросклероз, ишемически-реперфузионное повреждение, глаукому, инсульт, аутоиммунные заболевания, аутизм, дегенерацию желтого пятна и мышечную дистрофию. Например, в случае аутизма проведенные исследования позволяют предположить, что повышенный окислительный стресс в центральной нервной системе

может способствовать развитию данного заболевания (Chauhan and Chauhan, 2006).

Имеющиеся данные также связывают окислительный стресс и воспаление с развитием и патологией многих других расстройств центральной нервной системы, включая психиатрические расстройства, такие как психоз, большая депрессия и биполярное расстройство; судорожные расстройства, такие как эпилепсия; болевые и сенсорные синдромы, такие как мигрень, невропатическая боль или тиннитус; и поведенческие синдромы, такие как расстройства дефицита внимания. См., например, Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Например, повышенные уровни воспалительных цитокинов, включая TNF, интерферон- $\gamma$  и IL-6, связаны с тяжелым психическим заболеванием (Dickerson *et al.*, 2007). Микроглиальная активация также связана с тяжелым психическим заболеванием. Таким образом, понижающая регуляция воспалительных цитокинов и подавление избыточной активации микроглии может быть благотворным для пациентов с шизофренией, большой депрессией, биполярным расстройством, расстройствами аутистического спектра и другими нейropsихиатрическими расстройствами. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для понижающей регуляции воспалительных цитокинов и/или подавления избыточной активации микроглии.

Соответственно, при патологиях, затрагивающих окислительный стресс как таковой или окислительный стресс, обостренный воспалением, лечение может включать введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению, такого как соединения, описанные выше или в тексте данного описания. В некоторых вариантах реализации лечение можно осуществлять превентивно, до возникновения прогнозируемого состояния окислительного стресса (например, трансплантации органа или введения онкологическому пациенту лучевой терапии), или его можно осуществлять терапевтически в условиях, связанных с доказанным окислительным стрессом и воспалением.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения воспалительных состояний, таких как сепсис, дерматит, аутоиммунное заболевание и остеоартрит. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения воспалительной боли и/или невропатической боли, например, посредством индуцирования Nrf2 и/или ингибирования NF- $\kappa$ B.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения и предотвращения таких заболеваний как рак, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, аутизм, амиотрофический боковой склероз, болезнь Хантингтона, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, волчанка, болезнь Крона и псориаз, воспалительной

болезни кишечника, всех остальных заболеваний, патогенез которых предположительно затрагивает избыточную выработку оксида азота или простагландинов, а также патологии, включая окислительный стресс как таковой или окислительный стресс, обостренный воспалением.

Другой аспект воспаления заключается в выработке воспалительных простагландинов, таких как простагландин E. Указанные молекулы усиливают расширение сосудов, экстравазацию плазмы, локализованную боль, повышенную температуру и другие симптомы воспаления. Индуцибельная форма фермента COX-2 связана с их выработкой, а высокие уровни COX-2 встречаются в воспаленных тканях. Следовательно, ингибирование COX-2 может облегчать многие симптомы воспаления, и многие важные противовоспалительные препараты (например, ибупрофен и целекоксиб) действуют посредством ингибирования активности COX-2. Однако в недавнем исследовании было показано, что класс циклопентеновых простагландинов (сyPGs) (например, 15-дезоксипростагландин J<sub>2</sub>, также известный как PGJ<sub>2</sub>) играет роль в стимулировании согласованной нормализации воспаления (например, Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 также связан с выработкой циклопентеновых простагландинов. Соответственно, ингибирование COX-2 может препятствовать полной нормализации воспаления, потенциально усиливая живучесть активированных иммунных клеток в тканях и приводя к хроническому, «тлеющему» воспалению. Такой эффект может быть ответственным за повышенную частоту встречаемости сердечнососудистых заболеваний у пациентов, принимающих селективные ингибиторы COX-2 в течение продолжительных периодов времени. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для уменьшения или ингибирования выработки COX-2.

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для регулирования выработки провоспалительных цитокинов в клетке посредством селективной активации регуляторных цистеиновых остатков (RCR) в белках, которые регулируют активность редокс-чувствительных факторов транскрипции. Было показано, что активация RCR под действием сyPG инициирует программу про-нормализации, в которой сильно индуцируется активность антиоксидантного цитопротекторного фактора транскрипции Nrf2, а активность прооксидантных и провоспалительных факторов транскрипции NF-κB и STAT подавляется. В некоторых вариантах реализации это увеличивает выработку антиоксидантных и восстановительных молекул (NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS) и уменьшает окислительный стресс с выработку прооксидантных и провоспалительных молекул (iNOS, COX-2, TNF-α). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут восстанавливать клетки, которые переносят воспалительное событие, до невоспаленного состояния посредством ускорения нормализации воспаления и ограничения чрезмерного повреждения ткани хозяина.

**Фармацевтические лекарственные формы и способы введения**

В другом аспекте, касающемся введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтические лекарственные формы (также упоминаемые как фармацевтические

препараты, фармацевтические композиции, фармацевтические продукты, медицинские продукты, лекарственные средства, лекарственные препараты или медикаменты) содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, составленного с одним или более вспомогательными веществами и/или носителями лекарственных средств, подходящими для указанного способа введения. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, составлены таким образом, который подходит для лечения людей и/или ветеринарных пациентов. В некоторых вариантах реализации составление лекарственной формы включает смешивание или объединение одного или более соединений, описанных в данном документе, с одним или более из следующих вспомогательных веществ: лактоза, сахароза, порошок крахмала, сложные эфиры целлюлозы с алкановыми кислотами, алкиловые сложные эфиры целлюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт. В некоторых вариантах реализации, например, для перорального введения, фармацевтическая лекарственная форма может быть таблетированной или инкапсулированной. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения могут быть растворены или суспендированы в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы могут быть подвержены фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать носители лекарственных средств и/или вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, такие как липиды, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин, нуклеиновые кислоты и буферы.

Фармацевтические лекарственные формы могут быть введены различными способами, например, перорально или посредством инъекции (например, подкожной, внутривенной и интраперитонеальной). В зависимости от способа введения, соединения, описанные в данном документе, могут быть покрыты определенным материалом для защиты соединения от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать данное соединение. Для введения активного соединения способом, отличным от парентерального введения, может потребоваться помещение соединения в оболочку из материала, препятствующего его инактивации, или совместное введение соединения с таким материалом. В некоторых вариантах реализации активное соединение может быть введено пациенту в подходящем носителе, например, липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевые и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF типа «вода в масле в воде», а также обычные липосомы.

Соединения, описанные в данном документе, также могут быть введены парентерально, интраперитонеально, интраспинально или интрацеребрально. Дисперсии

могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. При обычных условиях хранения и применения такие препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии, а также стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их соответствующие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, посредством сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительным включение в композицию изотонических агентов, например, сахаров, хлорида натрия или многоатомных спиртов, таких как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция композиций для инъекций может быть достигнута посредством включения в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым съедобным носителем. Соединения и другие ингредиенты также могут быть заключены в капсулу с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, спрессованы в таблетки или введены непосредственно в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения соединения, описанные в данном документе, могут быть соединены со вспомогательными веществами и использованы в форме съедобных таблеток, трансбуккальных таблеток, трoше, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких фармацевтических лекарственных формах является таким, что достигается подходящая доза.

Предложенное терапевтическое соединение можно также вводить локально на кожу, в глаза, уши или на слизистые оболочки. Местное введение терапевтического соединения может включать применение лекарственных форм предложенных соединений в виде местного раствора, лосьона, крема, мази, геля, пены, трансдермального пластыря или настойки. Если терапевтическое соединение составлено в композицию для местного введения, то соединение может быть объединено с одним или более агентами, которые усиливают проникновение соединения через ткань, на которую оно нанесено. В других вариантах реализации предусмотрено, что местное введение осуществляют в глаза. Такое введение может быть осуществлено посредством нанесения на поверхность роговицы, конъюнктивы или склеры. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что нанесение

на поверхность глаза обеспечивает возможность достижения терапевтическим соединением задней части глаза. Препараты для офтальмологического местного введения могут быть составлены в виде раствора, суспензии, мази, геля или эмульсии. Наконец, местное введение также может включать нанесение на слизистые оболочки, такие как внутри рта. Такое введение может быть осуществлено непосредственно на определенное место слизистой оболочки, такое как зуб, рана или язва. Альтернативно, если необходима местная доставка в легкие, то терапевтическое соединение может быть введено посредством ингаляции в сухой порошковой или аэрозольной лекарственной форме.

В некоторых вариантах реализации может быть преимущественным составление парентеральных композиций в форме разовых доз для простоты введения и единообразия введения доз. Разовая лекарственная форма в данном контексте относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве однократных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предварительно определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах реализации характеристики разовых лекарственных форм по данному изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, существующих в области компаундирования такого терапевтического соединения для лечения выбранного патологического состояния у пациента. В некоторых вариантах реализации активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения состояния, связанного с патологическим состоянием пациента. Например, эффективность соединения можно оценить в животной модельной системе, которая может быть предиктивной в отношении эффективности лечения заболевания у человека или другого животного.

В некоторых вариантах реализации диапазон эффективных доз для предложенного терапевтического соединения может быть экстраполирован из эффективных доз, определенных в исследованиях на животных для множества различных животных. В некоторых вариантах реализации эквивалентная доза для человека (HED) в мг/кг может быть рассчитана в соответствии со следующей формулой (см., например, Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, содержание которого включено в данный документ посредством 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 для пересчета коэффициентов  $K_m$  приводит к получению значений HED на основании площади поверхности тела (BSA), а не только массы тела. Значения  $K_m$  для людей и различных животных хорошо известны. Например,  $K_m$  для среднего человека массой 60 кг (с BSA 1,6 м<sup>2</sup>) составляет 37, а ребенок массой 20 кг (BSA 0,8 м<sup>2</sup>) имеет  $K_m$  25. Значения  $K_m$  для некоторых релевантных животных моделей также хорошо известны, включая:  $K_m$  для мышей 3 (исходя из массы 0,02 кг и BSA 0,007);  $K_m$  для хомяков 5 (исходя из массы 0,08 кг и BSA 0,02);  $K_m$  для крыс 6 (исходя из массы 0,15 кг и BSA 0,025) и  $K_m$  для

обезьян 12 (исходя из массы 3 кг и BSA 0,24).

Точное количество терапевтической композиции зависит от решения практикующего специалиста и является уникальным для каждого индивидуума. Тем не менее, рассчитанная доза HED дает общее руководство. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, способ введения, предполагаемую цель лечения, а также эффективность, стабильность и токсичность конкретной терапевтической лекарственной формы.

Фактический размер дозы соединения по данному изобретению или композиции, содержащей соединение по данному изобретению, которую вводят пациенту, может быть определен физическими и физиологическими факторами, такими как тип животного, подлежащего лечению, возраст, пол, масса тела, тяжесть патологического состояния, тип заболевания, подлежащего лечению, предшествующие или сопутствующие терапевтические вмешательства, идиопатия пациента, а также способом введения. Указанные факторы могут быть определены специалистом в данной области техники. Практикующий специалист, отвечающий за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и соответствующую дозу(ы) для конкретного пациента. В случае любых осложнений конкретный врач может корректировать дозу.

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество обычно варьируется от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 750 мг/кг, от около 100 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 150 мг/кг в составе одного или более суточных введений доз, в течение одного или нескольких дней (конечно, в зависимости от способа введения и факторов, рассмотренных выше). 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 реализации количество составляет менее 10000 мг в сутки с диапазоном от 750 мг до 9000 мг в сутки.

В некоторых вариантах реализации количество активного соединения в фармацевтической лекарственной форме составляет от около 2 до около 75 процентов по массе. В некоторых из таких вариантов реализации количество составляет от около 25 до около 60 процентов по массе.

Предусмотрена одна или несколько доз предложенных агентов. Требуемые временные интервалы для доставки нескольких доз могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью не более чем обычных экспериментов. Например, пациентам можно вводить две дозы в сутки с интервалами, составляющими приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный агент вводят один раз в сутки.

Предложенный агент(ы) можно вводить по стандартной схеме. В данном контексте стандартная схема относится к предварительно назначенному периоду времени. Стандартная схема может включать периоды времени, которые являются одинаковыми или отличаются по продолжительности, при условии, что схема является предварительно

определенной. Например, стандартная схема может включать введение два раза в сутки, каждый день, каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые шесть дней, один раз в неделю, один раз в месяц или в любое требуемое количество дней или недель в пределах указанных диапазонов. Альтернативно, предварительно определенная стандартная схема может включать введение два раза в сутки в течение первой недели, затем один раз в сутки в течение нескольких месяцев и т.д. В других вариантах реализации данного изобретения предусмотрено, что предложенный агент(ы) можно принимать перорально, и что время его приема зависит или не зависит от приема пищи. Так, например, предложенный агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда пациент принимал или будет принимать пищу.

#### Комбинированная терапия

Помимо применения в качестве монотерапии, соединения по данному изобретению также могут находить применение в комбинированных терапиях. Эффективная комбинированная терапия может быть достигнута с применением единой композиции или фармакологической лекарственной формы, которая содержит оба агента, или с применением двух отдельных композиций или лекарственных форм, которые вводят одновременно, при этом одна композиция содержит соединение по данному изобретению, а другая содержит второй агент(ы). Альтернативно, такая терапия может предшествовать или следовать за лечением с применением другого агента, с интервалом, составляющим от нескольких минут до нескольких месяцев.

Неограничивающие примеры такой комбинированной терапии включают комбинирование одного или более соединений по данному изобретению с другим противовоспалительным агентом, химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, антидепрессантом, антипсихотическим агентом, противосудорожным агентом, стабилизатором настроения, противомикробным агентом, антигипертензивным агентом, агентом для понижения уровня холестерина или другим модулятором липидов крови, агентом для ускорения снижения массы тела, антитромботическим агентом, агентом для лечения или предотвращения сердечнососудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт, противодиабетическим агентом, агентом для уменьшения отторжения трансплантата или облегчения болезни «трансплантат против хозяина», антиаритмическим агентом, обезболивающим агентом, противоастматическим агентом или другим средством лечения респираторных заболеваний, или агентом для лечения или предотвращения кожных расстройств. Соединения по данному изобретению можно комбинировать с агентами, предназначенными для улучшения иммунного ответа пациента на рак, включая (но не ограничиваясь ими) противораковые вакцины. См. Lu *et al.* (2011), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

#### Определения

Определения, представленные ниже, следует использовать вместо любого противоречащего определения в любой ссылке, включенной в данный документ посредством ссылки. Однако тот факт, что представлено определение некоторых терминов,

не следует толковать как указание на то, что любой термин, для которого не приведено определение, является неопределенным. Напротив, считается, что все термины, использованные в данном документе, описывают данное изобретение в таких терминах, что специалист в данной области техники может понять объем настоящего изобретения и осуществить его на практике.

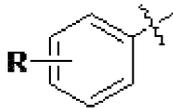
При использовании в контексте химической группы: «водород» означает  $-H$ ; «гидрокси» означает  $-OH$ ; «оксо» означает  $=O$ ; «карбонил» означает  $-C(=O)-$ ; «карбокси» означает  $-C(=O)OH$  (также записывается как  $-COOH$  или  $-CO_2H$ ); «галоген» независимо означает  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ 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

В контексте химических формул символ « $-$ » означает одинарную связь, « $=$ » означает двойную связь; и « $\equiv$ » означает тройную связь. Символ « $----$ » означает необязательную связь, которая в случае присутствия является одинарной или двойной. Если не указано иное, символ « $----$ » означает одинарную связь или двойную связь. Например, символ « $====$ » также может означать одинарную связь, двойную связь или «эпоксидированную двойную связь», если это специально указано для нее.

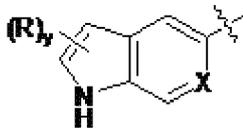
«Эпоксидированная двойная связь» представляет собой группу: . Кроме того, следует отметить, что символ одинарной связи « $-$ », связывающий один или два стереогенных атома, не указывает какую-либо предпочтительную стереохимию. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ «», изображенный перпендикулярно через связь (например,  для метила), означает точку присоединения данной группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно указана только таким образом для более крупных групп, чтобы читателю было проще однозначно определить точку присоединения. Символ «» представляет собой одинарную связь, причем группа, присоединенная к утолщенному концу клина, ориентирована «наружу». Символ «» представляет собой одинарную связь, причем группа, присоединенная к толщенному концу клина, ориентирована «внутрь». Символ «» представляет собой одинарную связь, при этом геометрия вокруг двойной связи (например, *E* или *Z*) является неопределенной. Таким образом, предусмотрены оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность атома структуры, изображенной в данной заявке, в явном виде представляет собой атом водорода, связанный с указанным атомом. Жирная точка у атома

углерода означает, что атом водорода, присоединенный к указанному атому углерода, ориентирован в сторону от плоскости бумаги.

Если переменная изображена как «плавающая группа» в кольцевой системе, например, группа «R» в формуле:



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



то указанная переменная может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (например, атом водорода, присоединенный к атому азота в изображенной выше формуле), предполагаемые атомы водорода (например, атом водорода в изображенной выше формуле, который не показан, но подразумевается присутствующим), указанные в явном виде атомы водорода и необязательные атомы водорода, присутствие которых зависит от типа кольцевого атома (например, атом водорода, присоединенный к группе X, если X представляет собой  $-CH-$ ), при условии образования стабильной структуры. В изображенном примере R может находиться у 5-членного или 6-членного кольца представленной конденсированной кольцевой системы. В изображенной выше формуле нижний буквенный индекс «u» сразу после R, заключенный в скобки, представляет собой числовую переменную. Если не указано иное, указанная переменная может быть равна 0, 1, 2 или может представлять собой целое число больше 2, будучи ограниченной лишь максимальным количеством заменяемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

Для химических групп и классов соединений количество атомов углерода в группе или классе, указанное следующим образом: «C<sub>n</sub>» или «C<sub>=n</sub>», определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. Обозначение «C<sub>≤n</sub>» определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может присутствовать в группе/классе, при этом минимальное количество является наименьшим возможным количеством для рассматриваемой группы/класса. Например, следует понимать, что минимальное количество атомов углерода в группах «алкил<sub>(C≤8)</sub>», «алкандиил<sub>(C≤8)</sub>», «гетероарил<sub>(C≤8)</sub>» и «ацил<sub>(C≤8)</sub>» равно одному, минимальное количество атомов углерода в группах «алкенил<sub>(C≤8)</sub>», «алкинил<sub>(C≤8)</sub>» и «гетероциклоалкил<sub>(C≤8)</sub>» равно двум, минимальное

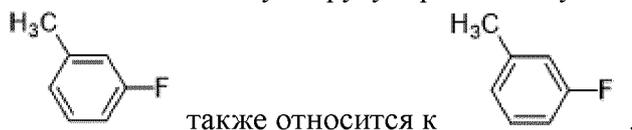
количество атомов углерода в группе «циклоалкил<sub>(C≤8)</sub>» равно трем, и минимальное количество атомов углерода в группах «арил<sub>(C≤8)</sub>» и «арендиил<sub>(C≤8)</sub>» равно шести. Обозначение «C<sub>n-n'</sub>» определяет как минимальное (n), так и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Так, «алкил<sub>(C2-10)</sub>» обозначает алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода. Указанные показатели количества атомов углерода могут стоять до или после химических групп или классов, которые они модифицируют, и могут быть или не быть заключены в скобки, что не подразумевает какое-либо изменение значения. Так, все термины «C<sub>1-4</sub>-алкил», «C1-4-алкил», «алкил<sub>(C1-4)</sub>» и «алкил<sub>(C≤4)</sub>» являются синонимами. За исключением случаев, указанных ниже, учитывают каждый атом углерода, чтобы определить, относится ли данная группа или соединение к указанному количеству атомов углерода. Например, группа дигексиламино является примером группы диалкиламино<sub>(C12)</sub>; однако она не является примером группы диалкиламино<sub>(C6)</sub>. Таким же образом, фенилэтил является примером группы аралкил<sub>(C=8)</sub>. Если любая из химических групп или классов соединений, определенных в данном документе, модифицирована термином «замещенная», то любой атом углерода во фрагменте, замещающем атом водорода, не учитывается. Так, метоксигексил, который содержит, в целом, семь атомов углерода, является примером замещенного алкила<sub>(C1-6)</sub>. Если не указано иное, любые химические группы или классы соединений, перечисленные в формуле изобретения, которые указаны без предельного количества атомов углерода, имеют предельное количество атомов углерода, меньшее или равное двенадцати.

Термин «насыщенный», используемый для модификации соединения или химической группы, означает, что соединение или химическая группа не содержит двойных углерод-углеродных связей и не содержит тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. Если указанный термин использован для модификации атома, это означает, что данный атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных вариантов насыщенных групп, может присутствовать одна или более двойных углерод-кислородных связей или двойных углерод-азотных связей. И если такая связь присутствует, то не исключены двойные углерод-углеродные связи, которые могут быть частью кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомерии. При использовании термина «насыщенный» для модификации раствора или вещества, он означает, что в данном растворе не может быть растворено дополнительное количество указанного вещества.

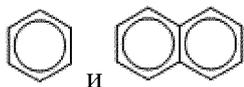
Термин «алифатическое(ая)» означает, что соединение или химическая группа, модифицированная указанным термином, является ациклической(им) или циклической(им), но не ароматическим соединением или группой. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть соединены друг с другом в неразветвленных цепях, разветвленных цепях или неароматических (алициклических) кольцах. Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, то есть соединенными одинарными углерод-углеродными связями (алканы/алкил), или ненасыщенными, с одной или более двойными углерод-углеродными связями

(алкены/алкенил) или с одной или более тройными углерод-углеродными связями (алкины/алкинил).

Термин «ароматическое(ая)» означает, что соединение или химическая группа, модифицированная данным термином, содержит плоское ненасыщенное кольцо из атомов с  $4n + 2$  электронами в полностью сопряженной циклической  $\pi$ -системе. Ароматическое соединение или химическая группа может быть изображена как отдельная резонансная структура; однако изображение одной резонансной структуры следует понимать как обозначающее также любую другую резонансную структуру. Например:



Ароматические соединения также могут быть изображены с помощью кольца для отображения делокализованной природы электронов в полностью сопряженной циклической  $\pi$ -системе, и ниже представлены два неограничивающих примера:



Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, имеющей линейную или разветвленную ациклическую структуру и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающими примерами алкильных групп являются 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, <sup>1</sup>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, *трет*-бутил, *t*-Bu или <sup>1</sup>Bu) и  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (*нео*-пентил). Термин «алкандиил» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с одним или двумя насыщенным(и) атомом(ами) углерода в качестве точки(ек) присоединения, имеющей линейную или разветвленную ациклическую структуру, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающими примерами алкандиильных групп являются группы  $-\text{CH}_2-$  (метилен),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Термин «алкилиден» относится к двухвалентной группе  $=\text{CRR}'$ , в которой R и R' независимо представляют собой 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» относится к классу соединений, имеющих формулу  $\text{H}-\text{R}$ , где R представляет собой алкил, и указанный термин имеет значение, определенное выше.

Термин «циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$

(циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (С<sub>у</sub>). В данном контексте указанный термин не исключает присутствие одной или более алкильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к атому углерода неароматической кольцевой структуры. Термин «циклоалкандиил» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, не содержащей двойных или тройных углерод-углеродных связей и

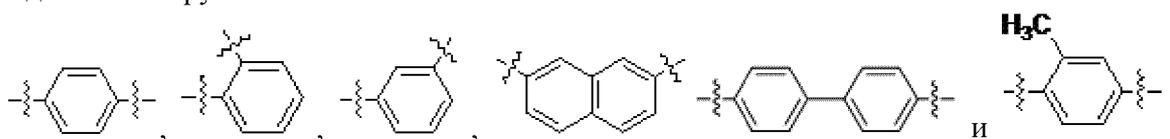
не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Группа  является неограничивающим примером циклоалкандиильной группы. «Циклоалкан» относится к классу соединений, имеющих формулу Н-Р, где R представляет собой циклоалкил, и определение указанного термина приведено выше.

Термин «алкенил» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, имеющей линейную или разветвленную ациклическую структуру, по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  (винил),  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (аллил),  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  и  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ . Термин «алкендиил» относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, имеющей линейную или разветвленную ациклическую структуру, по меньшей мере одну неароматическую двойную углерод-углеродную связь, не содержащей тройных углерод-углеродных связей и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающими примерами алкендиильных групп являются группы  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ . Следует отметить, что хотя алкендиильная группа является алифатической, будучи присоединенной с обоих концов указанная группа не исключает образование ею части ароматической структуры. Термин «алкен» и «олефин» являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу Н-Р, где R представляет собой алкенил, и определение данного термина приведено выше. Таким же образом, термины «концевой алкен» и « $\alpha$ -олефин» являются синонимами и относятся к алкenu, содержащему только одну двойную углерод-углеродную связь, причем указанная связь является частью виниловой группы на конце молекулы.

Термин «алкинил» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, имеющей линейную или разветвленную ациклическую структуру, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и не содержащей других атомов, кроме углерода и водорода. В данном контексте термин «алкинил» не исключает присутствие одной или более неароматических двойных углерод-углеродных связей. Неограничивающими примерами алкинильных групп являются группы  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ . «Алкин» относится к классу соединений, имеющих формулу Н-Р, где R представляет собой

алкинил.

Термин «арил» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, указанный атом углерода образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит шесть кольцевых атомов, все из которых являются атомами углерода, и при этом указанная группа не состоит из других атомов, кроме углерода и водорода. В случае наличия более чем одного кольца, указанные кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. В данном контексте термин «арил» не исключает присутствие одной или более алкильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил,  $-C_6H_4CH_2CH_3$  (этилфенил), нафтил, а также одновалентную группу, полученную из бифенила (например, 4-фенилфенил). Термин «арендиил» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит шесть кольцевых атомов, все из которых являются атомами углерода, и при этом указанная двухвалентная группа не состоит из других атомов, кроме углерода и водорода. В данном контексте термин «арендиил» не исключает присутствие одной или более алкильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу. В случае наличия более чем одного кольца, указанные кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца соединены ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:

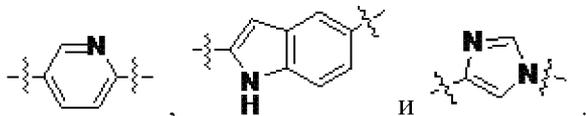


«Арен» относится к классу соединений, имеющих формулу  $H-R$ , где  $R$  представляет собой арил, и указанный термин имеет значение, определенное выше. Неограничивающими примерами аренов являются бензол и толуол.

Термин «аралкил» относится к одновалентной группе –алкандиил–арил, в которой термины «алкандиил» и «арил» использованы в соответствии с определениями, представленными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил.

Термин «гетероарил» относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит от трех до восьми кольцевых атомов, при

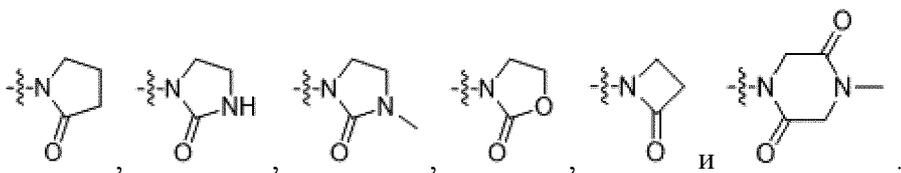
этом по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматической(их) кольцевой(ых) структуры(структур) представляет собой атом азота, кислорода или серы, и при этом гетероарильная группа не состоит из других атомов, кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. При наличии более чем одного кольца, указанные кольца являются конденсированными» однако термин «гетероарил» не исключает присутствие одной или более алкильных или арильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают бензоксазол, бензимидазол, фуран, имидазол (Im), индол, индазол, изоксазол, метилпиридинил, оксазол, оксадиазол, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пиррол, пиримидинил, пиазинил, хинол, хиназол, хиноксалинил, триазинил, тетразол, тиазол, тиенил и триазол. Термин «*N*-гетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. «Гетероарен» относится к классу соединений, имеющих формулу  $H-R$ , где  $R$  представляет собой гетероарил. Неограничивающими примерами гетероаренов являются пиридин и хинолин. Термин «гетероарендиил» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода, двумя ароматическими атомами азота или одним ароматическим атомом углерода и одним ароматическим атомом азота в качестве двух точек присоединения, причем указанные атомы образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит от трех до восьми кольцевых атомов, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов ароматической(их) кольцевой(ых) структуры(структур) представляет собой азот, кислород или серу, и при этом указанная двухвалентная группа не состоит из других атомов, кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. В случае наличия более чем одного кольца, указанные кольца являются конденсированными; однако термин «гетероарендиил» не исключает присутствие одной или более алкильных или арильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Неограничивающие примеры гетероарендиильных групп включают:



Термин «гетероаралкил» относится к одновалентной группе –алкандиил–гетероарил, в которой термины «алкандиил» и «гетероарил» использованы в соответствии с определениями, представленными выше. Неограничивающими примерами являются: пиридинилметил и 2-хинолинилэтил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более неароматических кольцевых структур, каждая из которых содержит от трех до восьми кольцевых атомов, при этом по

меньшей мере один из кольцевых атомов неароматической(их) кольцевой(ых) структуры(структур) представляет собой атом азота, кислорода или серы, и при этом гетероциклоалкильная группа не состоит из других атомов, кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. В случае наличия более чем одного кольца, указанные кольца являются конденсированными. В данном контексте указанный термин не исключает присутствие одной или более алкильных групп (допустимых ограничением по количеству атомов углерода), присоединенных к одному или более кольцевым атомам. Кроме того, указанный термин не исключает присутствие одной или более двойных связей в кольце или в кольцевой системе, при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают изиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин «*N*-гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. Неограничивающие примеры *N*-гетероциклоалкильных групп включают *N*-пирролидинил и . Если термин «гетероциклоалкил» использован с модификатором «замещенный», то один или более атомов водорода в каждом случае независимо замещены группой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; или еще два или четыре атома водорода замещены одной или двумя оксо-группами, соответственно. Например, следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных гетероциклоалкильных групп (более конкретно, замещенных *N*-гетероциклоалкильных групп):



Термин «ацил» относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или арил, и указанные термины имеют значения, определенные выше. Неограничивающими примерами ацильных групп являются группы  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  (ацетил, Ac),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ . «Тиоацил» определяют аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода группы  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  заменен на атом серы,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ . Термин «альдегид» соответствует алкильной группе, определение которой приведено выше, присоединенной к группе  $-\text{CHO}$ .

Термин «алкокси» относится к группе  $-\text{OR}$ , в которой R представляет собой алкил,

и указанный термин имеет определение, приведенное выше. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{OCH}_3$  (метокси),  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (этокси),  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  (изопропокси) или  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  (*трет*-бутокси). Термины «циклоалкокси», «алкенилокси», «алкинилокси», «арилокси», «аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» и «ацилокси», используемые без модификатора «замещенный», относятся к группам, определенным как  $-\text{OR}$ , в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил, соответственно. Термин «алкилтио» и «ацилтио» относится к группам  $-\text{SR}$ , в которых R представляет собой алкил и ацил, соответственно. Термин «спирт» соответствует алкану, определение которого приведено выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на гидроксигруппу. Термин «простой эфир» соответствует алкану, определение которого приведено выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на алкоксигруппу.

Термин «алкиламино» относится к группе  $-\text{NHR}$ , в которой R представляет собой алкил, и определение указанного термина приведено выше. Неограничивающие примеры включают:  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ . Термин «циклоалкиламино», используемый без модификатора «замещенный», относится к группе, определенной как  $-\text{NHR}$ , в которой R представляет собой циклоалкил. Термин «диалкиламино» относится к группе  $-\text{NRR}'$ , в которой R и R' могут быть одинаковыми или различными алкильными группами. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают:  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ . Термин «амидо» (ациламино), используемый без модификатора «замещенный», относится к группе  $-\text{NHR}$ , в которой R представляет собой ацил, и определение указанного термина приведено выше. Неограничивающим примером амидогруппы является  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ .

За исключением термина «гетероциклоалкил», если химическая группа использована с модификатором «замещенная», то один или более атомов водорода в указанной группе в каждом случае независимо замещены группой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . Например, следующие группы являются неограничивающими примерами алкильных групп:  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ . Термин «гидроксиалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один или более атомов водорода заменены на гидроксигруппу (т.е.  $-\text{OH}$ ), так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и кислорода. Неограничивающими примерами гидроксиалкильных групп являются группы  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  и  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ . Термин «моногидроксиалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один атом водорода заменен на гидроксигруппу (т.е.  $-\text{OH}$ ), так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и одного атома кислорода. Неограничивающими примерами моногидроксиалкильных групп являются  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ . Термин «фторалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один или более атомов водорода заменены на фтор, так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и фтора. Неограничивающими примерами фторалкильных групп являются группы  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$  и  $-\text{CF}_3$ . Термин «монофторалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один атом водорода заменен на атом фтора, так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и одного атома фтора. Неограничивающими примерами монофторалкильных групп являются группы  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$ . Термин «аминоалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один или более атомов водорода заменены на аминогруппу (т.е.  $-\text{NH}_2$ ), так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и азота. Неограничивающими примерами аминоалкильных групп являются группы  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  и  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ . Термин «моноаминоалкил» представляет собой подмножество замещенного алкила, в котором один атом водорода заменен на аминогруппу (т.е.  $-\text{NH}_2$ ), так что отсутствуют другие атомы, кроме углерода, водорода и одного атома азота. Неограничивающими примерами моноаминоалкильных групп являются группы  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ . Неограничивающие примеры замещенных алкилов 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  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп. Группы  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  и  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$  являются неограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

Если химическая группа использована с модификатором «полярно-замещенная», то один или более атомов водорода указанной группы в каждом случае независимо заменен на один из следующих полярных заместителей:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ , при условии, что таким образом заменен не каждый атом водорода.

Если химическая группа использована с модификатором «монополярно-замещенная», то один и только один атом водорода указанной группы заменен на один из следующих полярных заместителей:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . Неограничивающие примеры монополярно-замещенных алкильных групп включают  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHFCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  и  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ .

Некоторые сокращения, использованные в данном документе, имеют следующие значения: Ac означает ацетильную группу ( $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); Boc относится к трет-бутилоксикарбонилу; COX-2, циклооксигеназа-2; cypG относится к циклопентеноновым простагландинам; DBDMH относится к 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоину; DIBAL-H

представляет собой диизобутилалюминийгидрид; DMAP относится к 4-диметиламинопиридину; ДМФА представляет собой диметилформамид; ДМСО представляет собой диметилсульфоксид; EDC относится к 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимиду; Et<sub>2</sub>O, диэтиловый эфир; HO-1 означает индуцибельную гемоксигеназу; IFN $\gamma$  или IFN- $\gamma$  означает интерферон- $\gamma$ ; IL-1 $\beta$  означает интерлейкин-1 $\beta$ ; iNOS означает индуцибельную синтазу оксида азота; NCS относится к *N*-хлорсукцинимиду; NMO относится к *N*-метилморфолин-*N*-оксиду; NO означает оксид азота; Py означает пиридин; ТЗР относится к пропилфосфоновому ангидриду; ТФК представляет собой трифторуксусную кислоту; ТГФ представляет собой тетрагидрофуран; TNF $\alpha$  или TNF- $\alpha$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ТРАР представляет собой перрутенат тетрапропиламмония; Ts означает тозил; TsOH или *p*-TsOH представляет собой *n*-толуолсульфоновую кислоту.

Использование терминов в форме единственного числа в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или в данном описании может означать «один», но также соответствует значению «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

В тексте данной заявки термин «около» использован для обозначения того, что указанное значение включает вариативность погрешности, присущее прибору, способу, используемому для определения значения, или вариативность, которая существует среди субъектов, принимающих участие в исследовании, или пациентов.

«Активный ингредиент» (АИ) или активный фармацевтический ингредиент (АФИ) (также упоминаемый как активное соединение, активное вещество, активный агент, фармацевтический агент, агент, биологически активная молекула или терапевтическое соединение) представляет собой ингредиент в фармацевтическом лекарственном средстве, который является биологически активным.

Термины «содержит», «имеет» и «включает» являются неограниченными глаголами-связками. Любые формы времен одного или более из указанных глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются неограниченными. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» одну или более стадий, не ограничен наличием только указанной одной или более стадий и подразумевает также другие, не перечисленные стадии.

Термин «эффективный», при использовании данного термина в описании и/или формуле изобретения, означает достаточный для достижения требуемого, ожидаемого или предполагаемого результата. «Эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» при использовании в контексте лечения пациента или субъекта с помощью соединения означает такое количество соединения, которое при введении пациенту или субъекту является достаточным для обеспечения такого лечения или предотвращения заболевания, и определение указанных терминов приведено ниже.

«Вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемое

вещество, составленное вместе с активным ингредиентом(ами) лекарственного средства, фармацевтической композиции, лекарственной формы или системы для доставки лекарства. Вспомогательные вещества могут быть использованы, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (в таком случае их часто упоминают как «объемообразующие агенты», «наполнители» или «разбавители» при использовании для данной цели) или для обеспечения терапевтического улучшения активного ингредиента в конечной лекарственной форме, например, для облегчения абсорбции лекарственного средства, уменьшения вязкости или увеличения растворимости. Вспомогательные вещества включают фармацевтически приемлемые версии антиадгезивов, связующих веществ, покрытий, окрашивающих агентов, разрыхлителей, ароматизаторов, скользящих добавок, смазывающих веществ, консервантов, сорбентов, подсластителей и несущих сред. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для переноса активного ингредиента, обычно называют несущей средой. Вспомогательные вещества также могут быть использованы в производственном процессе, например, для облегчения работы с активным веществом, например, посредством улучшения сыпучести порошка или устранения липкости, в дополнение к улучшению *in vitro* стабильности, например, предотвращения денатурации или агрегации в течение предполагаемого срока годности. Применимость вспомогательного вещества обычно варьируется в зависимости от способа введения, лекарственной формы, активного ингредиента и других факторов.

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

В данном контексте термин «IC<sub>50</sub>» относится к ингибирующей дозе, которая представляет собой 50% от максимального полученного ответа. Такая количественная мера указывает, сколько конкретного лекарственного соединения или другого вещества (ингибитора) необходимо для ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину.

«Изомер» первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит такие же составные атомы, что и первое соединение, но конфигурация этих атомов в трехмерном пространстве отличается.

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

В данном контексте «фармацевтически приемлемые» обычно относятся к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с

медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями, органами и/или физиологическими жидкостями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемые соли» означают соли соединений, описанных в данном документе, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают требуемой фармакологической активностью. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этандинсульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, *o*-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, щавелевая кислота, *n*-хлорбензолсульфоновая кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота, триметилуксусная кислота и т.п. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут быть образованы, если присутствующие кислотные протоны могут взаимодействовать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, *N*-метилглюкамин и т.п. Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является критичным, при условии, что соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth, ред., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «носитель лекарственного средства» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, составленное вместе с активным медицинским ингредиентом, которое участвует в

переносе, доставке и/или транспортировке химического агента. Носители лекарственного средства могут быть использованы для улучшения доставки и эффективности лекарственных средств, включая, например, технологию контролируемого высвобождения для модулирования биодоступности лекарственного средства, уменьшения метаболизма лекарственного средства и/или уменьшения токсичности лекарственного средства. Некоторые носители лекарственных средств могут увеличивать эффективность доставки лекарственного средства в определенные сайты-мишени. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (например, из поли(молочной-со-гликолевой) кислоты), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

«Фармацевтическое лекарственное средство» (также упоминаемое как фармацевтическое средство, фармацевтический препарат, фармацевтическая композиция, фармацевтическая лекарственная форма, фармацевтический продукт, медицинский продукт, медицинское средство, медицинский агент, медикамент или просто лекарство, агент или препарат) представляет собой композицию, используемую для диагностирования, исцеления, лечения или предотвращения заболевания, которая содержит активный фармацевтический ингредиент (АФИ) (определение приведено выше) и необязательно содержит один или более неактивных ингредиентов, которые также упоминаются как вспомогательные вещества (определение приведено выше).

«Предотвращение» или «предупреждение» включает: (1) подавление возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может иметь риск и/или может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет каких-либо или всех признаков патологии или симптоматологии заболевания, и/или (2) подавление возникновения патологии или симптоматологии заболевания у субъекта или пациента, который может иметь риск и/или может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет каких-либо или всех признаков патологии или симптоматологии заболевания.

«Пролекарство» означает соединение, которое может метаболически превращаться *in vivo* в активный фармацевтический ингредиент по данному изобретению. Само пролекарство может обладать или не обладать активностью в форме пролекарства. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, может быть введено в форме сложного эфира, который в результате гидролиза *in vivo* превращается в гидроксисоединение. Неограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут превращаться *in vivo* в гидроксисоединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди-*n*-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *n*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты и сложные эфиры аминокислот. Таким же образом, соединение, содержащее аминную группу, может быть введено в форме амида, который в результате гидролиза *in vivo* превращается в аминное соединение.

«Стереизомер» или «оптический изомер» представляет собой изомер данного соединения, в котором те же атомы связаны с такими же другими атомами, но при этом конфигурация указанных атомов в трехмерном пространстве отличается. «Энантиомеры» представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальными отражениями друг друга, как левая и правая руки. «Диастереомеры» представляет собой стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также упоминаемый как стереоцентр или стереогенный центр, который представляет собой любую точку, хотя и не обязательно атом, в молекуле, содержащей группы, так что взаимная замена любых двух групп приводит к образованию стереоизомера. В органических соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя в органических и неорганических соединениях стереоцентрами могут быть также и другие атомы. Молекула может содержать несколько стереоцентров, что обуславливает существование многих стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим атомом углерода), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не превышает  $2^n$ , где  $n$  представляет собой количество тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют количество стереоизомеров, которое меньше максимально возможного. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью. Альтернативно, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащенной так, что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. Обычно энантиомеры и/или диастереомеры могут быть выделены или разделены с помощью технологий, известных в данной области техники. Предусмотрено, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которой не определена стереохимия, указанный стереоцентр или ось хиральности может быть представлена в *R*-форме, *S*-форме или в виде смеси *R*- и *S*-форм, включая рацемические и нерацемические смеси. В данном контексте выражение «по существу не содержит других стереоизомеров» означает, что композиция содержит  $\leq 15\%$ , более предпочтительно  $\leq 10\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 5\%$  или наиболее предпочтительно  $\leq 1\%$  другого стереоизомера(ов).

«Лечить» или «лечение» включает (1) подавление заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) облегчение заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания (например, реверсирование патологии и/или симптоматики), и/или (3) обеспечение любого поддающегося измерению уменьшения заболевания или его симптома у субъекта или пациента, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Термин «единичная доза» относится к лекарственной форме соединения или композиции, причем лекарственная форма получена так, что она является достаточной для

обеспечения однократной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента для пациента за одно введение. Такие разовые лекарственные формы, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваясь ими, одну таблетку, капсулу или другие пероральные лекарственные формы, или один флакон с жидкостью, которая может быть набрана в шприц, или с другими лекарственными формами для инъекций.

Представленные выше определения следует использовать вместо любого противоречащего определения в любой ссылке, включенной в данный документ посредством ссылки. Однако тот факт, что представлено определение некоторых терминов, не следует толковать как указание на то, что любой термин, для которого не приведено определение, является неопределенным. Напротив, считается, что все термины, использованные в данном документе, описывают данное изобретение в таких терминах, что специалист в данной области техники может понять объем настоящего изобретения и осуществить его на практике.

#### Примеры

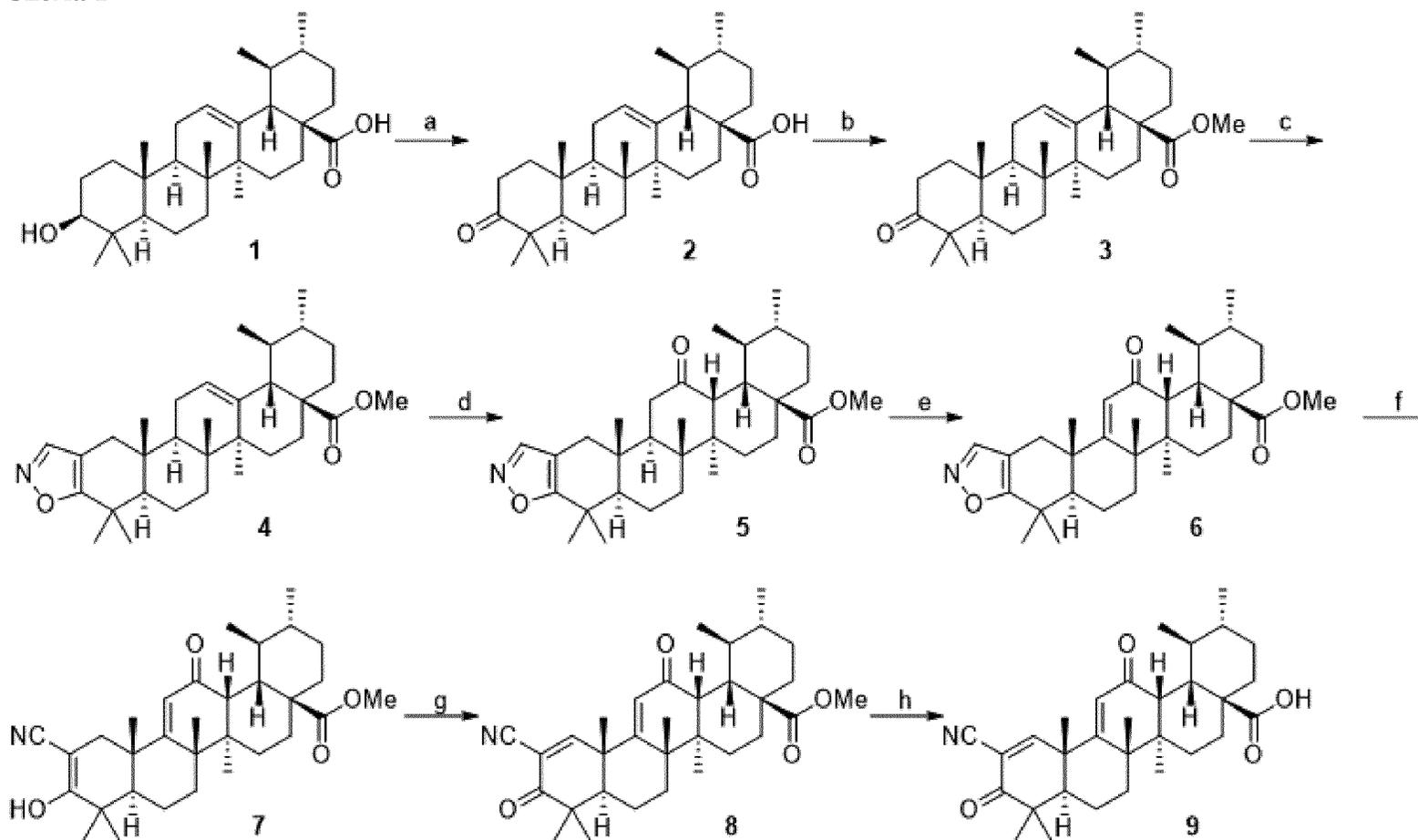
Пример 1: Экспериментальные приемы и характеристики

##### **А. Общая информация**

Если не указано иное, приобретенные в продаже реагенты использовали в том виде, в котором они были получены при поставке, и все реакции проводили в атмосфере азота. Все растворители были марки «для ВЭЖХ» или имели чистоту, соответствующую стандарту ACS. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали на спектрометре *Varian Inova-400* при рабочей частоте 400 МГц ( $^1\text{H}$  ЯМР). Химические сдвиги ( $\delta$ ) записаны в м.д. относительно остаточного растворителя (обычно хлороформа,  $\delta$  7,26 м.д. для  $^1\text{H}$  ЯМР), а константы связывания ( $J$ ) - в Гц. Мультиплетность записана как с для синглета, д для дублета, т для триплета, к для квартета и м для мультиплета. Масс-спектры записывали на масс-спектрометре Agilent 6120. Соединения по данному изобретению могут быть получены способами, представленными в примере 1, а также способами, известными специалистам в данной области техники, включая те, которые описаны в публикациях WO 2009/129546, WO 2012/125488 и WO 2014/040056, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

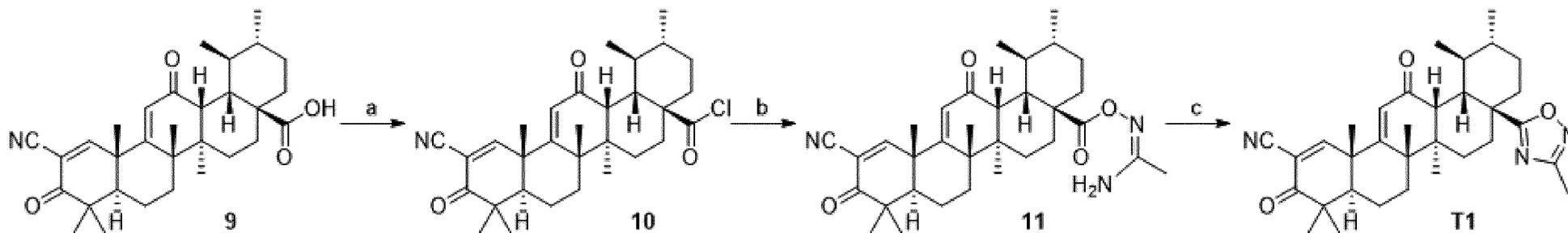
## В. Способы синтеза соединений по данному изобретению

Схема 1



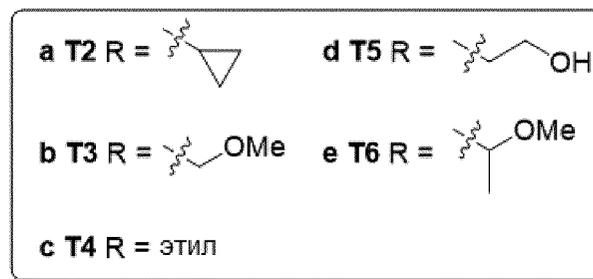
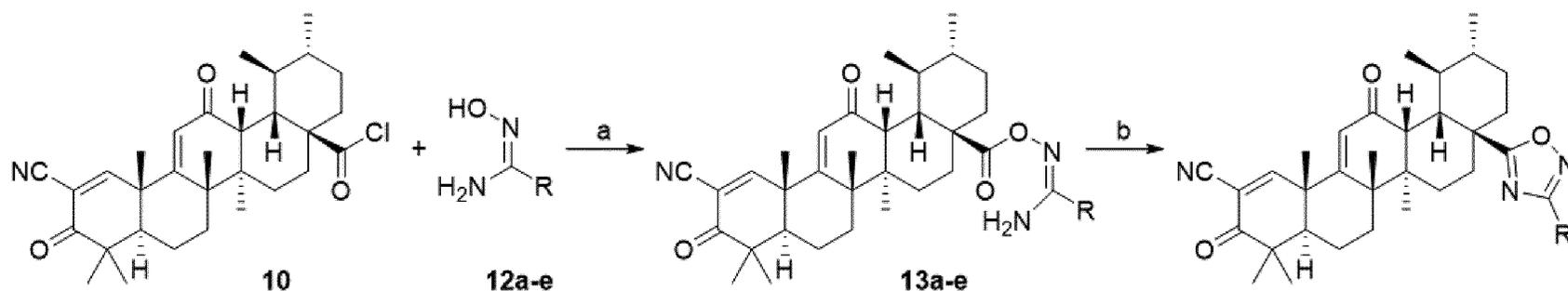
Реагенты и условия: а) 4-метилморфолин-N-оксид, ТРАР, молекулярные сита 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, количественный выход; б) TMSCHN<sub>2</sub> в гексанах, толуол, MeOH, от 0 °С до комн. т-ры, 72%; в) 1) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, от 0 °С до комн. т-ры; 2) 6 М водн. HCl, EtOH, NH<sub>2</sub>OH·HCl, 55 °С, 75%; д) 30% водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, муравьиная кислота, комн. т-ра, 75%; е) PyH<sup>+</sup>Br<sub>3</sub><sup>-</sup>, MeCN, 50 °С, 87%; ф) NaOMe, MeOH, 55 °С, количественный выход; г) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 86%; з) NaOAc, LiBr, DMAc, 150 °С, 67%.

Схема 2



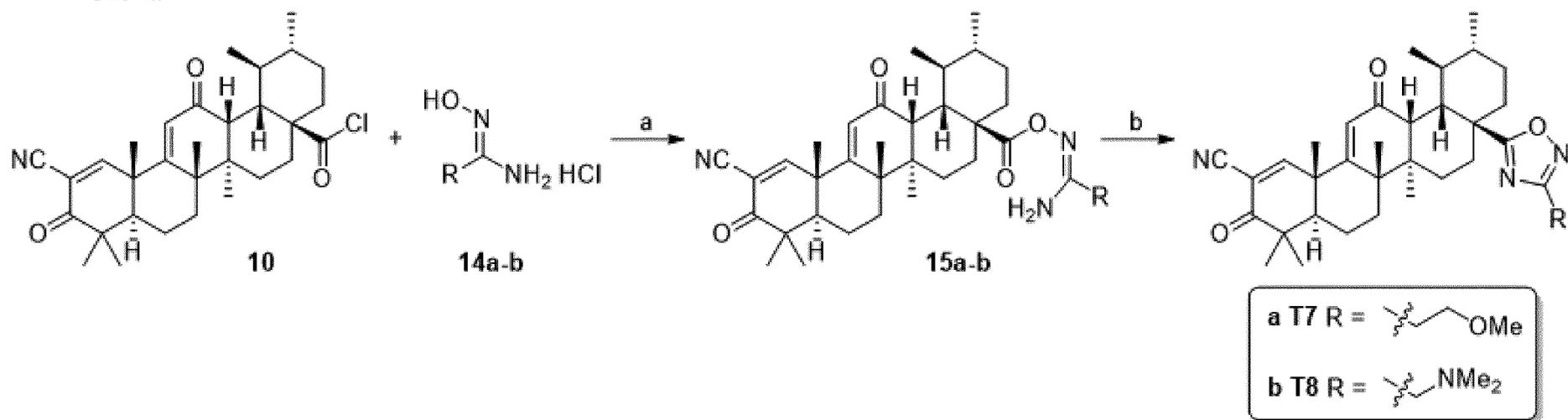
Реагенты и условия: а) оксалилхлорид, ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры; б)  $N'$ -гидроксиацетимидаид,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 42%; в) водный раствор гидроксида тетрабутиламмония, ТГФ, комн. т-ра, 41%.

Схема 3



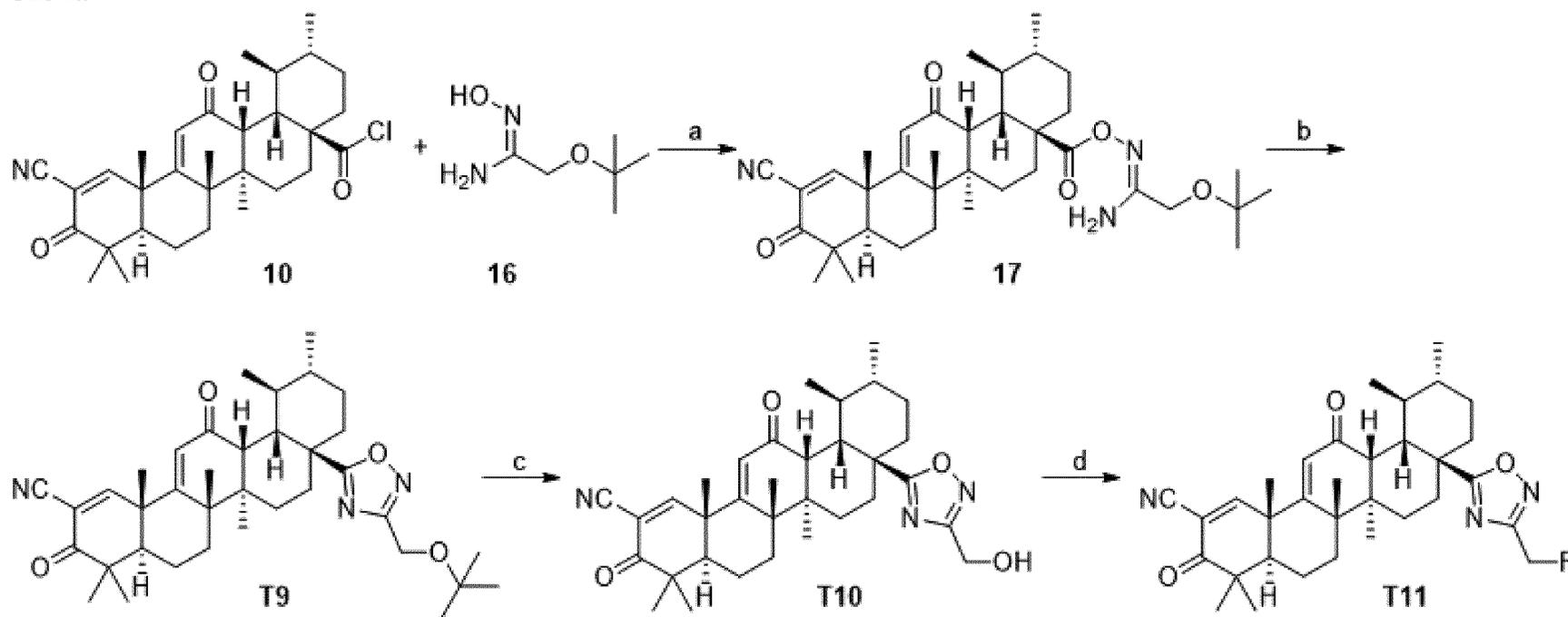
Реагенты и условия: а)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 60% для **13a**; 72% для **13b**; 91% для **13c**; 62% для **13d**; 61% для **13e**; б) водный раствор гидроксида тетрабутиламмония, ТГФ, комн. т-ра, 56% для **T2**; 30% для **T3**; 36% для **T4**; 18% для **T5**; 34% для **T6**.

Схема 4



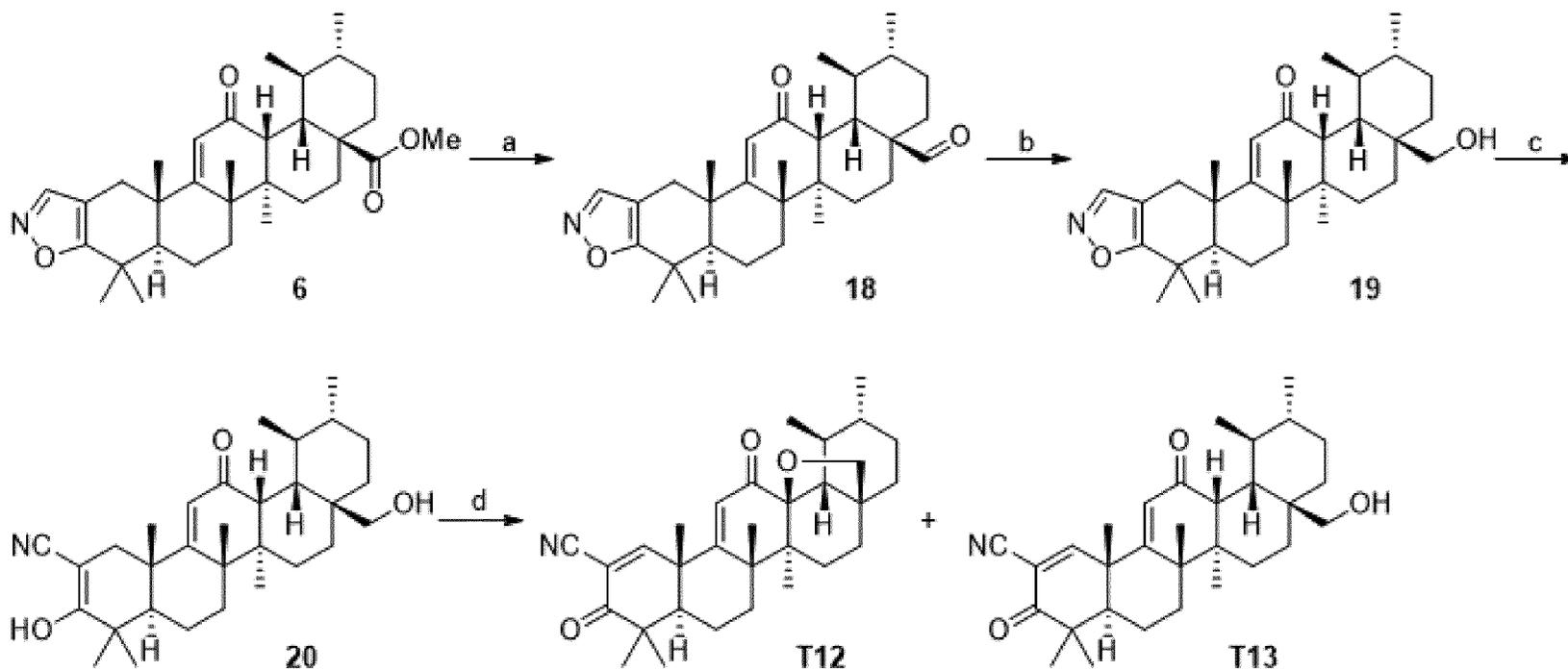
Реагенты и условия: а) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °С до комн. т-ры, 55% для **15a**; 58% для **15b**; б) водный раствор гидроксида тетрабутиламмония, ТГФ, комн. т-ра, 52% для **T7**; 23% для **T8**.

Схема 5



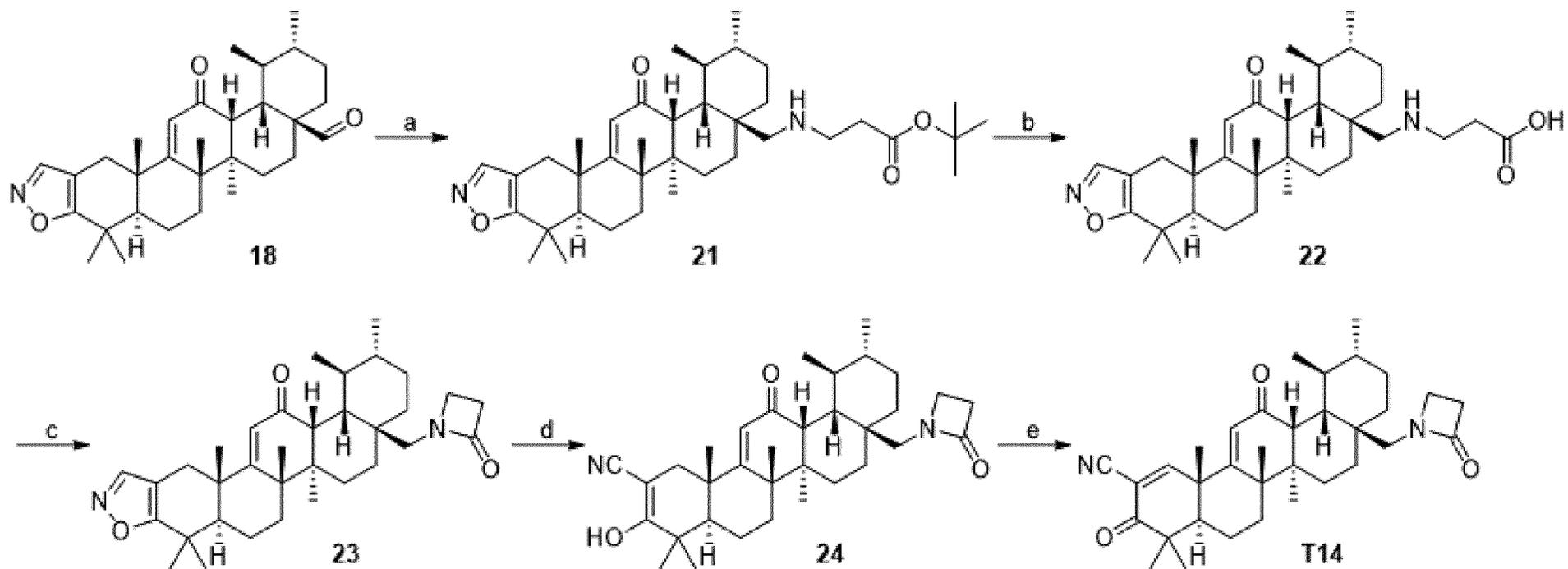
Реагенты и условия: а)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 72%; б) раствор гидроксида тетрабутиламмония,  $\text{MeOH}$ , ТГФ, комн. т-ра, 70%; в)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 78%; д) Основание Хюнига, тригидрофторид этилдиизопропиламина, перфтор-1-бутансульфонилфторид,  $\text{MeCN}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 40%.

Схема 6



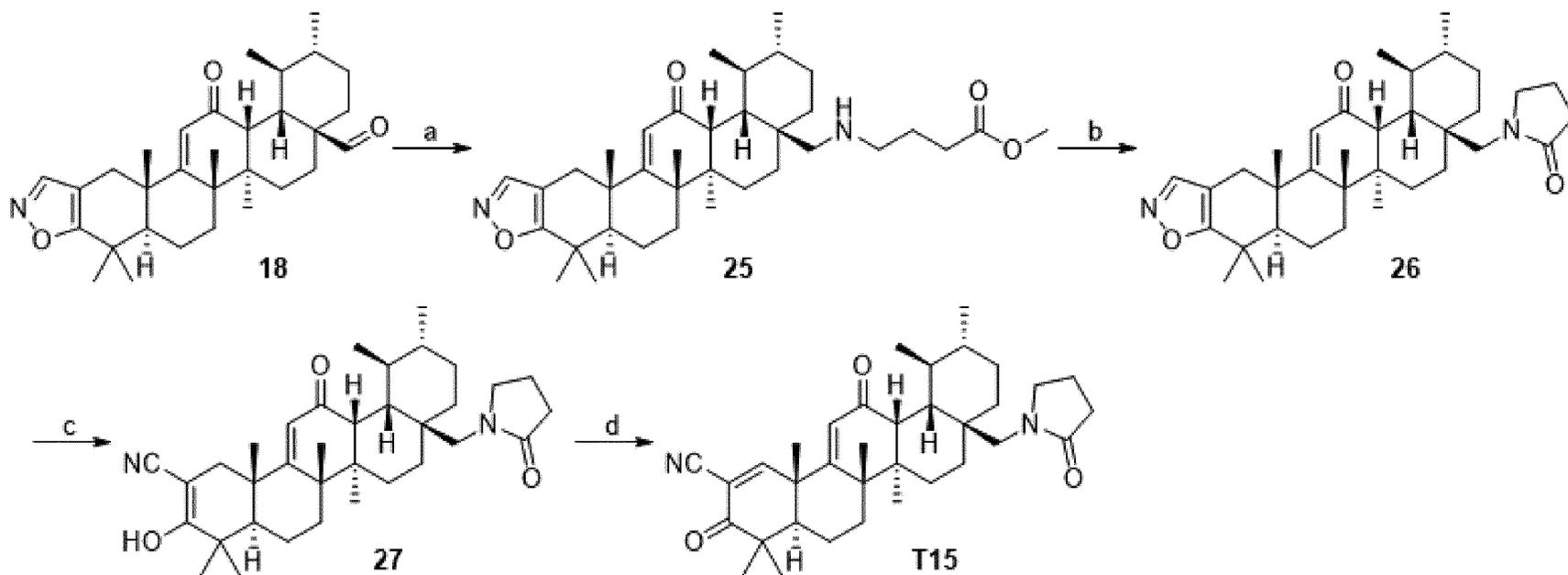
Реагенты и условия: а) 1) DIBAL-H, ТГФ, от 0 °С до комн. т-ры; 2) 4-метилморфолин-N-оксид, ТРАР, молекулярные сита 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 48%; б) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °С, 87%; в) NaOMe, MeOH, 55 °С, 87%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 23% для **T12**; 27% для **T13**.

Схема 7



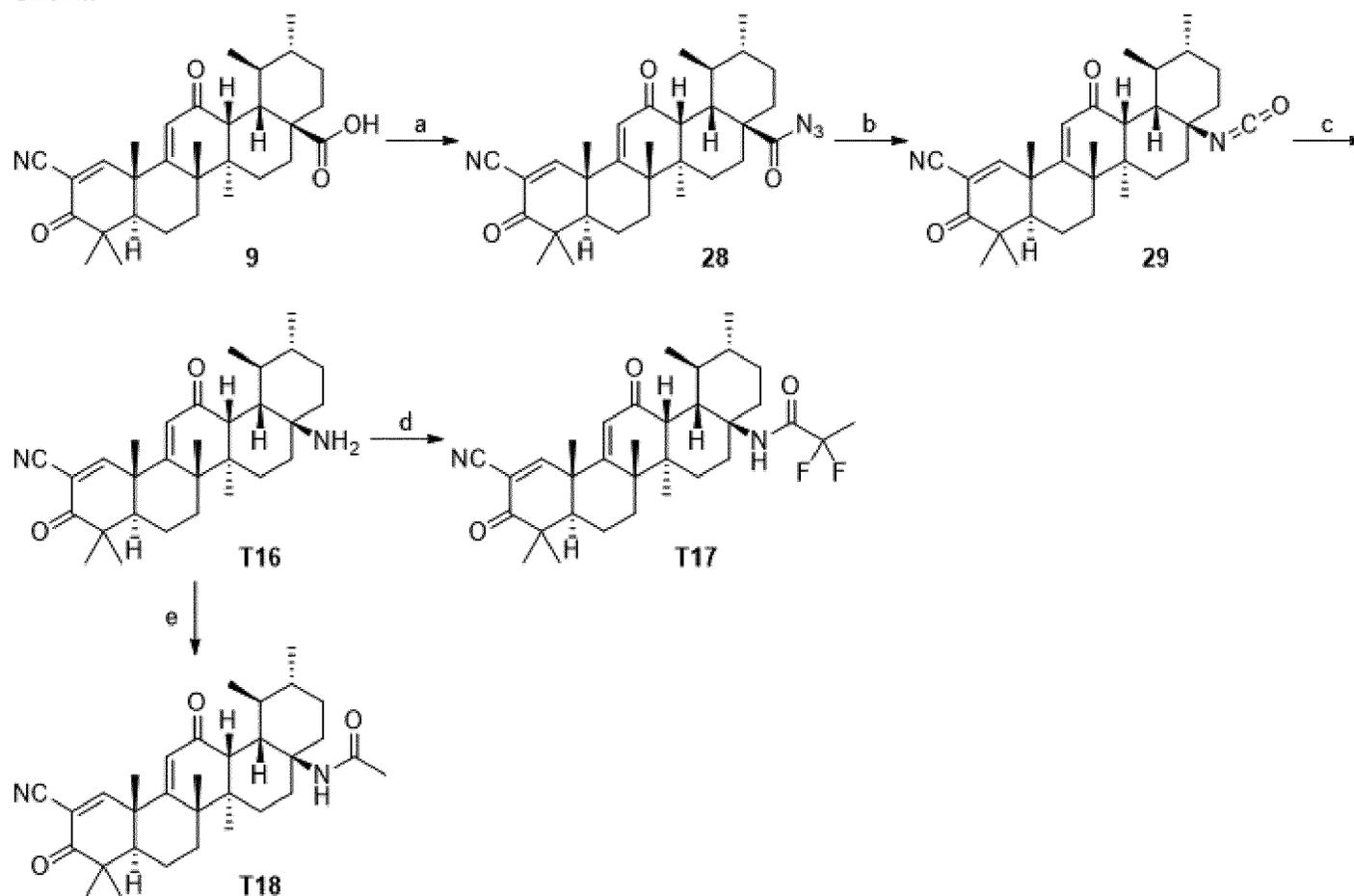
Реагенты и условия: а) 1) гидрохлорид *трет*-бутил-3-аминопропаноата, Et<sub>3</sub>N, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, ТГФ, комн. т-ра; 2) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, комн. т-ра, 63%; б) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра; в) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 38% из 21; д) NaOMe, MeOH, 55 °С, 94%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 56%.

Схема 8



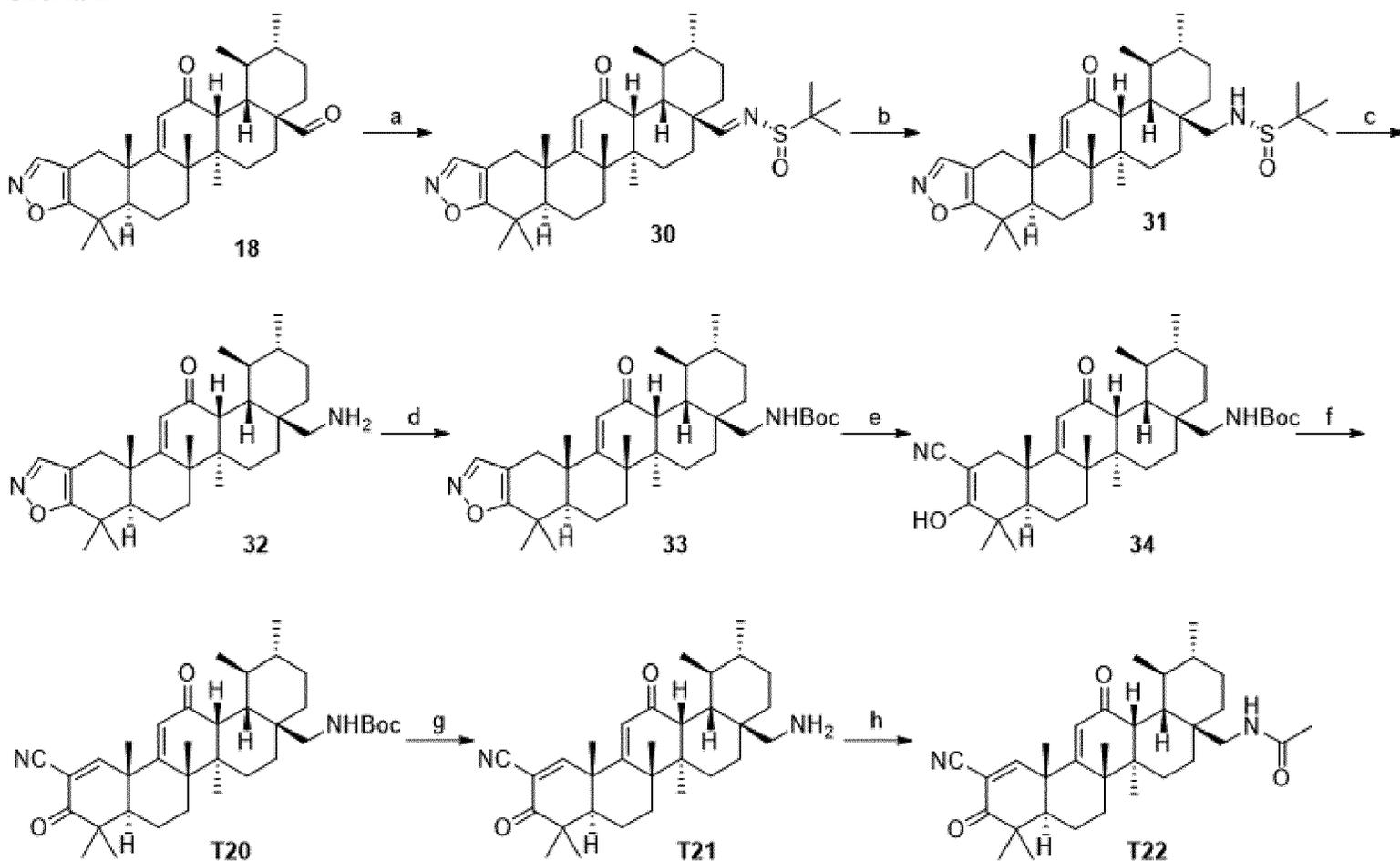
Реагенты и условия: а) 1) гидрохлорид метил-4-аминобутаноата,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , ТГФ, комн. т-ра; 2)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра; б) толуол,  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , 57% из **18**; в)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55\text{ }^\circ\text{C}$ , 80%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 54%.

Схема 9



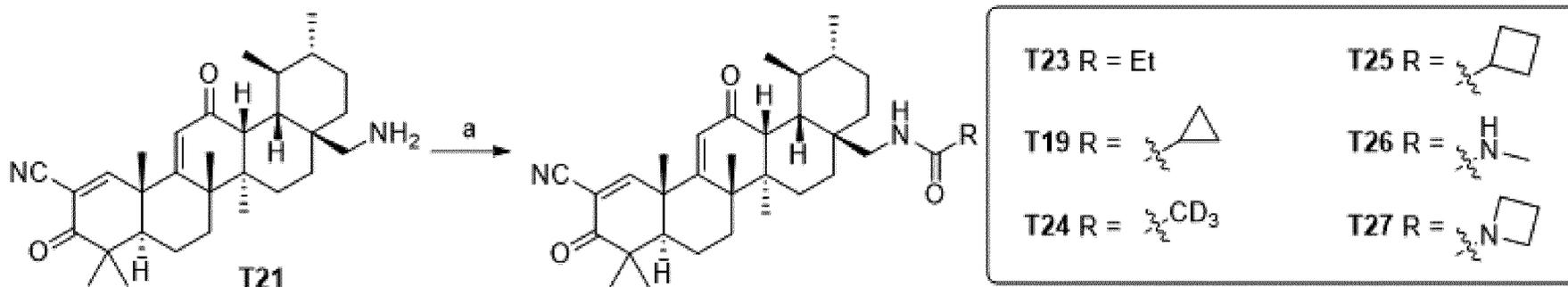
Реагенты и условия: а) дифенилфосфорилазид, Et<sub>3</sub>N, толуол, от 0 °С до комн. т-ры, 87%; б) толуол, 80 °С; в) HCl, MeCN, комн. т-ра, 61% из **28**; д) 2,2-дифторпропионовая кислота, ТЗР, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 47%; е) AcCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 24%.

Схема 10



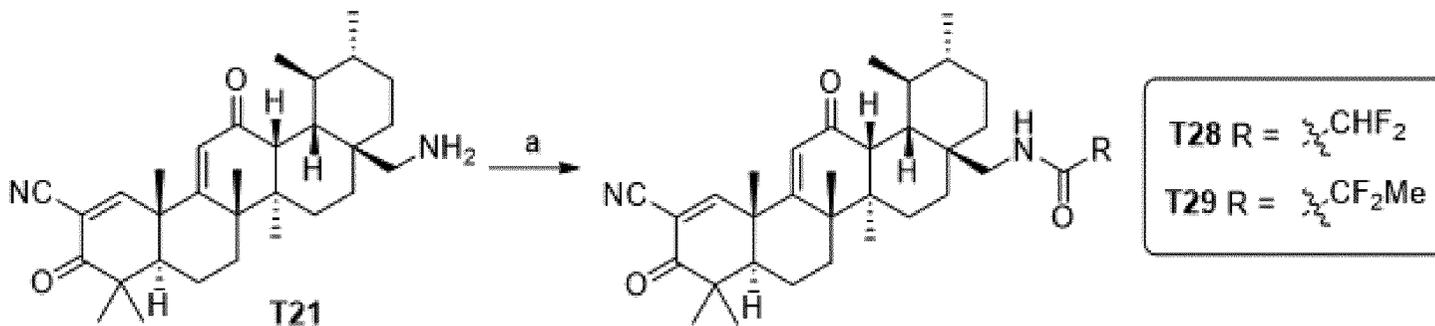
Реагенты и условия: а) (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , ТГФ, кип. с обр. холод., 92%; б)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 82%; в) 6 М  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане,  $0^\circ\text{C}$ , 75%; г)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ , комн. т-ра, 43%; д)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 82%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60^\circ\text{C}$ , 97%; ж) ТФК,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 84%; з)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 58%.

Схема 11



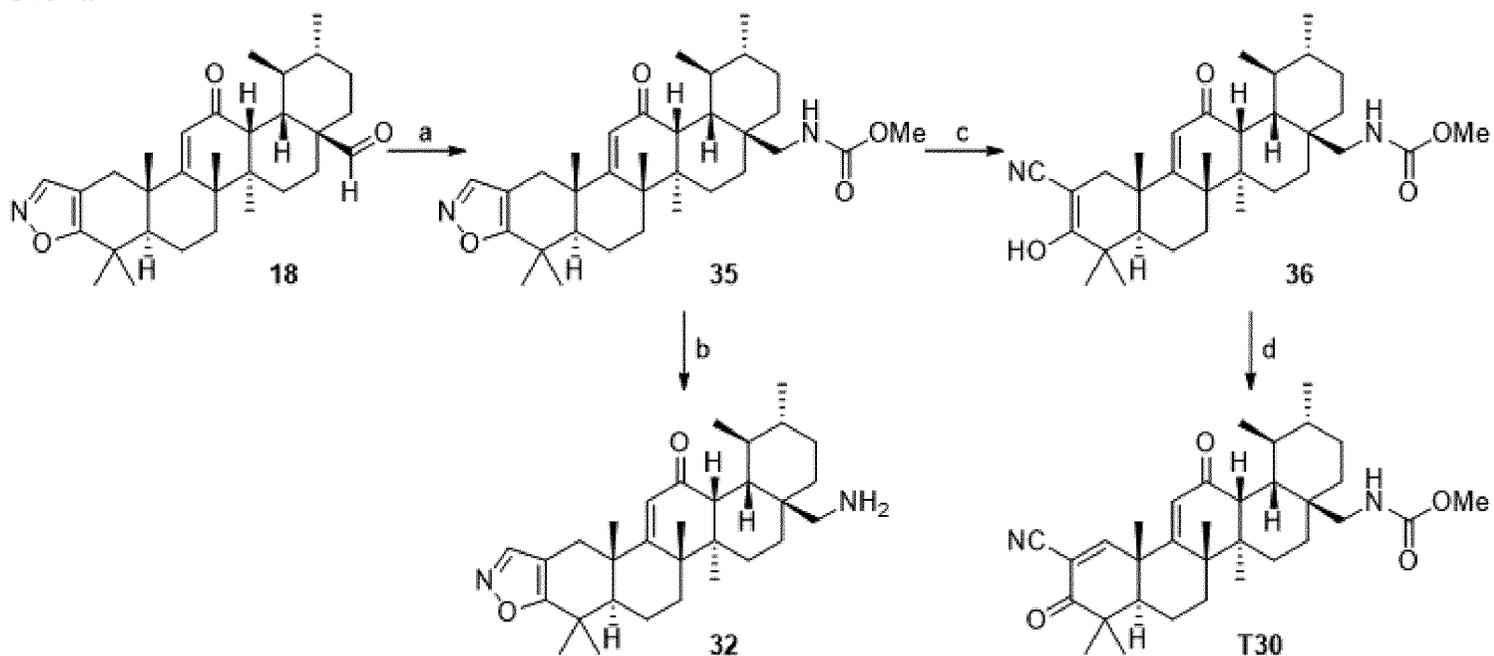
Реагенты и условия: а)  $\text{RCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 48% для **T23**; 44% для **T19**; 53% для **T24**; 56% для **T25**, 25% для **T26**, 48% для **T27**.

Схема 12



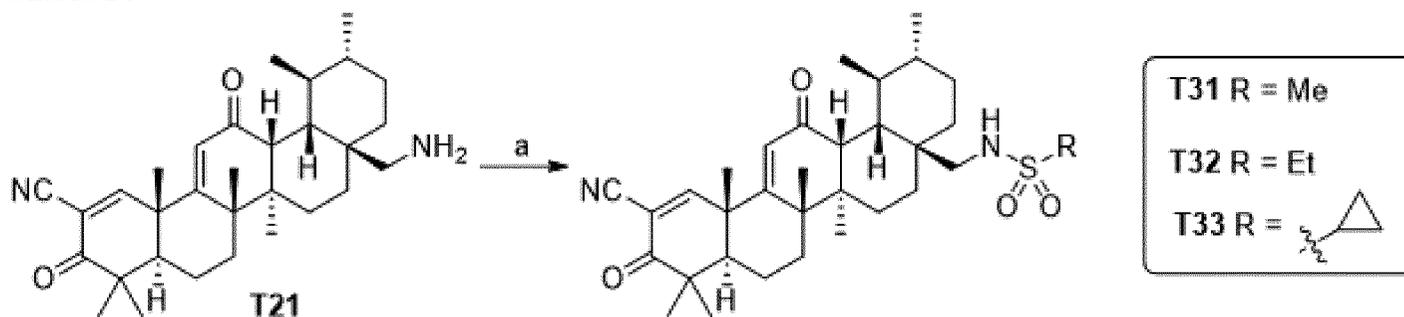
Реагенты и условия: а)  $\text{RCOOH}$ ,  $\text{T}_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 33% для **T28**, 48% для **T29**.

Схема 13



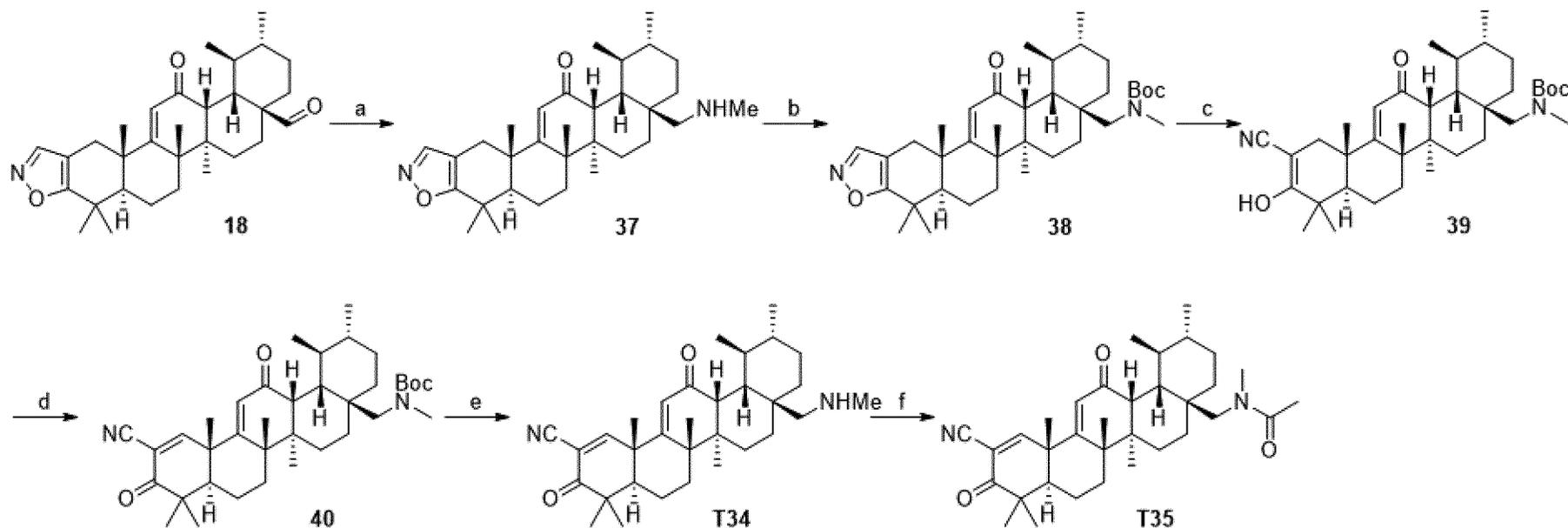
Реагенты и условия: а) метилкарбамат, трет-бутилдиметилсилан, ТФК, 100 °С, 71%; б) 12 М водн. НСl, уксусная кислота, 120 °С, 92%; с) NaOMe, MeOH, 55 °С, 84%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 72%.

Схема 14



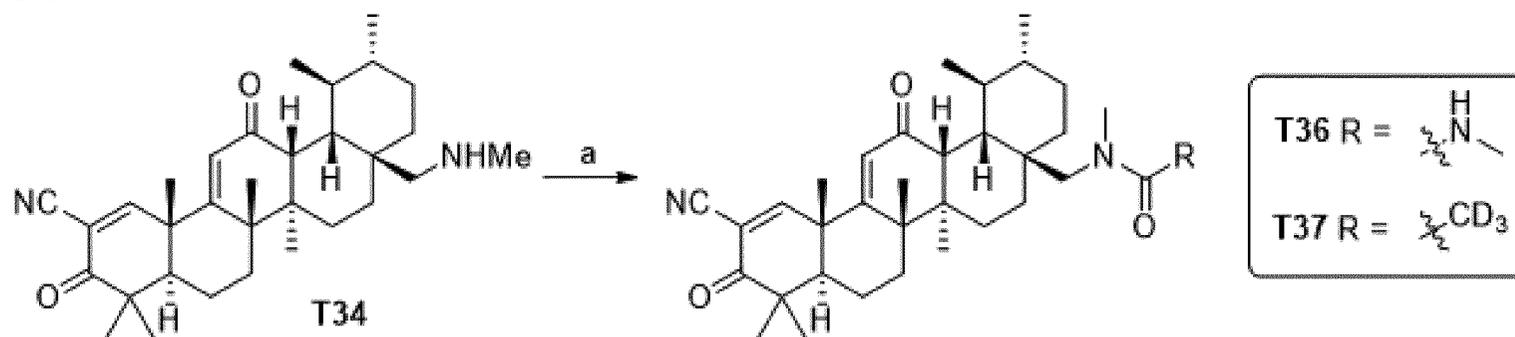
Реагенты и условия: а)  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 52% для T31; 46% для T32; 20% для T33.

Схема 15



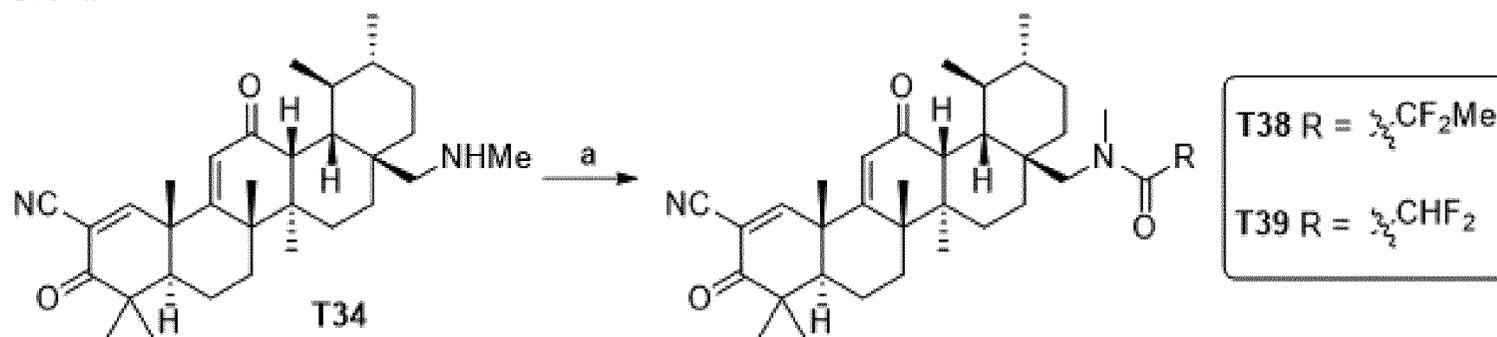
Реагенты и условия: а) метиламин, ТГФ, от 0 °С до комн. т-ры; АсОН, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, от 0 °С до комн. т-ры; б) Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, ТГФ, H<sub>2</sub>O, комн. т-ра, 64% из **18**; в) NaOMe, MeOH, 55 °С, 67%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 56%; е) ТФК, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 86%; ф) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 41%.

Схема 16



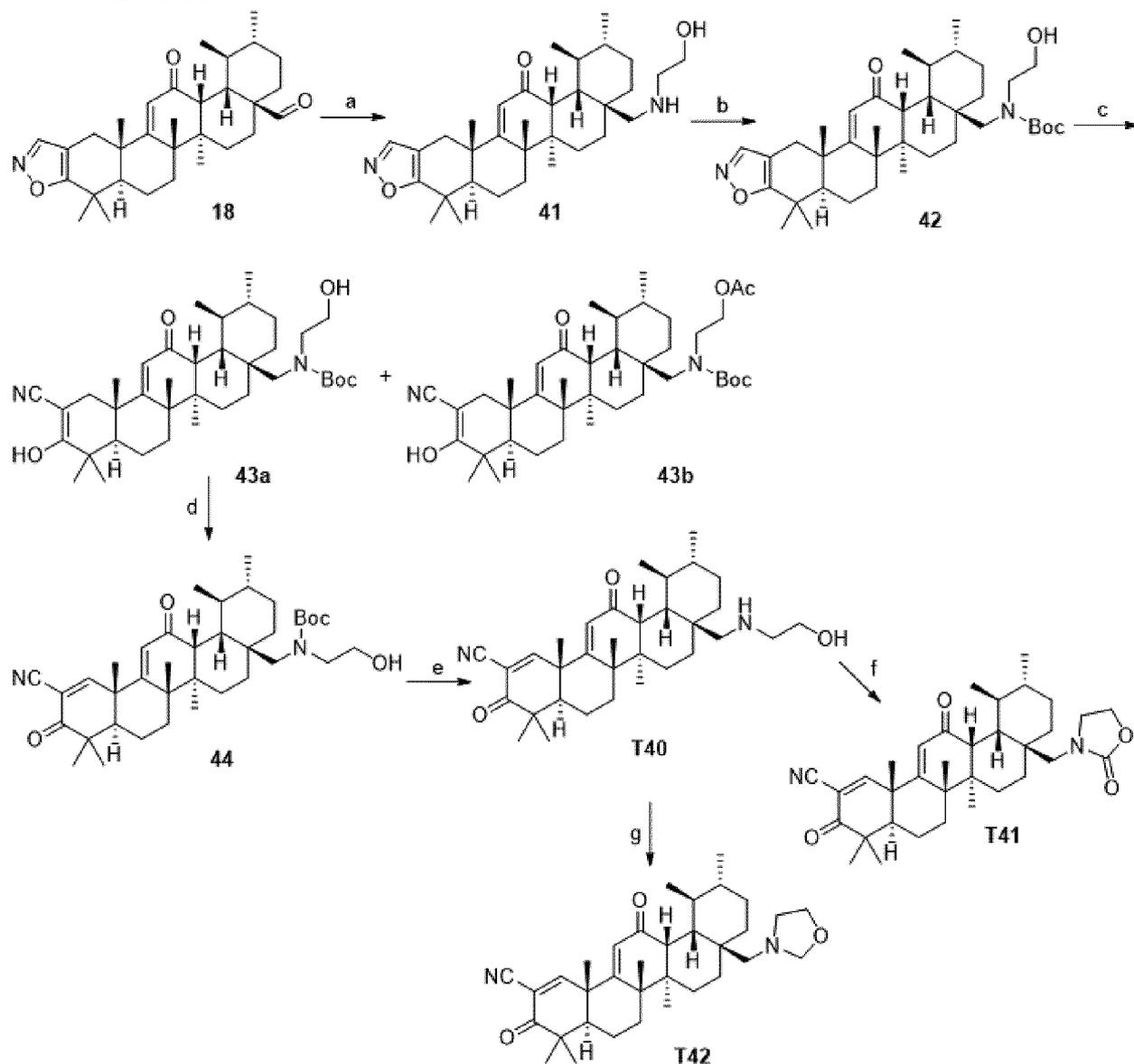
Реагенты и условия: а) RCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 38% для **T36**, 38% для **T37**.

Схема 17



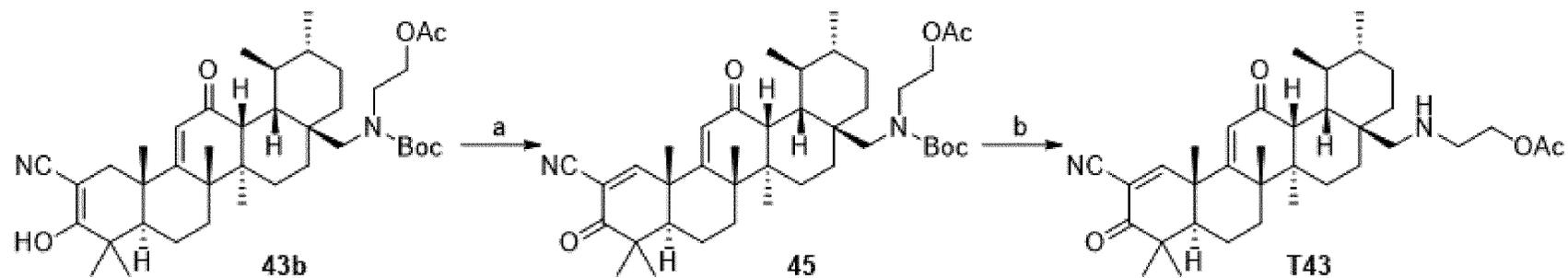
Реагенты и условия: а) RCOOH, T<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °С до 100 °С, 25% для **T38**; 20% для **T39**.

Схема 18



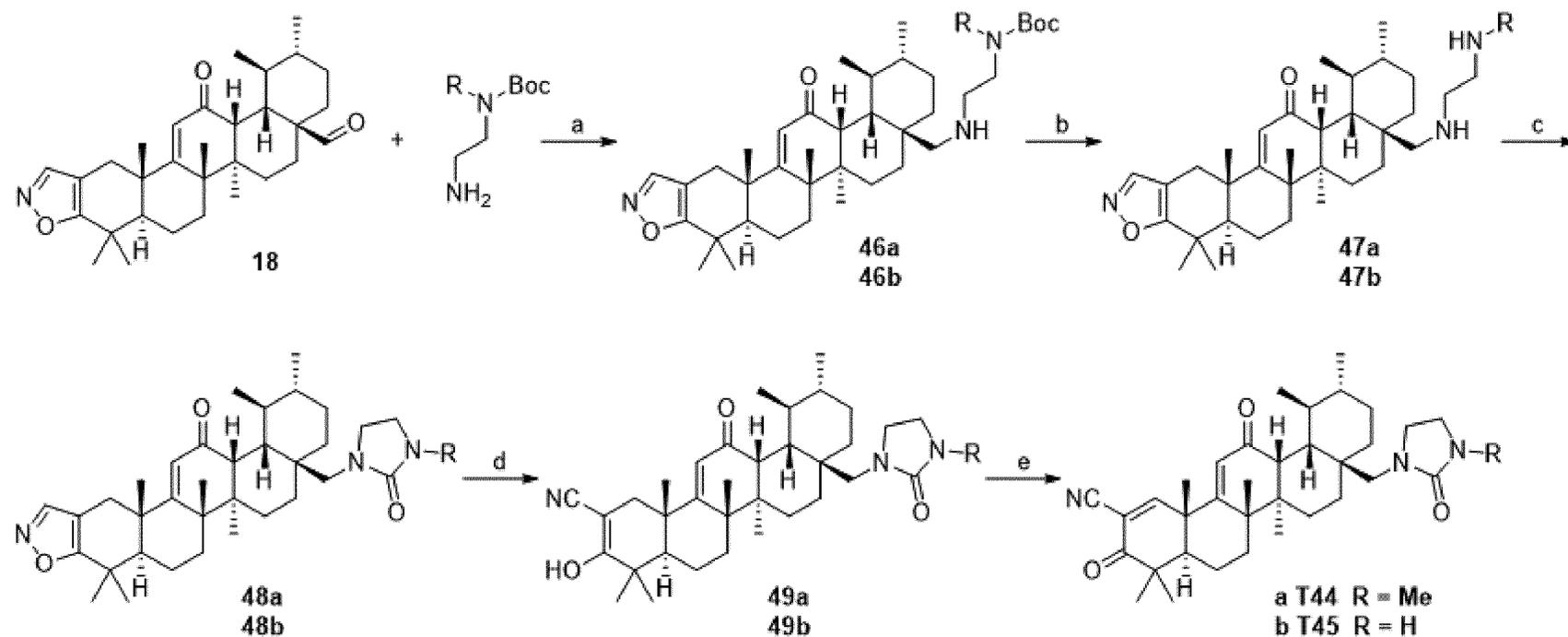
Реагенты и условия: а) этаноламин, AcOH, ТГФ, комн. т-ра; NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, комн. т-ра, 91%; б) Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 81%; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 61% для **43a**; 30% для **43b**; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 51%; е) ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 77%; ф) CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 34%; г) (HCHO)<sub>n</sub>, ТГФ, 75°С, 8%.

Схема 19



Реагенты и условия: а) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 71%; б) ТФК, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 90%.

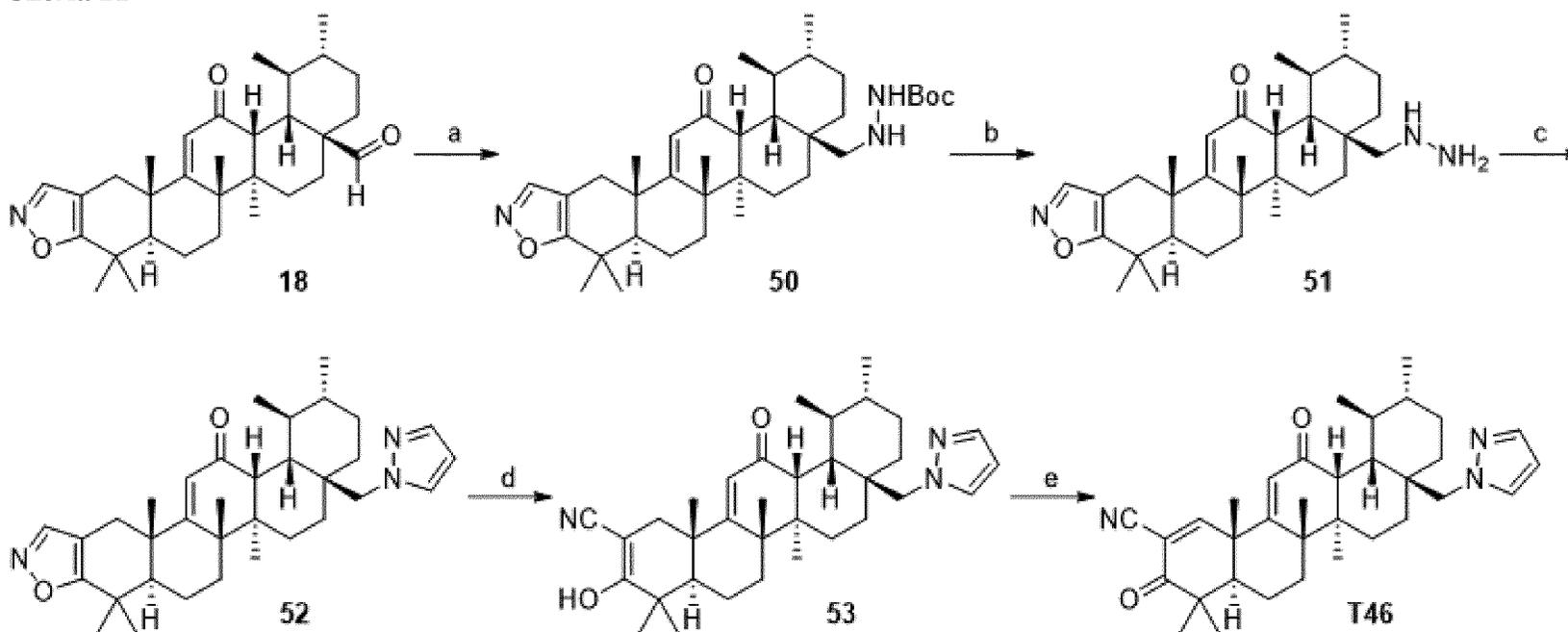
Схема 20



Реагенты и условия: а) AcOH, ТФК, комн. т-ра; NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, комн. т-ра; б) ТФК, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра; в) фосген, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 42% для **48a** из **18**; 14% для **48b** из **18**; д) NaOMe, MeOH, 55 °С, 93% для **49a**; 83% для **49b**; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,

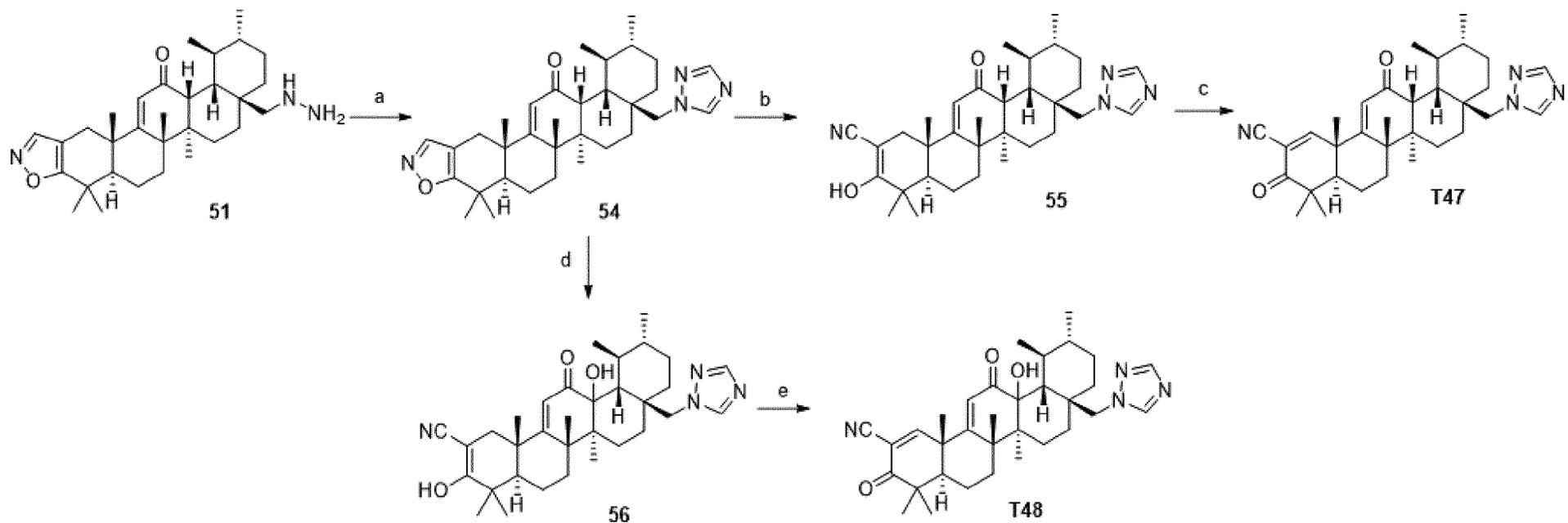
0 °С; пиридин, 55 °С, 25% для **T44**; 10% для **T45**.

**Схема 21**



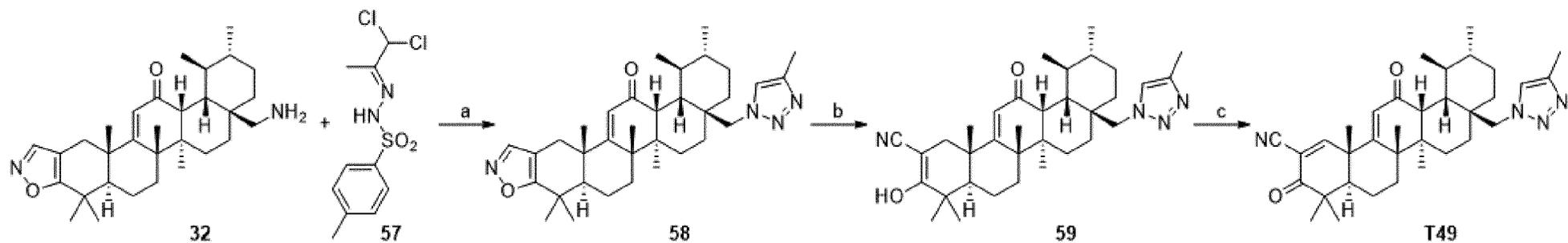
Реагенты и условия: а) *tert*-бутилкарбазат, ТГФ, 70 °С; АсОН, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, от комн. т-ры до 60 °С, количественный выход; б) HCl в 1,4-диоксане, ТГФ, комн. т-ра; в) 1,1,3,3-тетраметоксипропан, 12 М HCl, EtOH, 70 °С, 56% из **50**; д) NaOMe, MeOH, 55 °С, 42%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 39%.

Схема 22



Реагенты и условия: а) 1,3,5-триазин, муравьиная кислота, комн. т-ра, 45%; б)  $K_2CO_3$ , MeOH, от комн. т-ры до 45 °С, 53%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 62%; д) NaOMe, MeOH, 55 °С, 10%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 30%.

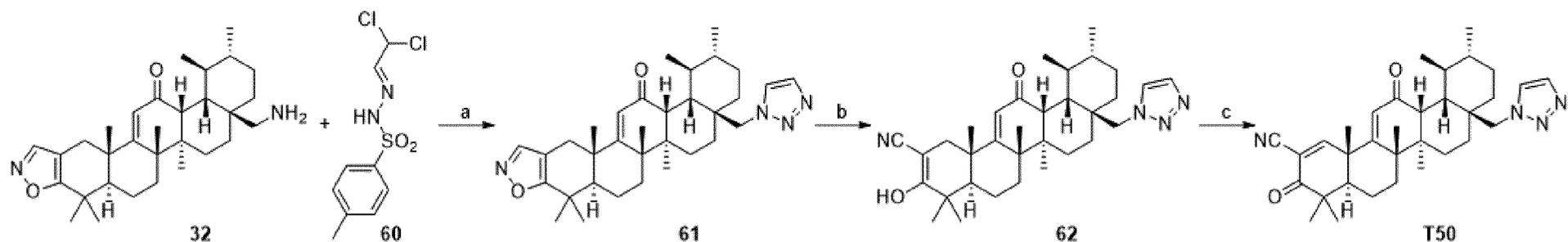
Схема 23



Реагенты и условия: а) DIPEA, EtOH, MeCN, от 0 °С до комн. т-ры, 52%; б)  $K_2CO_3$ , MeOH, комн. т-ра, 65%; в) 1,3-дибром-5,5-

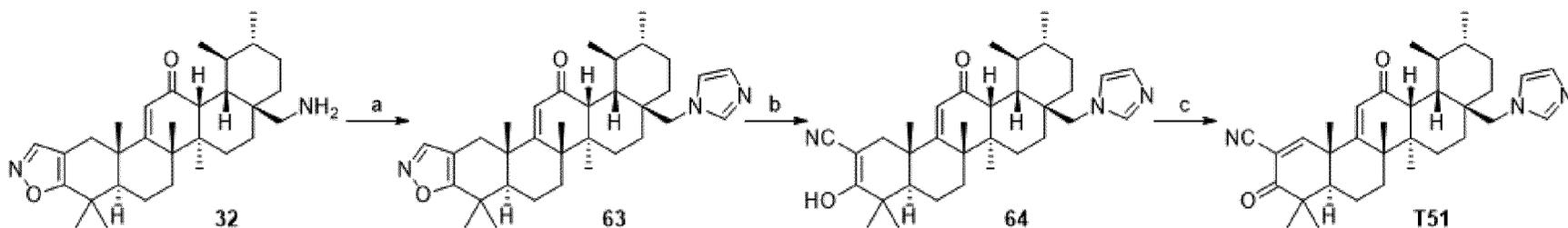
диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 58%.

**Схема 24**



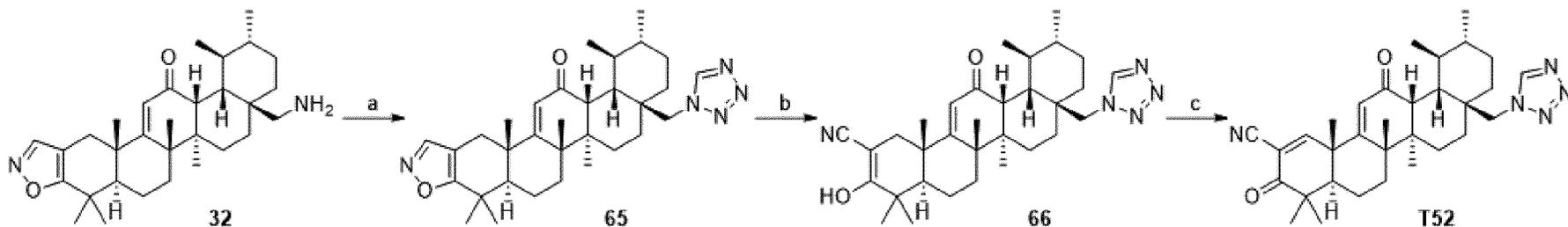
Реагенты и условия: а) DIPEA, EtOH, MeCN, от 0 °С до комн. т-ры, 52%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 68%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 80%.

**Схема 25**



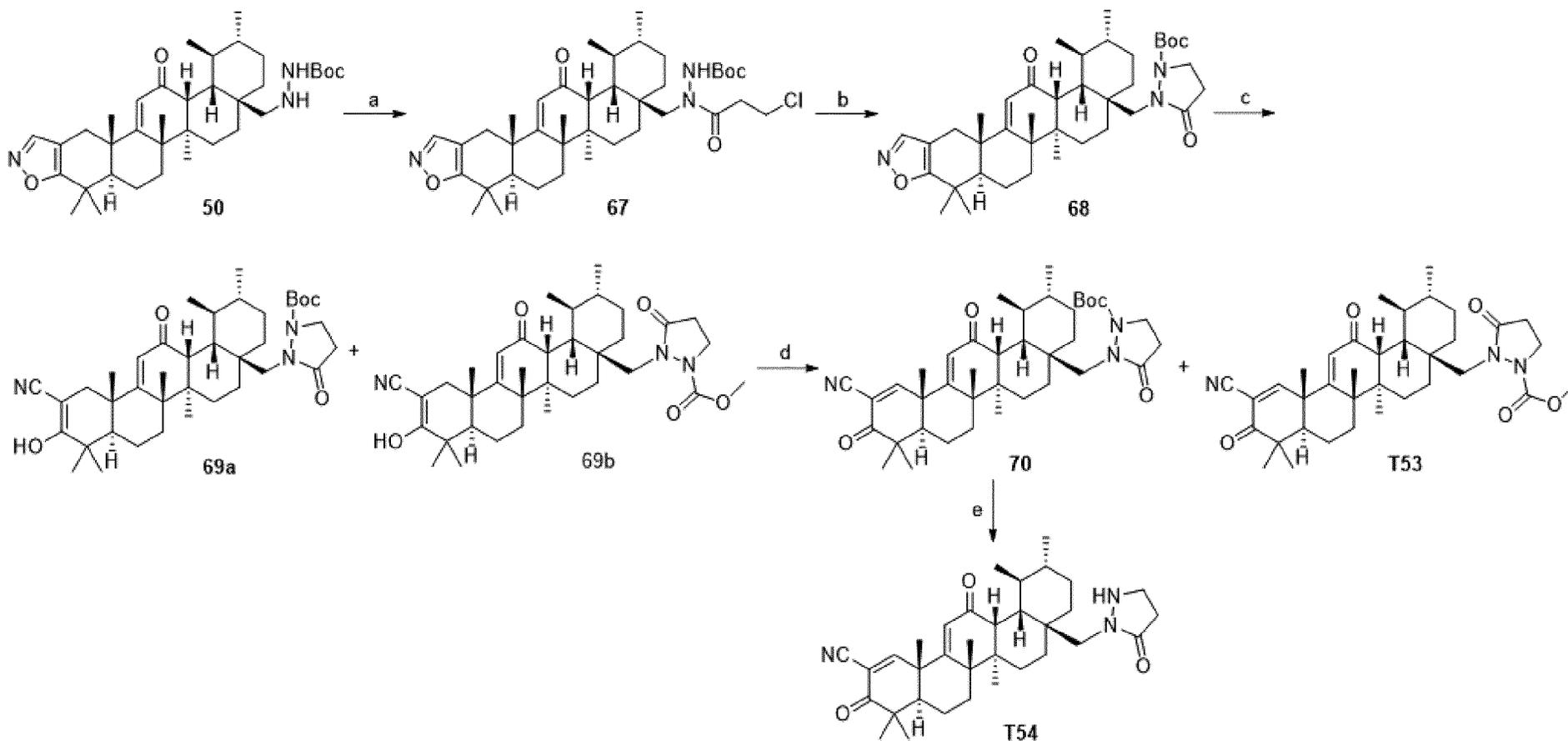
Реагенты и условия: а) (HCHO)<sub>n</sub>, дигидрат тримера глиоксаля, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 85%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, количественный выход; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 21%.

**Схема 26**



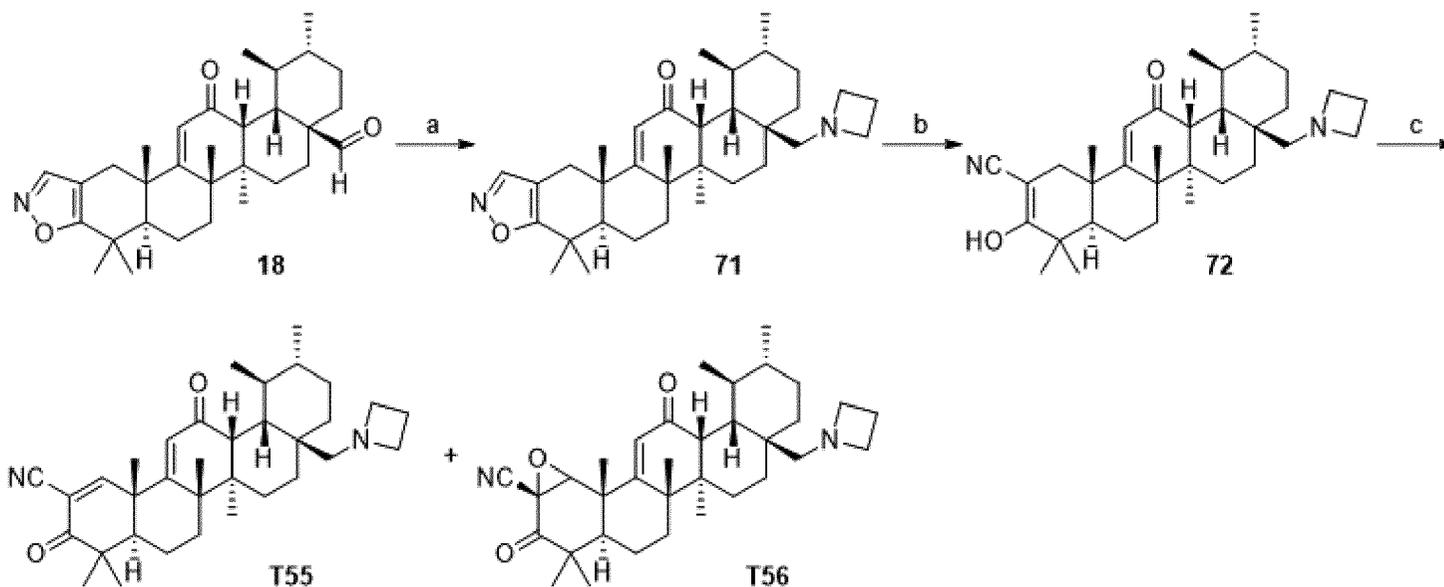
Реагенты и условия: а) триметилортоформиат,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{AcOH}$ , от комн. т-ры до  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 70%; б)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55\text{ }^\circ\text{C}$ , 57%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 79%.

Схема 27



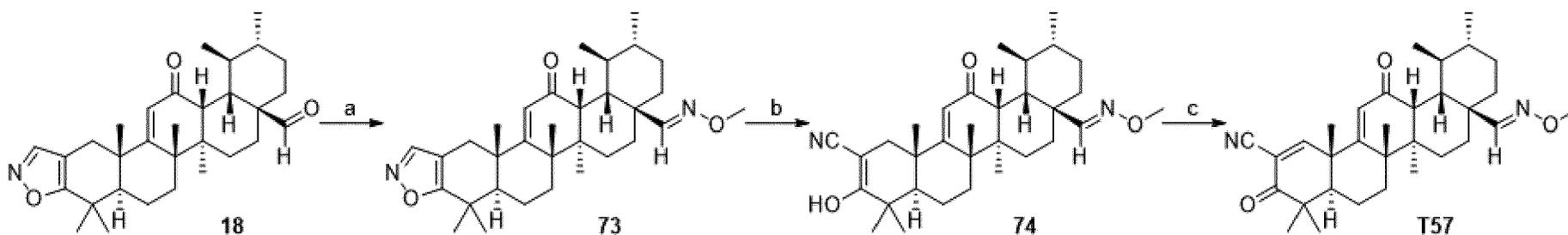
Реагенты и условия: а) 3-хлорпропионилхлорид,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 94%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ДМФА, комн. т-ра, 68%; в)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55\text{ }^\circ\text{C}$ ; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $55\text{ }^\circ\text{C}$ , 50% для **70**, 6% для **T53**; е) ТФК,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 11%.

## Схема 28



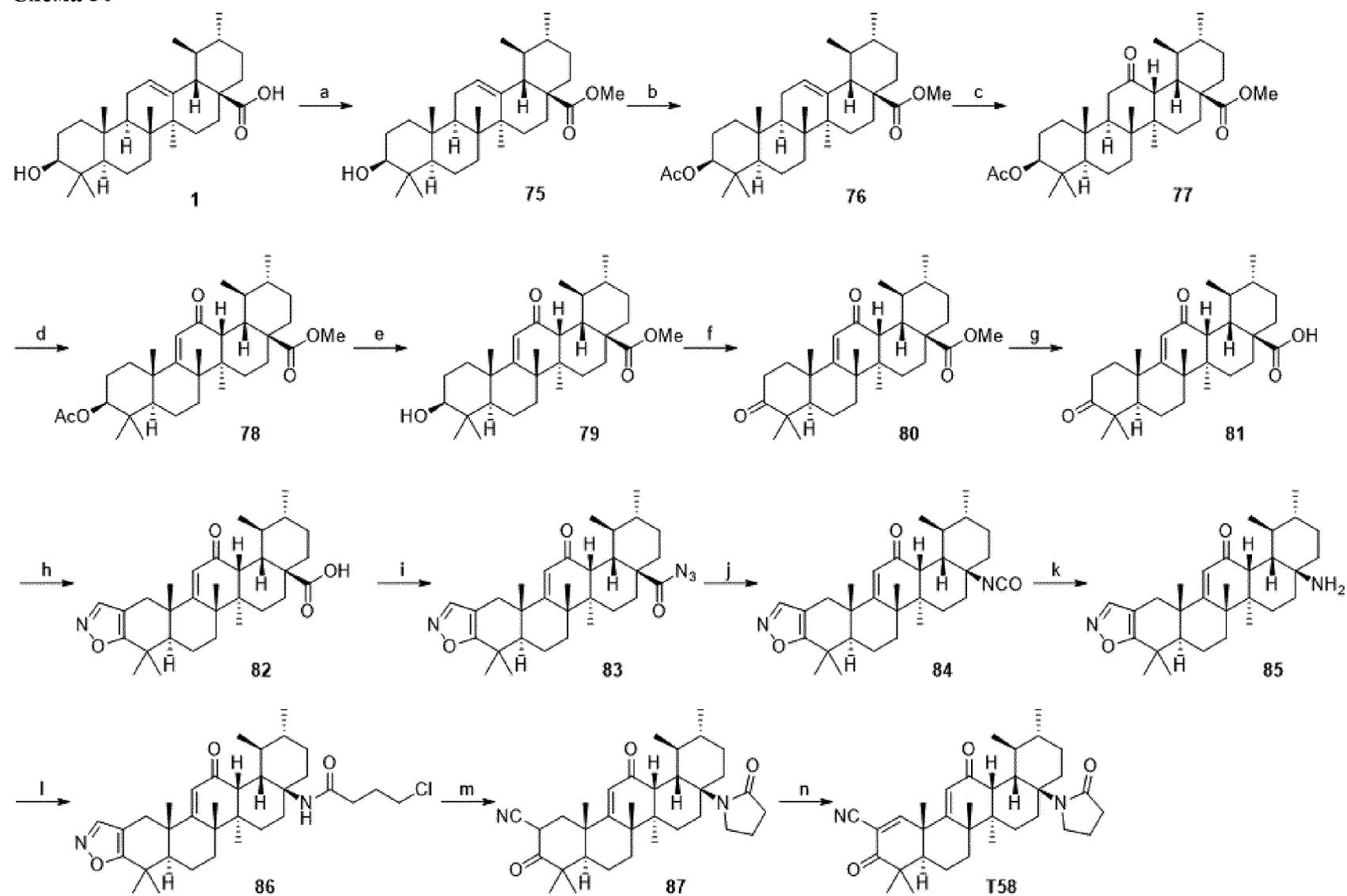
Реагенты и условия: а) азетидин, AcOH, ТГФ, комн. т-ра;  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , MeOH, комн. т-ра, 44%; б) NaOMe, MeOH, 55 °С, 24%; в) DDQ, толуол, 55 °С, 12% для **T55**, 7% для **T56**.

## Схема 29



Реагенты и условия: а)  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, ТГФ, комн. т-ра, количественный выход; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, комн. т-ра, количественный выход; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 61%.

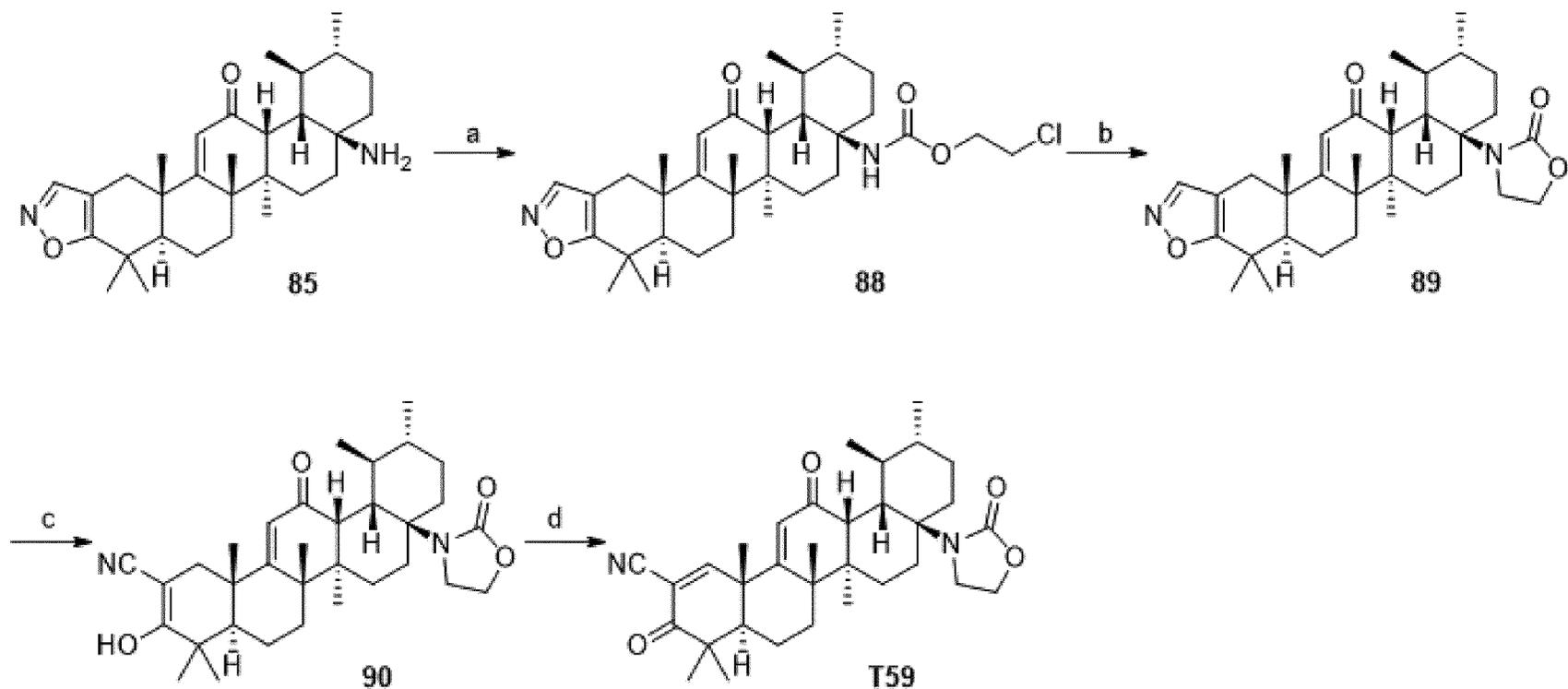
Схема 30



Реагенты и условия: а) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, комн. т-ра; б) Ac<sub>2</sub>O, 100 °С; в) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 59% из 1; д) трибромид

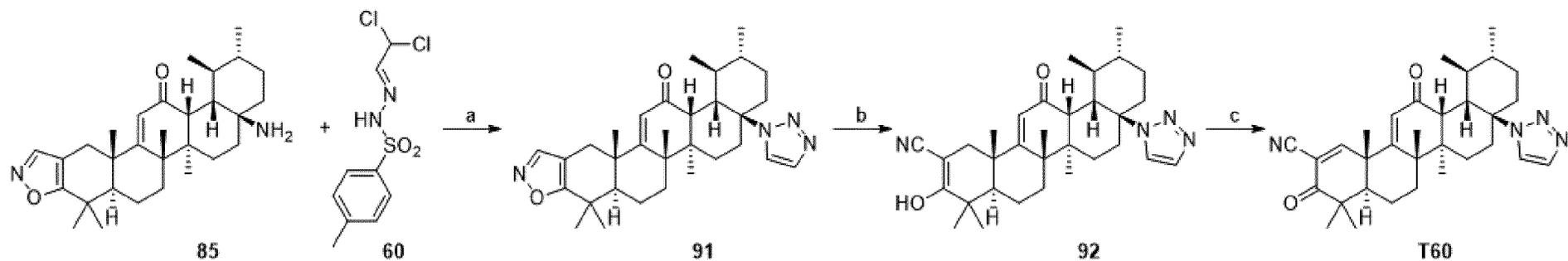
пиридиния, MeCN, 50 °С, количественный выход; е) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра; f) ДМСО, EtOAc, ТЗР, Et<sub>3</sub>N, комн. т-ра, 76% из **78**; g) LiBr, NaOAc, DMAc, 150 °С, 74%; h) 1) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, комн. т-ра; 2) водный р-р HCl, NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, 55 °С, 90%; i) DPPA, Et<sub>3</sub>N, толуол, от 0 °С до комн. т-ры; j) толуол, 80 °С; k) 12 Н. водный р-р HCl, 0 °С или комн. т-ра, 71% из **82**; l) 4-хлорбутирилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 81%; m) NaN, ДМФА, от 0 °С до комн. т-ры, 54%; n) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 10%.

**Схема 31**



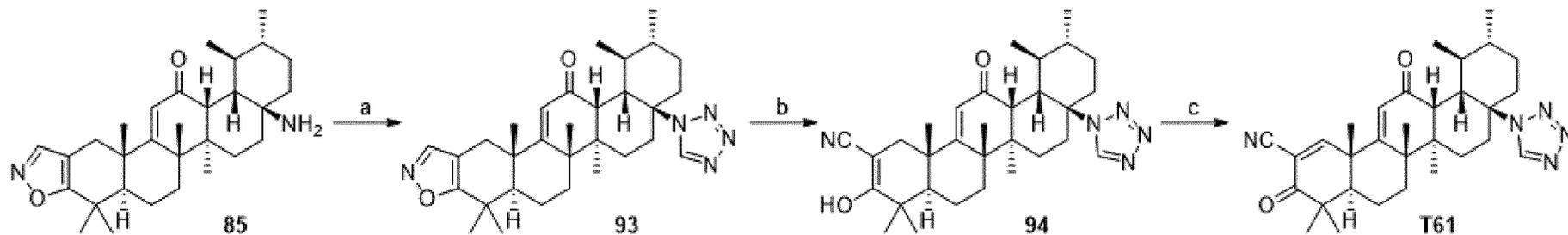
Реагенты и условия: а) 2-Хлорэтилхлорформиат, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 46%; б) *t*-BuOK, ТГФ, 0 °С; в) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 48% из **88**; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 72%.

Схема 32



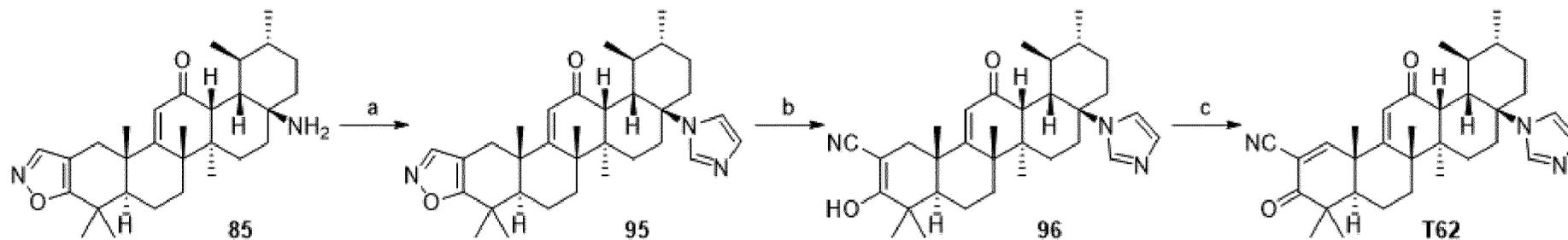
Реагенты и условия: а) DIPEA, EtOH, MeCN, от 0 °С до комн. т-ры, 68%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 97%; в) DDQ, толуол, CHCl<sub>3</sub>, 50 °С, 67%.

Схема 33



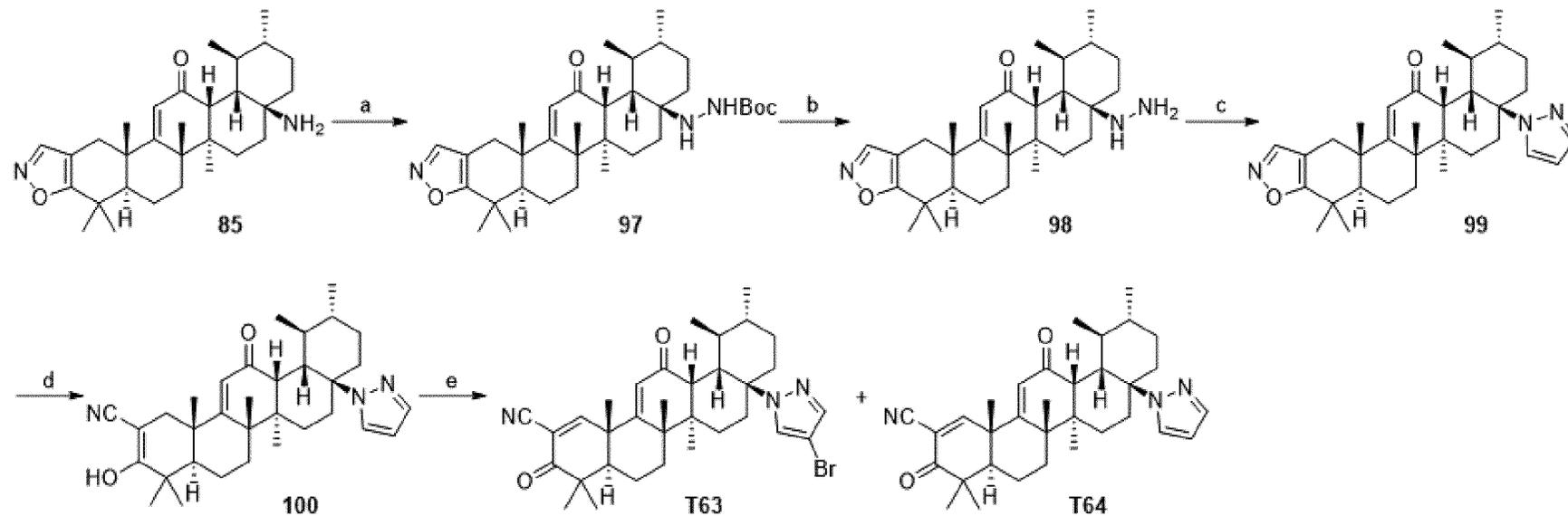
Реагенты и условия: а) NaN<sub>3</sub>, триметилортоформат, уксусная кислота, от комн. т-ры до 80 °С, 38%; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, от комн. т-ры до 55 °С, 89%; в) DDQ, CHCl<sub>3</sub>, 50 °С, 62%.

Схема 34



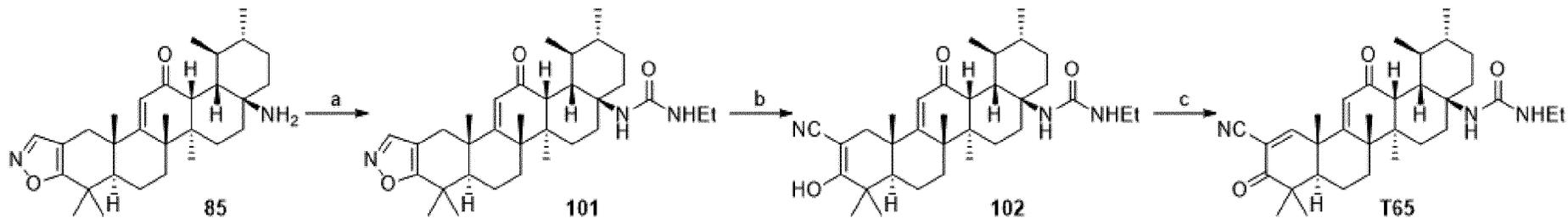
Реагенты и условия: а) параформальдегид, дигидрат тримера глиоксаля,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , MeOH, комн. т-ра, 42%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, комн. т-ра, 34%; в) DDQ,  $\text{CHCl}_3$ , 50 °C, 42%.

Схема 35



Реагенты и условия: а) трет-бутил-3-(трихлорметил)-1,2-оксазиридин-2-карбоксилат,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , от -78 °C до комн. т-ры, 20%; б) HCl в 1,4-диоксане, ТГФ, от комн. т-ры до 55 °C; в) 1,1,3,3-тетраметоксипропан, 12 М HCl, EtOH, 70 °C, 47% из 97; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, комн. т-ра, 37%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °C; пиридин, 55 °C, 16% для T63; 20% для T64.

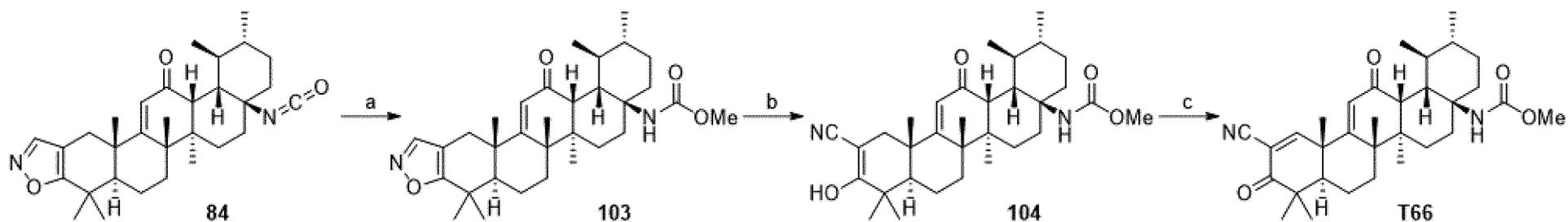
Схема 36



Реагенты и условия: а) этилизоцианат,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 87%; б)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, комн. т-ра, 38%; в) DDQ, толуол,  $\text{CHCl}_3$ , 50

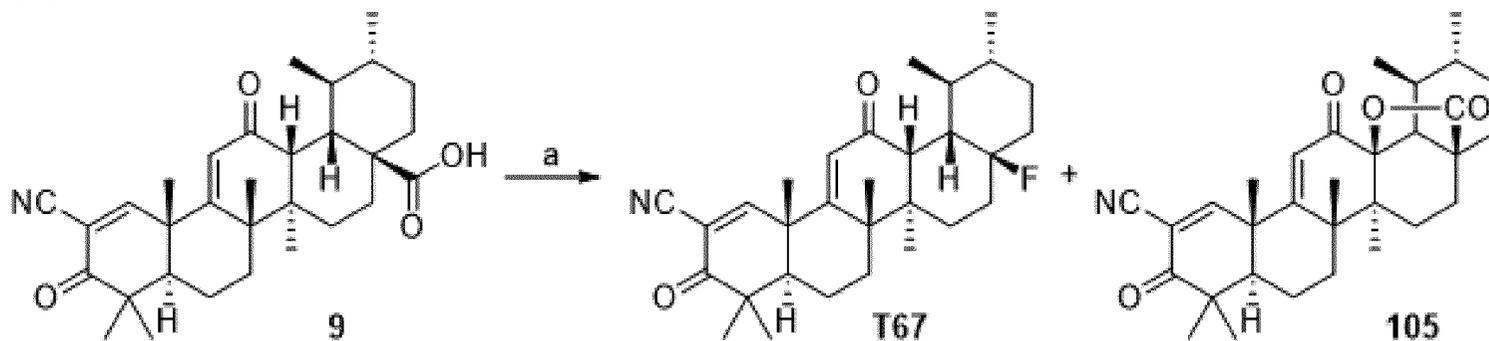
°C, 19%.

Схема 37



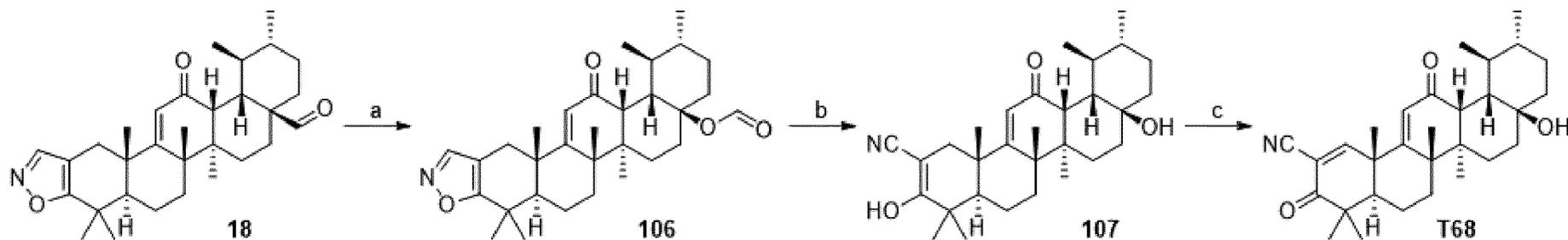
Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, от 0 °C до комн. т-ры; б) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 65% из 29; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °C; пиридин, 55 °C, 88%.

Схема 38



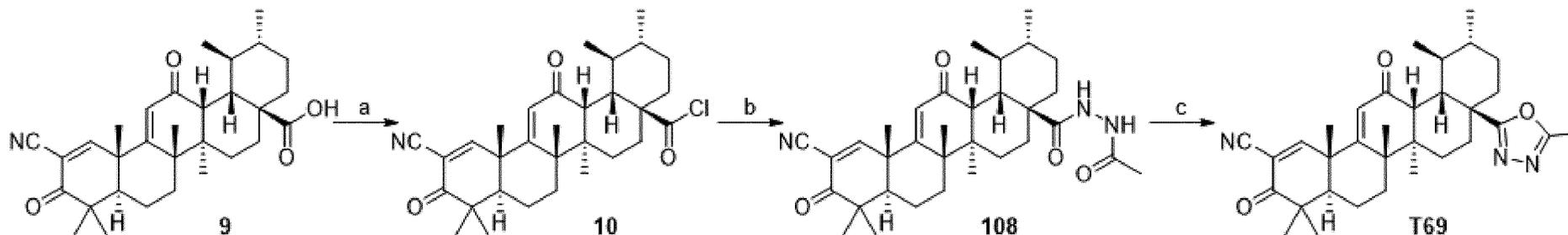
Реагенты и условия: а) XeF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 11% для T67, 36% для 105.

Схема 39



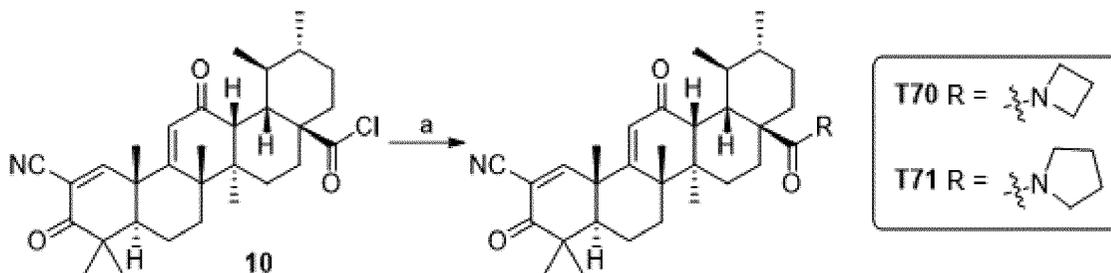
Реагенты и условия: а) перуксусная кислота, NaOAc, комн. т-ра, 79%; б) NaOMe, MeOH, 55 °С, 69%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 79%.

Схема 40



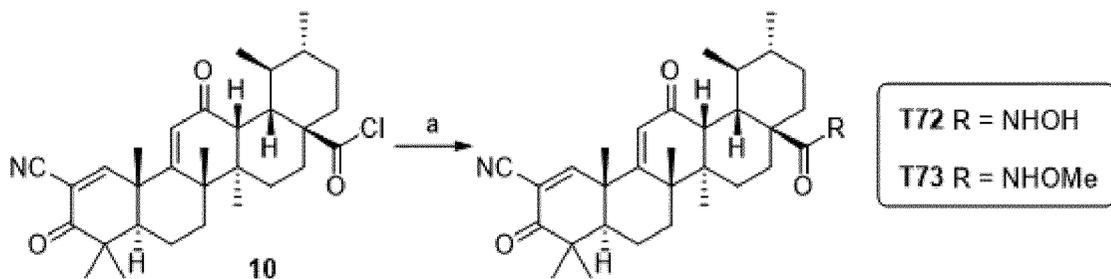
Реагенты и условия: а) оксалилхлорид, ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °С до комн. т-ры; б) AcNHNH<sub>2</sub>, 2-метилтетрагидрофуран, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 31% из 9; в) *p*-TsOH, толуол, 82%.

Схема 41



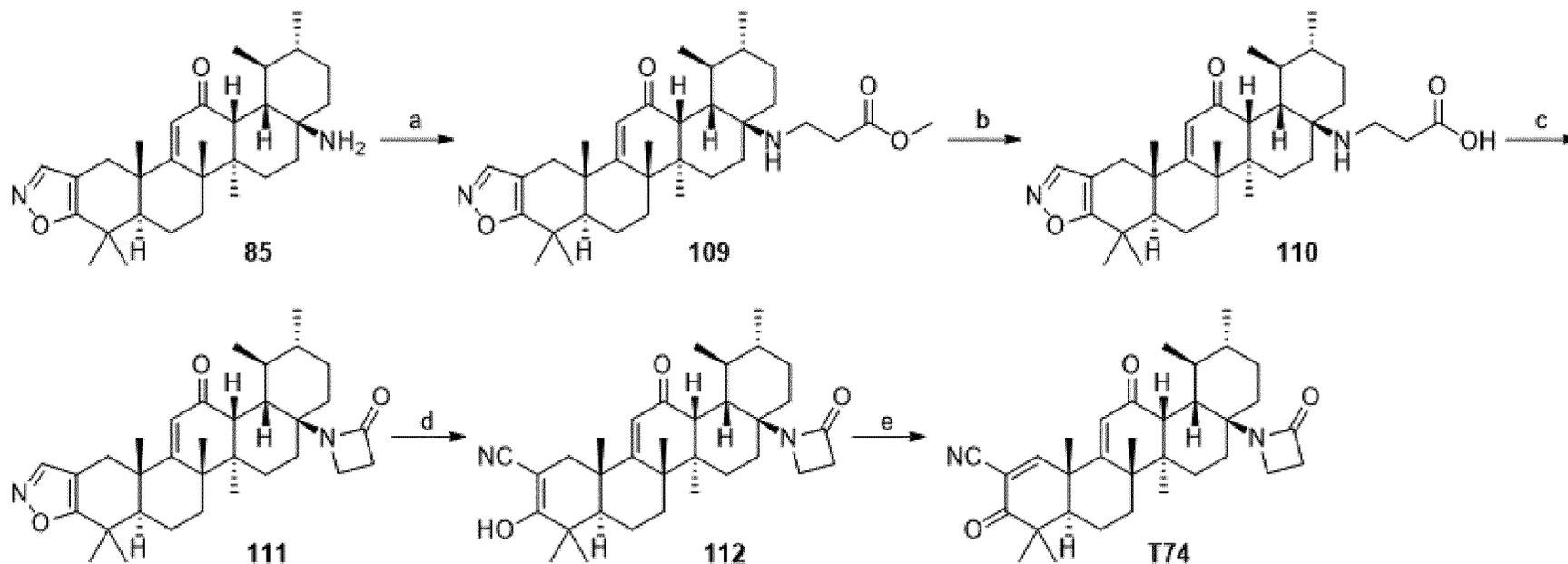
Реагенты и условия: а) RH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °С до комн. т-ры, 29% для T70; 82% для T71.

Схема 42



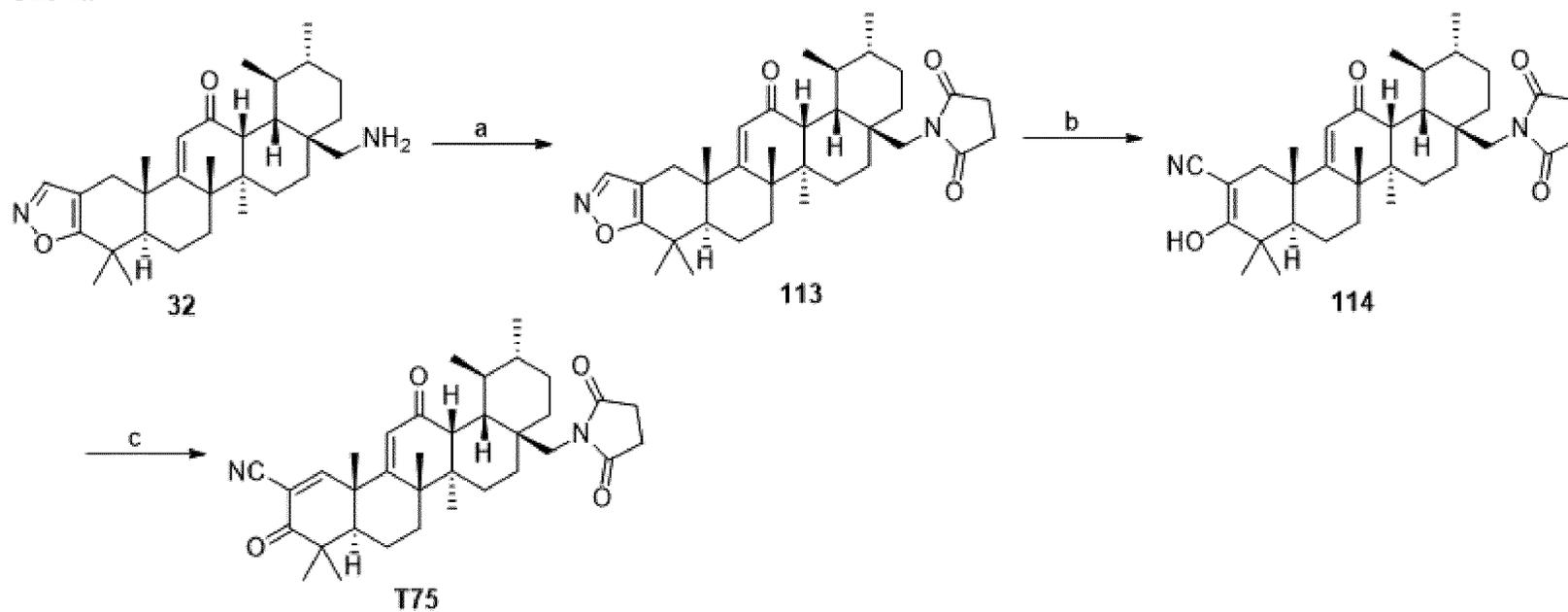
Реагенты и условия: а)  $\text{RN}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, вода, комн. т-ра, 53% для **T72**; 58% для **T73**.

Схема 43



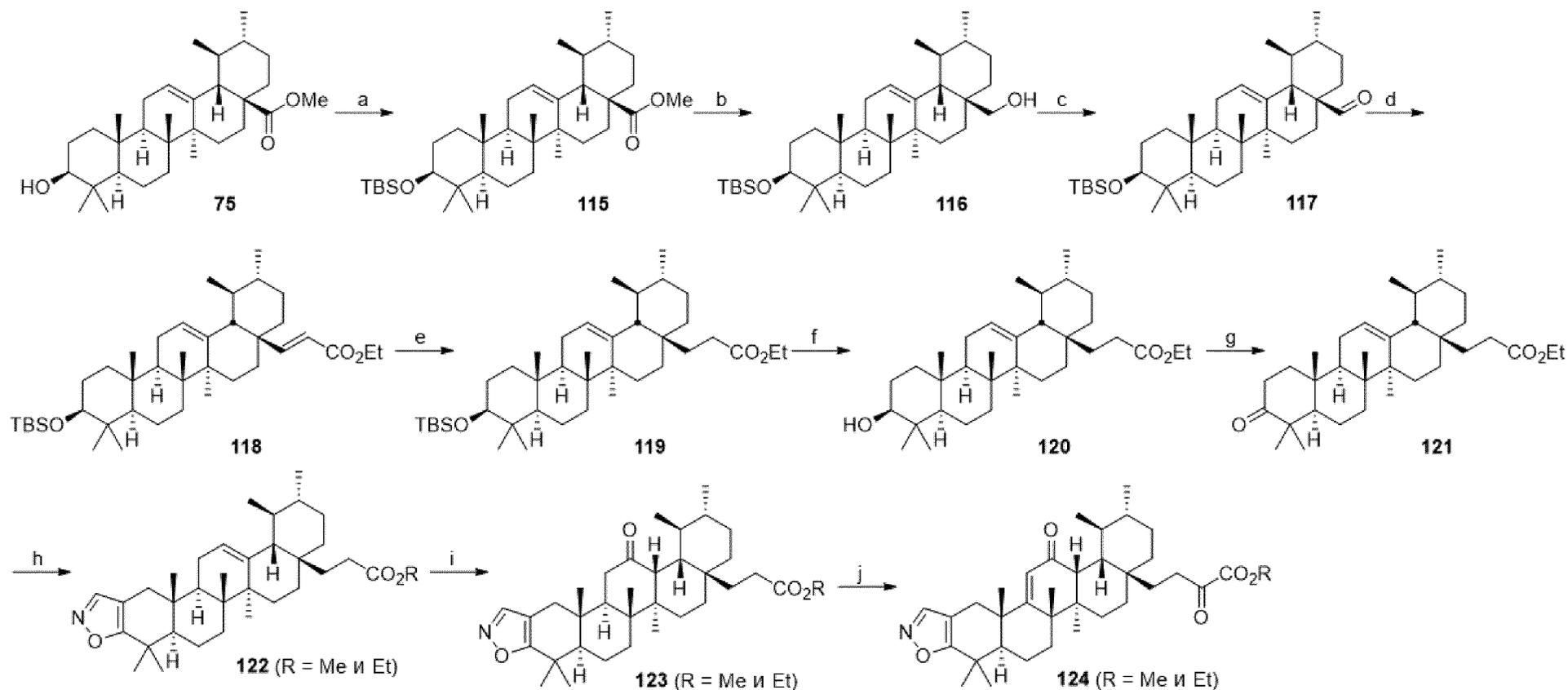
Реагенты и условия: а) метилакрилат,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 78%; б)  $\text{HCl}$ , 1,4-диоксан, вода; в)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра, 75% из **109**; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 49%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 32%.

Схема 44



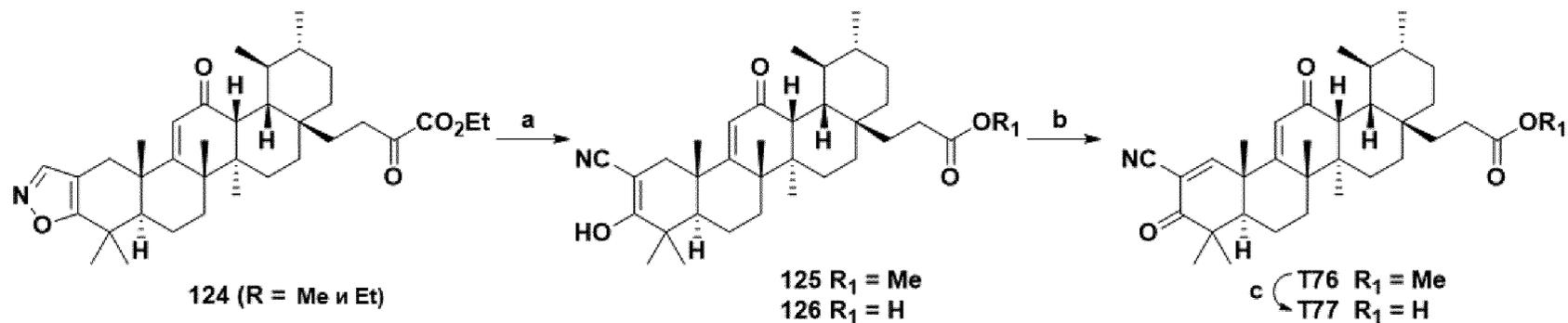
Реагенты и условия: а) янтарный ангидрид, DMAP, 1,4-диоксан, 150 °С, 42%; б)  $K_2CO_3$ , MeOH, комн. т-ра, 50%, 18%; в) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 93%.

Схема 45



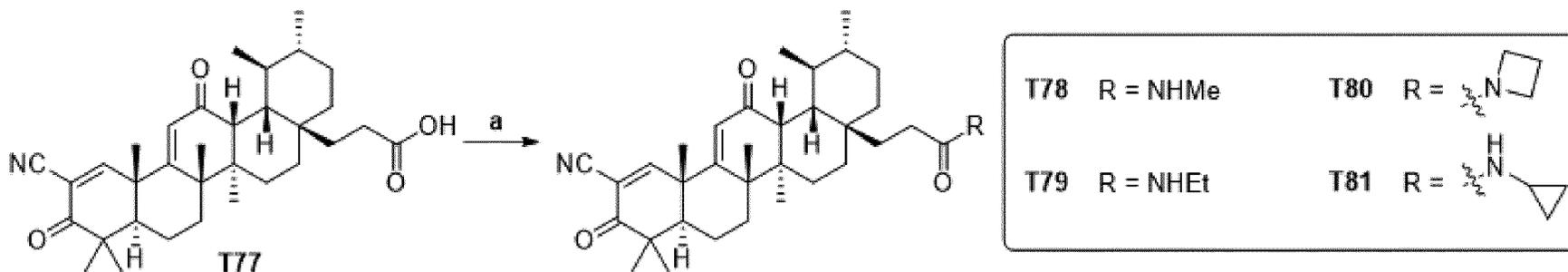
Реагенты и условия: а) TBSOTf, 2,6-лутидин, MeCN, комн. т-ра, 79%; б) DIBAL-H, ТГФ, гексаны, от 0 °С до комн. т-ры, количественный выход; в) NMO, ТРАР, молекулярные сита 4 Å, комн. т-ра, 66%; д) триэтилфосфоноацетат, *t*-BuOK, ТГФ, от 0 °С до комн. т-ры, 89%; е) водород, 10% Pd/C, комн. т-ра, количественный выход; ф) ТВАФ, ТГФ, комн. т-ра; г) периодинан Десс-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 69% из **119**; h) 1) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, от 0 °С до комн. т-ры; 2) 6 М водный р-р HCl, NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 55 °С, 85%; и) озон, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °С; Me<sub>2</sub>S, комн. т-ра, 63%; j) трибромид пиридиния, MeCN, 50 °С, 70%.

Схема 46



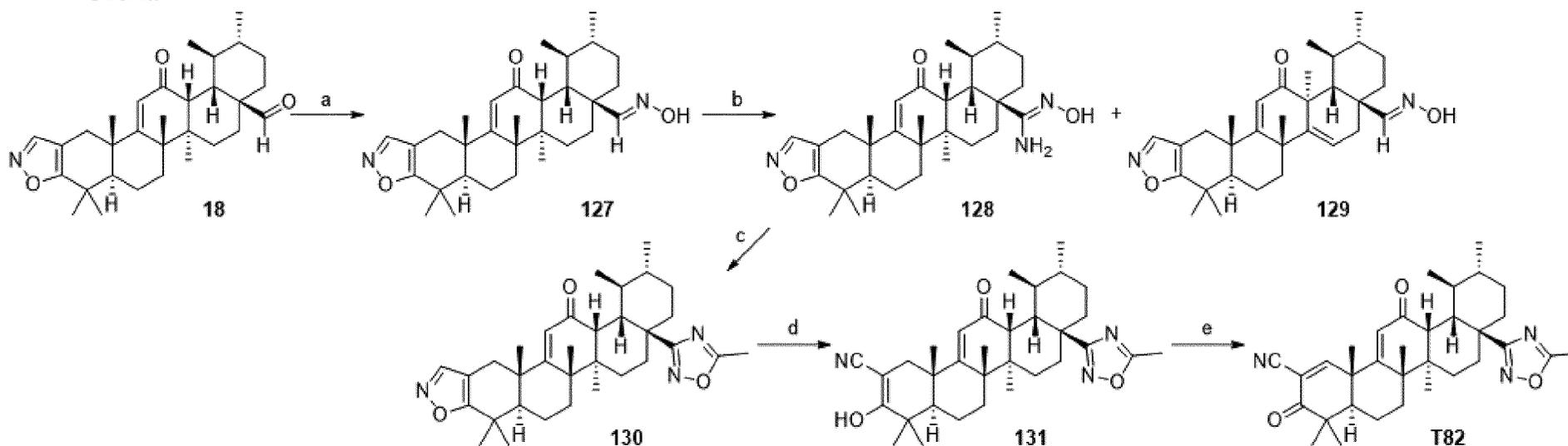
Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, 55 °С; б) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С; 20% для **T76** из **124**; 53% для **T77** из **124**; в) водный р-р HCl, MeCN, 65 °С, 80%.

Схема 47



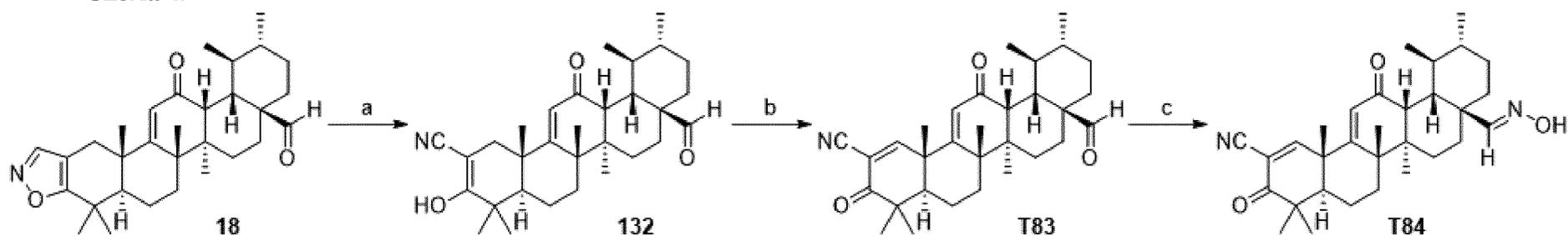
Реагенты и условия: а) RN, NATU, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, комн. т-ра, 67% для **T78**; 22% для **T79**; 54% для **T80**; 55% для **T81**.

Схема 48



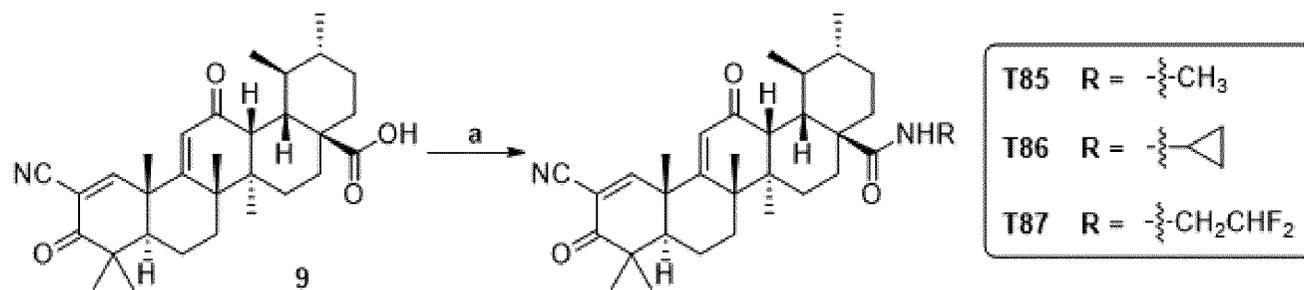
Реагенты и условия: а)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , комн. т-ра; б)  $\text{NCS}$ , 12 Н. водный р-р  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $-10^\circ\text{C}$ ;  $\text{NH}_3$  в воде, от  $-10^\circ\text{C}$  до комн. т-ры, 8,5% для **128** из **18**; 57% для **129** из **18**; в)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcOH}$ , от комн. т-ры до  $100^\circ\text{C}$ , 40%; д)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 52%; е) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $55^\circ\text{C}$ , 28%.

Схема 49



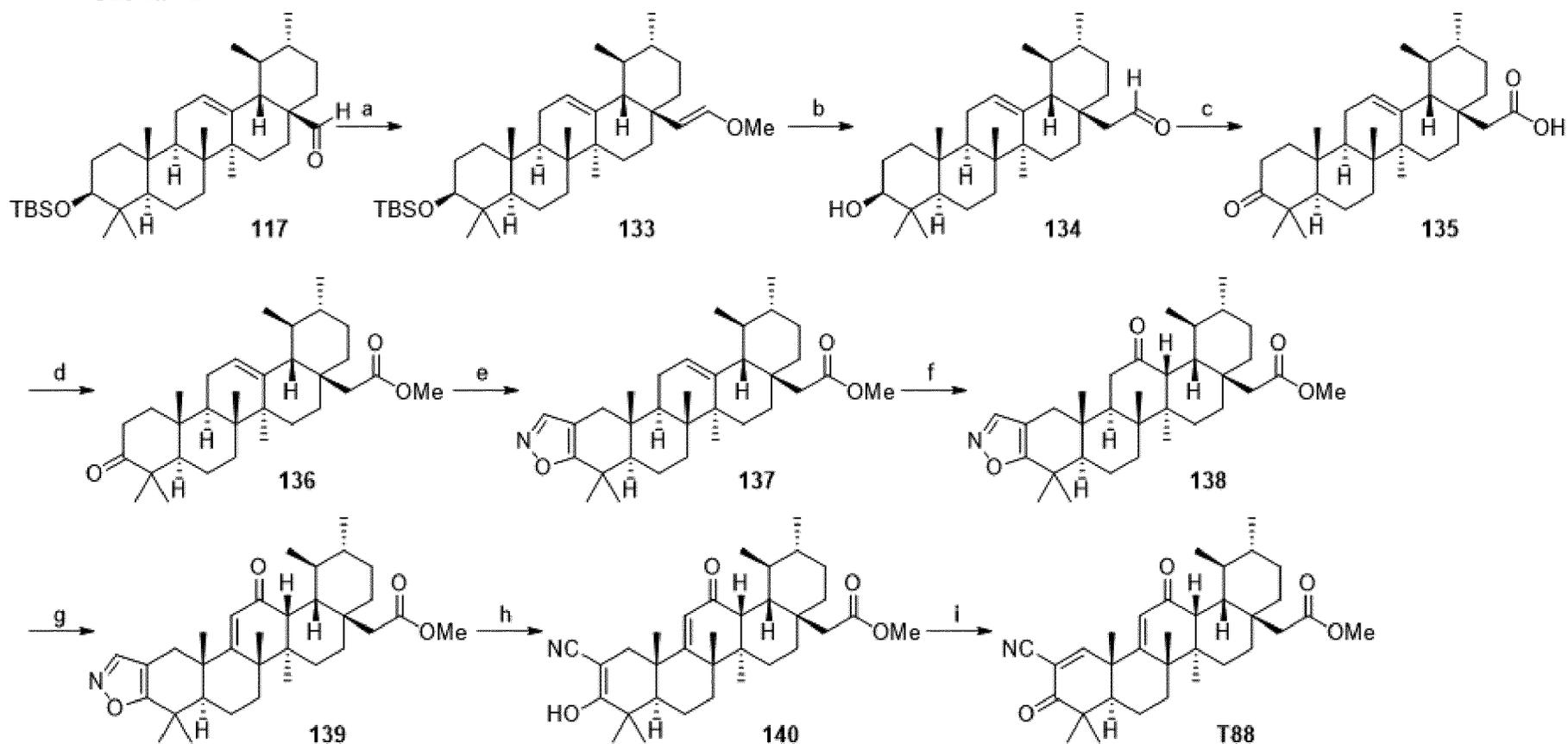
Реагенты и условия: а)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , комн. т-ра, 70%; б) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ; пиридин,  $55^\circ\text{C}$ , 58%; в)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , комн. т-ра, 64%.

Схема 50



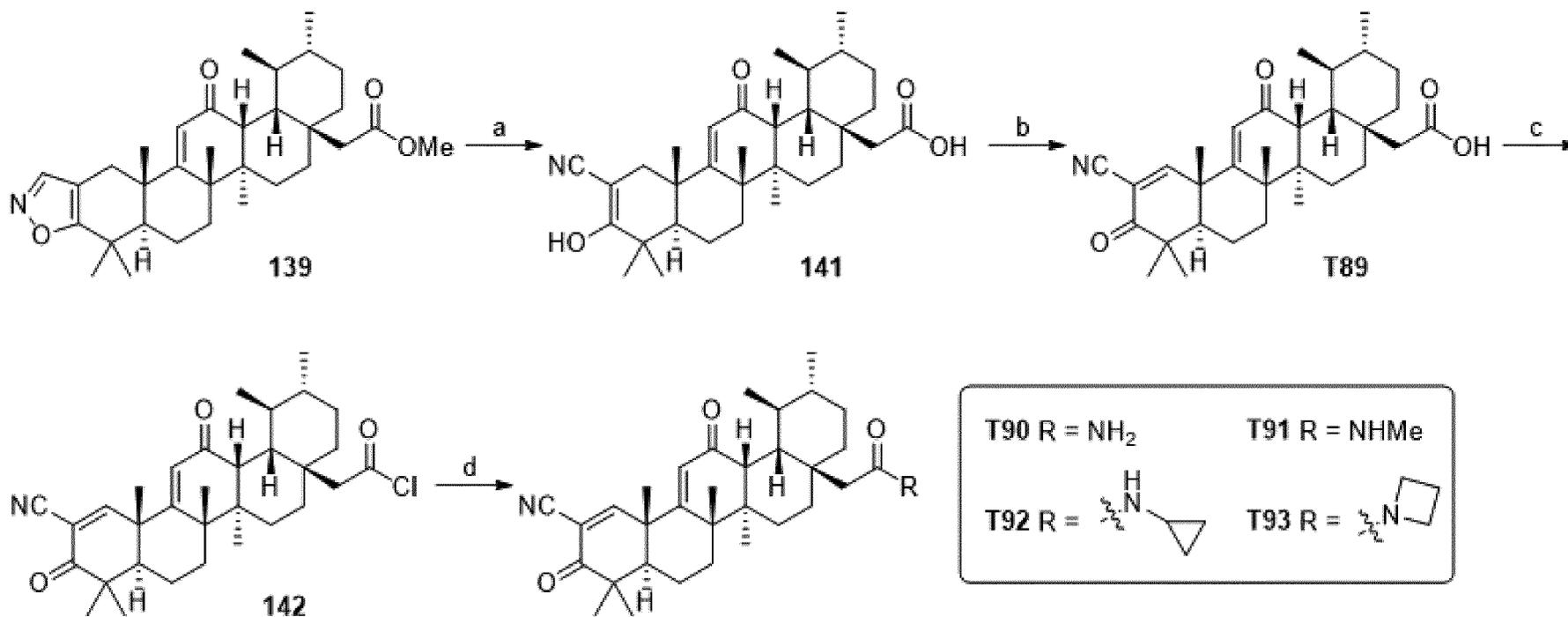
Реагенты и условия: а)  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , HATU, ДМФА, комн. т-ра, 75% для **T85**; 76% для **T86**; 97% для **T87**.

Схема 51



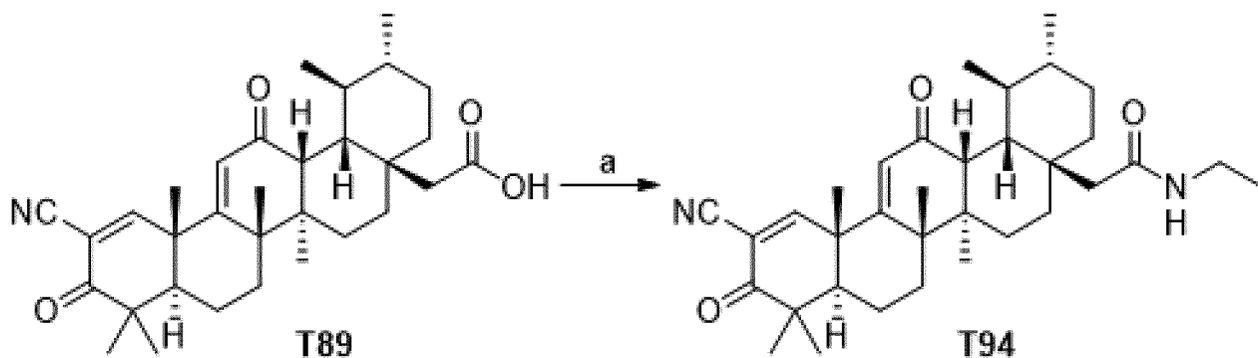
Реагенты и условия: а) хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония, LHMDS, ТГФ, комн. т-ра, количественный выход; б) HCl/1,4-диоксан, комн. т-ра, 90%; в) реагент Джонса, ацетон, от 0 °С до комн. т-ры, 65%; д) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, комн. т-ра, 90%; е) 1) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, от 0 °С до комн. т-ры; 2) водный р-р HCl, NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 55 °С; ф) озон, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °С; Me<sub>2</sub>S, комн. т-ра; 71%; г) трибромид пиридиния, MeCN, 50 °С, 67%; з) NaOMe, MeOH, 55 °С, 80%; и) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 73%.

Схема 52



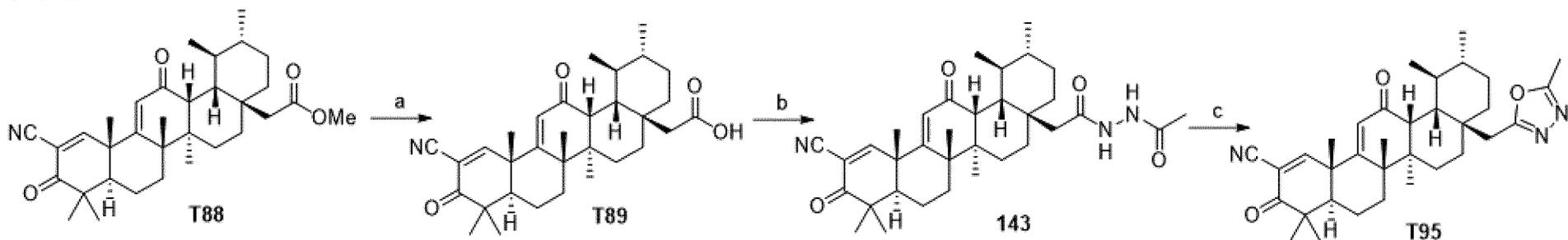
Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, вода, 60 °С, 61%; б) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 79%;  
 с) оксалилхлорид, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °С до комн. т-ры, количественный выход; д) RH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 54% для **T90**; 53% для **T91**; 44% для **T92**; 55%  
 для **T93**.

Схема 53



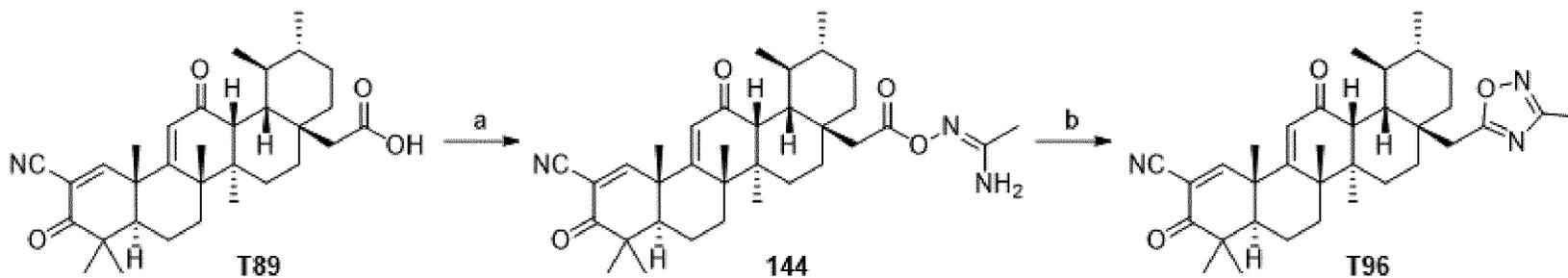
Реагенты и условия: а) EtNH<sub>2</sub>, NATU, DIPEA, ДМФА, комн. т-ра, 47%

Схема 54



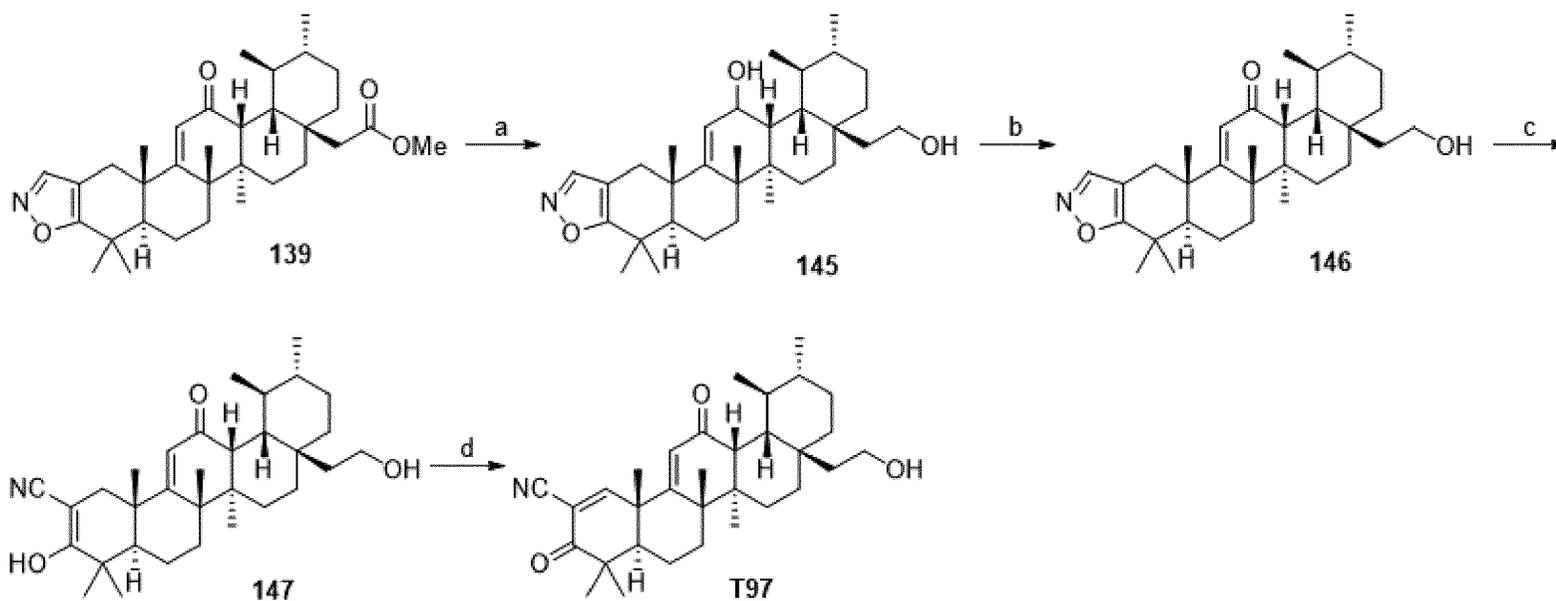
Реагенты и условия: а) 6 М водный р-р HCl, ДМЭ, микроволн. 130 °С, 50%; б) ацетгидразид, Et<sub>3</sub>N, DMAP, EDC·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 50%; в) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, толуол, кип. с обр. холод., 30%.

Схема 55



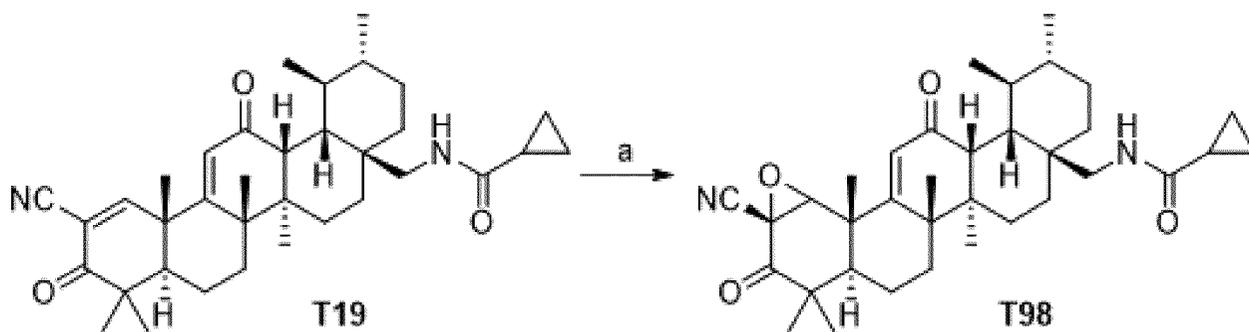
Реагенты и условия: а) N'-гидроксиацетимидаид, НАТУ, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. т-ра, 90%; б) толуол, EtOAc, 200 °С, 20%.

**Схема 56**



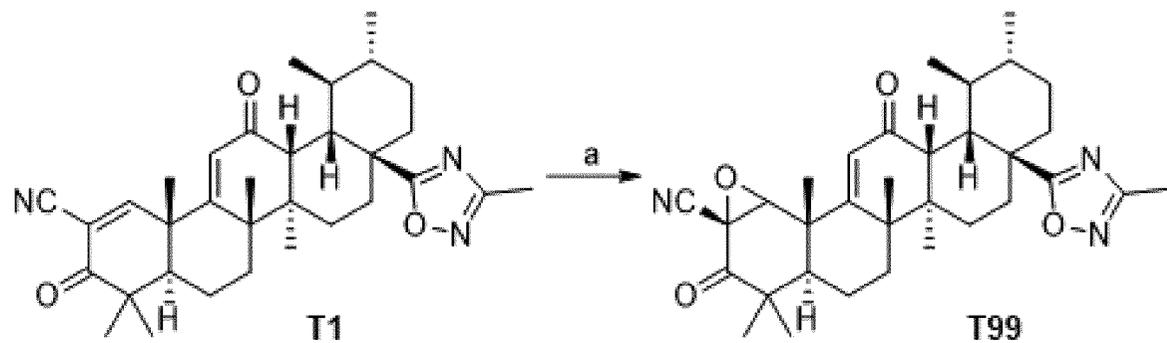
Реагенты и условия: а) DIBAL-H, ТГФ, от 0 °С до комн. т-ры; б) NBS, ДМЭ, вода, комн. т-ра, 70% из **139**; с) NaOMe, MeOH, 55 °С, 88%; д) DDQ, ТГФ, комн. т-ра, 27%.

**Схема 57**



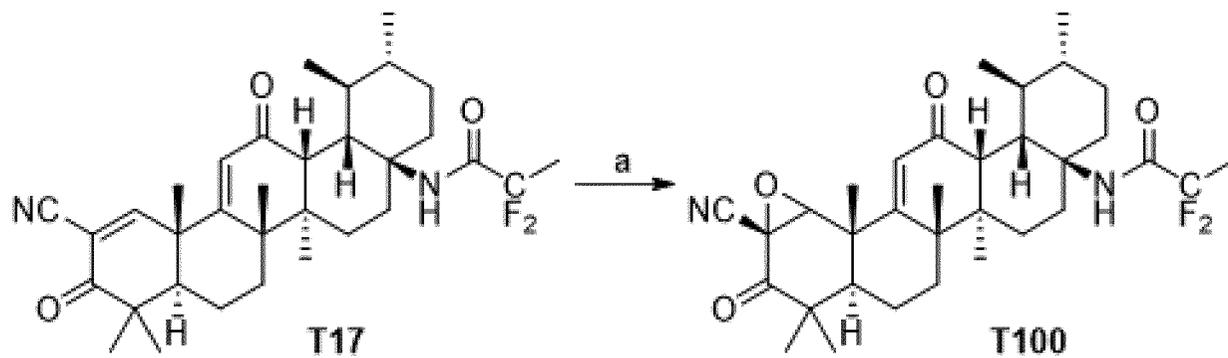
Реагенты и условия: а) 30% водн. р-р H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeCN, комн. т-ра, 59%.

Схема 58



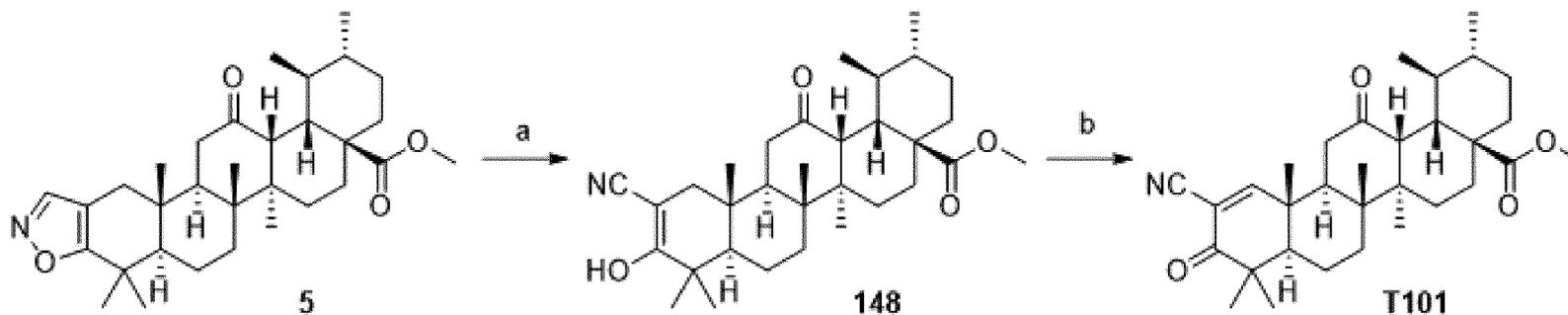
Реагенты и условия: а) 30% водн. р-р  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeCN, комн. т-ра, 79%.

Схема 59



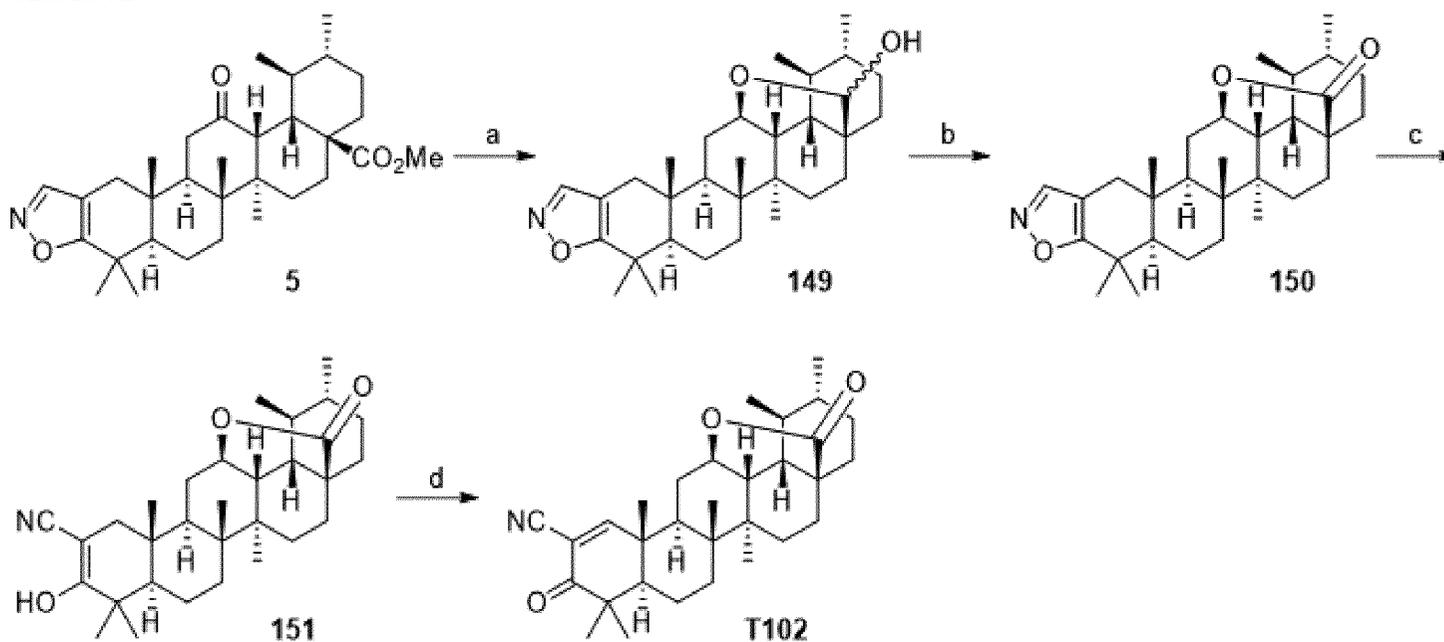
Реагенты и условия: а) 30% водн. р-р  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeCN, комн. т-ра, 52%.

Схема 60



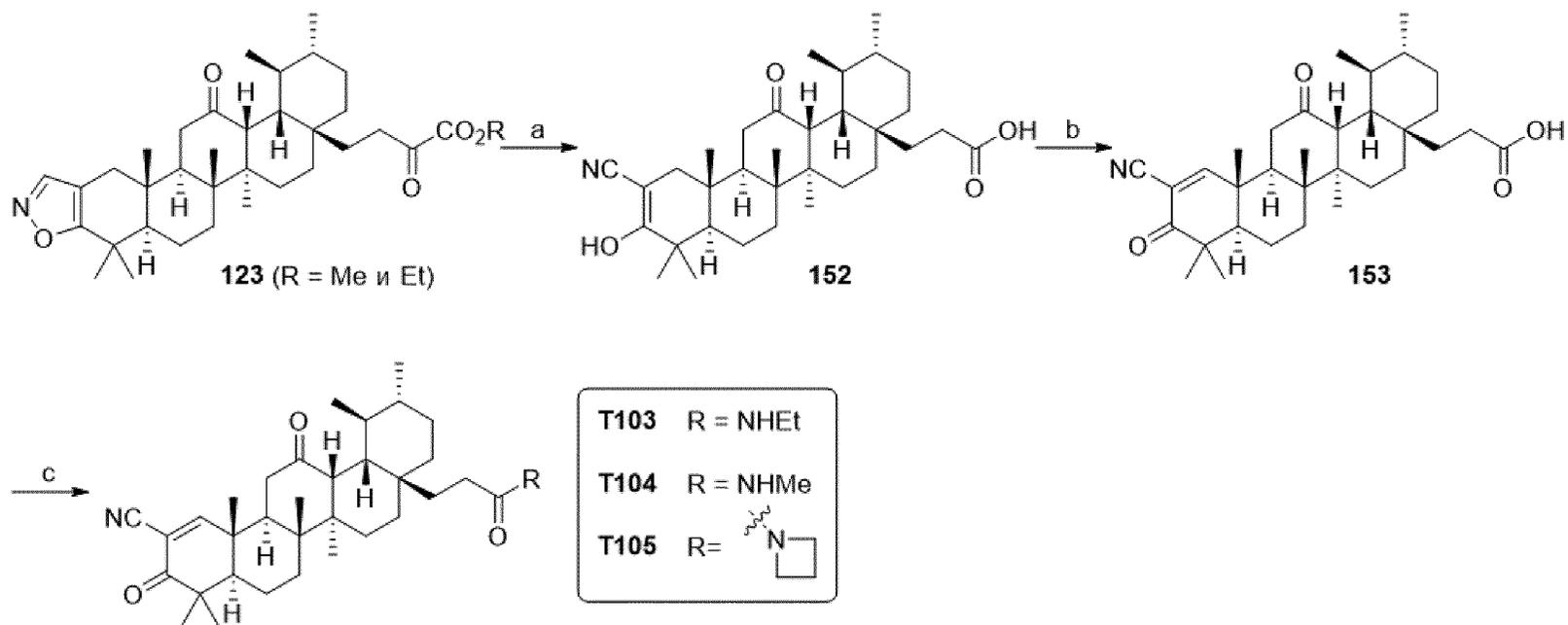
Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, 55 °С; б) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 60 °С, 98% за 2 стадии.

Схема 61



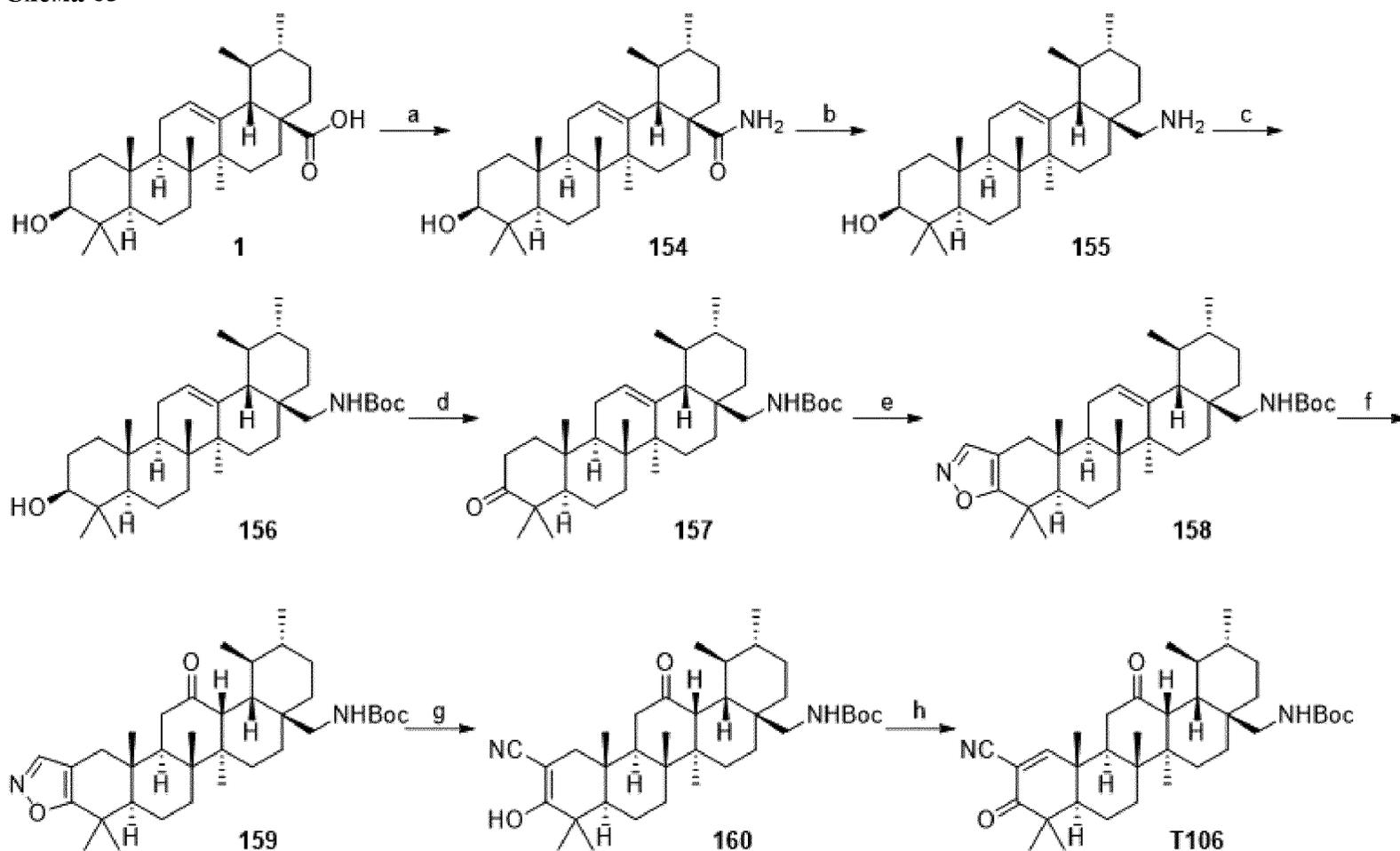
Реагенты и условия: а) DIBAL-H, толуол, ТГФ, от 0 °С до комн. т-ры, 85%; б) реагент Джонса, ацетон, 0 °С, 79%; с) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, комн. т-ра, 44%; д) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С, 88%.

## Схема 62



Реагенты и условия: а) NaOMe, MeOH, 55 °С, 99%; б) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, ДМФА, 0 °С; пиридин, 55 °С; 75%; в) RN, NATU, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, комн. т-ра, 56% для T103; 62% для T104; 66% для T105.

Схема 63



Реагенты и условия: а)  $\text{NATU}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , аммиак в  $\text{MeOH}$ ,  $\text{DMF}$ , комн. т-ра, количественный выход; б)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ, кип. с обр. холод., 83%; в)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , ТГФ, вода, комн. т-ра, 89%; д)  $\text{DMCO}$ , ТЗР,  $\text{EtOAc}$ , 0 °С;  $\text{DIPEA}$ , комн. т-ра, 97%; е) 1)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , от 0 °С до комн. т-ры; 6 н. водный р-р  $\text{HCl}$ ,  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ , 55 °С; 2)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , ТГФ, вода, комн. т-ра, 80%; ф) 1) *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра; 2)  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , 0 °С, 66%; г)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , 55 °С; и) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин,  $\text{DMF}$ , 0 °С; пиридин, 60 °С, 79% из **159**.

### С. Характеристики

**Соединение 2:** Урсоловую кислоту **1** (500 г, 1,09 моль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 л). Добавляли молекулярные сита  $4\text{\AA}$  (1000 г) и 4-метилморфолин-N-оксид (282 г, 2,41 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли перрутентат тетрапропиламмония (ТРАР, 38,6 г, 110 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2 л). Экстрагировали смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 2$  л). Объединяли органические экстракты; промывали водой (2 л); сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали с получением неочищенного продукта **2** (520 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=455$  (M+1).

**Соединение 3:** К смеси соединения **2** (520 г,  $\leq 1,09$  моль) в толуоле (2,1 л) и MeOH (0,7 л) медленно добавляли (триметилсилил)дiazометан (2,0 М раствор в гексанах, 0,82 л, 1,64 моль) при 0 °С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи; охлаждали до 0 °С; гасили уксусной кислотой (1 л); и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **3** (370 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

**Соединение 4:** К смеси соединения **3** (120 г, 0,256 моль) и этилформиата (586 мл, 7,25 моль) при 0°С добавляли метоксид натрия (30% мас. раствор в MeOH, 768 мл, 3,84 моль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Последовательно добавляли водный раствор HCl (6 М, 640 мл, 3,84 моль), EtOH (2,4 л) и гидрохлорид гидроксилamina (26,7 г, 0,384 моль). Нагревали полученную смесь при 55°С в течение 4 часов и затем концентрировали. Остаток разбавляли водой (1 л) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 2$  л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором; сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 33% EtOAc в гексанах) с получением соединения **4** (95 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=494$  (M+1).

**Соединение 5:** Добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (205 мл, 2,01 моль) к муравьиной кислоте (1 л, 26,5 моль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор добавляли к раствору соединения **4** (90 г, 182 ммоль) в муравьиной кислоте (200 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи; охлаждали до 10 °С; и гасили 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Экстрагировали смесь EtOAc (2 л). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором; сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **5** (70 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=510$  (M+1).

**Соединение 6:** К раствору соединения **5** (70 г, 137 ммоль) в ацетонитриле (1,3 л)

добавляли трибромид пиридиния (57 г, 178 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 часов; охлаждали; и гасили 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 1 л). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **6** (61 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. m/z=508 (M+1).

**Соединение 7:** К перемешиваемой смеси соединения **6** (3,01 г, 5,93 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 2,03 мл, 8,89 ммоль). Нагревали смесь при 55°C в течение 2 часов; охлаждали до 0 °C; и выливали в 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (150 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут; и затем фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали водой (50 мл); и затем растворяли в EtOAc (100 мл). Полученную смесь последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением соединения **7** (3,14 г, количественный выход) в виде светло-розового твердого вещества. m/z=508 (M+1).

**Соединение 8:** Соединение **7** (3,14 г, ≤ 5,93 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (15 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (848 мг, 2,97 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа и затем обрабатывали пиридином (1,92 мл, 23,7 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и выливали в 1 н. водный раствор HCl (100 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут; и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (2 × 20 мл); и растворяли в EtOAc (100 мл). Полученный раствор последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл) и водой (50 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **8** (2,58 г, выход 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. m/z=506 (M+1).

**Соединение 9:** К перемешиваемой смеси соединения **8** (1,00 г, 1,98 ммоль) и NaOAc (406 мг, 4,94 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (20 мл) при 0°C добавляли LiBr (1,72 г, 19,8 ммоль). Нагревали смесь при 150 °C, пропуская газообразный N<sub>2</sub> через реакционную смесь в течение 6 часов; охлаждали до 0 °C; и обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (40 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут и затем фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали водой (3 × 20 мл) и растворяли в EtOAc (80 мл). Полученный раствор промывали водой (3 × 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **9** (655 мг, выход 67%)

в виде коричневого твердого вещества.  $m/z=492$  ( $M+1$ ).

**Соединение 10:** К раствору соединения **9** (339 мг, 0,689 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли оксалилхлорид (0,175 мл, 2,00 ммоль) и 1 каплю ДМФА. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Растворяли остаток в толуоле (5 мл) и концентрировали. Повторяли процесс четыре раза для удаления остаточного оксалилхлорида. Сушили остаток под вакуумом с получением соединения **10** в виде темно-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=446$  ( $M-\text{COCl}$ ).

**Соединение 11 (T107):** К раствору соединения **10** (весь объем, полученный выше, 0,689 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (0,287 мл, 2,06 ммоль) и  $N^1$ -гидроксиацетимидамид (76,6 мг, 1,03 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи; и затем промывали водой. Экстрагировали водный слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **11** (160 мг, выход 42%) в виде светло-коричневого твердого вещества.  $m/z=548$  ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,81 (шс, 2H), 3,03 (дд,  $J=11,6$ , 3,2 Гц, 1H), 2,62 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,17-1,96 (м, 15H), 1,15 (с, 3H), 0,92 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**Соединение T1:** К раствору соединения **11** (130 мг, 0,237 ммоль) в ТГФ (7,1 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,510 мл, 0,782 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T1** (51 мг, выход 41%) в виде светло-коричневого твердого вещества.  $m/z=530$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,54 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (тд,  $J=13,8$ , 4,5 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,8$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 13a:** К раствору соединения **10** (125 мг, 0,245 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,4 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (0,102 мл, 0,732 ммоль) и соединение **12a** (38,2 мг, 0,382 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа; и затем разделяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **13a** (85 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=574$  ( $M+1$ ).

**Соединение T2:** К раствору соединения **13a** (55 мг, 0,096 ммоль) в ТГФ (1 мл) при

комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,10 мл, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Объединяли остаток с неочищенным продуктом, полученным из соединения **13a** (30 мг, 0,052 ммоль), и очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T2** (46 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=556 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,12 (дд, *J*=11,2, 3,7 Гц, 1H), 2,60 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 2,22 (тд, *J*=13,7, 4,5 Гц, 1H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,90-0,90 (м, 17H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,93 (д, *J*=5,6 Гц, 3H), 0,78 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 13b:** К раствору соединения **10** (120 мг, 0,235 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,098 мл, 0,70 ммоль) и соединение **12b** (37 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; и затем разделяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **13b** (98 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. *m/z*=578 (M+1).

**Соединение T3:** К раствору соединения **13b** (98 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,221 мл, 0,339 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **T3** (29 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=560 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,54 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,21 (дд, *J*=11,2, 3,7 Гц, 1H), 2,47 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 2,28 (тд, *J*=13,7, 4,5 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 13H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д, *J*=5,7 Гц, 3H), 0,80 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 13c:** К раствору соединения **10** (100 мг, 0,196 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,082 мл, 0,59 ммоль) и соединение **12c** (26 мг, 0,30 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; и затем разделяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **13c** (100 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=562 (M+1).

**Соединение T4:** К раствору соединения **13c** (100 мг, 0,178 ммоль) в ТГФ (5,3 мл)

при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,231 мл, 0,354 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T4** (35 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=544$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,72 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,60 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,26 (тд,  $J=13,8, 4,5$  Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 16H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 13d:** К раствору соединения **10** [полученного из соединения **9** (365 мг), ≤ 0,742 ммоль] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,4 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,309 мл, 2,22 ммоль) и соединение **12d** (116 мг, 1,11 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; и затем разделяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **13d** (265 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=578$  (M+1).

**Соединение T5:** К раствору соединения **13d** (265 мг, 0,459 ммоль) в ТГФ (13 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,893 мл, 1,37 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-90% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T5** (46 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=560$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,96 (к,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,19 (м, 1H), 2,97 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,53 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,36 (т,  $J=6,3$  Гц, 1H), 2,28 (тд,  $J=13,7, 4,5$  Гц, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,95-1,10 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 13e:** К раствору соединения **10** (120 мг, 0,235 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,098 мл, 0,70 ммоль) и соединение **12e** (41,6 мг, 0,352 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; и затем разделяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **13e** (85 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=592$  (M+1).

**Соединение T6:** К раствору соединения **13e** (85 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (4,3 мл) при

комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,186 мл, 0,285 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T6** (смесь ~1:1 двух диастереомеров; 28 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=574$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,47-4,56 (м, 1H), 3,31 (с, 1,5H), 3,28 (с, 1,5H), 3,15-3,24 (м, 1H), 2,45-2,50 (м, 1H), 2,27 (тд,  $J=13,7$ , 4,5 Гц, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,98-1,20 (м, 16H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16 (с, 6H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 15a:** К раствору соединения **10** (125 мг, 0,245 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,45 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,102 мл, 0,732 ммоль) и соединение **14a** (59 мг, 0,38 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа; и затем разделяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **15a** (80 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=592$  (M+1).

**Соединение T7:** К раствору соединения **15a** (80 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,175 мл, 0,268 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Сушили органические экстракты с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T7** (40 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=574$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 6,10 (с, 1H),  $\delta$  3,72 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,18 (м, 1H), 2,97 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,60 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,26 (тд,  $J=13,8$ , 4,5 Гц, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,90-1,10 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,8$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 15b:** К раствору соединения **10** (120 мг, 0,235 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,098 мл, 0,70 ммоль) и соединение **14b** (54 мг, 0,35 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов; и затем разделяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **15b** (80 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=591$  (M+1).

**Соединение T8:** К раствору соединения **15b** (80 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (4 мл) при

комнатной температуре добавляли раствор гидроксида тетрабутиламмония (40% мас. водный раствор, 0,176 мл, 0,270 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов; разбавляли EtOAc; и промывали водой. Сушили органические экстракты с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **T8** (18 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=573$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,60 (д,  $J=1,8$  Гц, 2H), 3,22 (м, 1H), 2,45 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,95-1,10 (м, 13H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 17:** К раствору соединения **10** [полученного из соединения **9** (111 мг),  $\leq 0,226$  ммоль] в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (0,075 мл, 0,564 ммоль) и соединение **16** (40 мг, 0,27 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов; разбавляли EtOAc (30 мл); и промывали водой ( $2 \times 15$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **17** (101 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=620$  ( $M+1$ ).

**Соединение T9:** К раствору соединения **17** (101 мг, 0,163 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в MeOH, 0,326 мл, 0,326 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 72 часов; разбавляли EtOAc (30 мл); и промывали водой ( $2 \times 15$  мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Объединяли органические смывки и экстрагировали EtOAc (20 мл), который промывали водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T9** (69 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=602$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,19 (дд,  $J=11,2, 3,7$  Гц, 1H), 2,54 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,26 (тд,  $J=13,7, 4,5$  Гц, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение T10:** К раствору соединения **T9** (68 мг, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли трифторуксусную кислоту (0,44 мл, 5,6 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов; и затем концентрировали. Растворяли остаток в EtOAc ( $2 \times 10$  мл) и концентрировали. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T10** (48 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=546$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,19 (дд,  $J=11,8, 3,5$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,33-2,24

(м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,95-1,10 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение T11:** Соединение **T10** (47 мг, 0,086 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,4 мл) и охлаждали до 0 °С. Последовательно добавляли основание Хюнига (0,068 мл, 0,39 ммоль), раствор тригидрофторида этилдиизопропиламина (24 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (0,2 мл) и перфтор-1-бутансульфонилфторид (52 мг, 0,17 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа; и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного конечного соединения, которое снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-35% ацетона в гексанах) с получением соединения **T11** (19 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=548$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,43 (д,  $J=46,4$  Гц, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,49 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,30 (тд,  $J=13,8, 4,5$  Гц, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,98-1,20 (м, 13H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 6H), 0,99 (с, 3H), 0,96 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,81 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 18:** К раствору соединения **6** (60 г, 118 ммоль) в ТГФ (600 мл) при 0 °С медленно добавляли DIBAL-H (1,0 М раствор в толуол, 946 мл, 946 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. После охлаждения до 0 °С гасили реакцию ацетоном (100 мл); и затем осторожно обрабатывали водным раствором сегнетовой соли (200 мл). Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры; перемешивали в течение 30 минут; и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 1 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (1 л); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали с получением неочищенного продукта (65 г) в виде белого твердого вещества. Растворяли неочищенный продукт в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 л). Добавляли молекулярные сита 4 Å (130 г) и 4-метилморфолин-N-оксид (30,5 г, 260 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли перрутат тетрапропиламмония (ТРАР, 4,1 г, 11,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (150 мл). Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 л); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **18** (27 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=478$  (M+1).

**Соединение 19:** К смеси соединения **18** (200 мг, 0,419 ммоль) в EtOH (4 мл) при 0 °С добавляли боргидрид натрия (17 мг, 0,45 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа; разбавляли EtOAc (20 мл); обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл); и перемешивали в течение 5 минут. Отделяли органический экстракт; промывали водой (10

мл); сушили с помощью  $MgSO_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **19** (174 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=480$  (M+1).

**Соединение 20:** К перемешиваемой смеси соединения **19** (95 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 0,091 мл, 0,40 ммоль). Нагревали смесь при 55°C в течение 2 часов; охлаждали до комнатной температуры; и обрабатывали 10% водным раствором  $NaH_2PO_4$  (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $MgSO_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **20** (83 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=480$  (M+1).

**Соединение T12 и T13:** Соединение **20** (83 мг, 0,17 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (25 мг, 0,087 ммоль) взвешивали в колбе и охлаждали до 0°C. Добавляли безводный ДМФА (0,85 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа и затем обрабатывали пиридином (0,056 мл, 0,69 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2 × 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $MgSO_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T12** (19 мг, выход 23%) и частично очищенного соединения **T13**, которое снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T13** (22 мг, выход 27%). Соединение **T12**: светло-желтое твердое вещество;  $m/z=476$  (M+1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,79 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,45 (дд,  $J=6,9, 1,7$  Гц, 1H), 2,18 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,06-1,00 (м, 15H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H). Соединение **T13**: светло-желтое твердое вещество;  $m/z=478$  (M+1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,62 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,51 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,76 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 2,33 (дд,  $J=11,5, 3,8$  Гц, 1H), 1,90 (тд,  $J=13,7, 4,4$  Гц, 1H), 1,85-1,05 (м, 15H), 1,50 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

**Соединение 21:** Гидрохлорид *трет*-бутил-3-аминопропаноата (152 мг, 0,837 ммоль) в ТГФ (2 мл) последовательно обрабатывали  $Et_3N$  (0,12 мл, 0,84 ммоль) и раствором соединения **18** (200 мг, 0,419 ммоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 2,5 часа и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (27 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 5 часов. Добавляли  $NaBH_4$  (32 мг, 0,84 ммоль) и MeOH (4 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли насыщенный водный раствор

NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **21** (160 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. m/z=607 (M+1).

**Соединение 22:** Соединение **21** (160 мг, 0,264 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,5 мл) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции концентрировали реакционную смесь. Растворяли остаток в толуоле (3 × 20 мл) и концентрировали. Сушили остаток под вакуумом с получением неочищенного соединения **22** (145 мг), которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z=551 (M+1 свободного амина).

**Соединение 23:** Соединение **22** (145 мг, 0,263 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) и охлаждали до 0 °С. Последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (110 мкл, 0,790 ммоль) и оксихлорид фосфора (V) (32 мкл, 0,34 ммоль). Перемешивали смесь при 0°С в течение 20 минут; гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл); и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **23** (53 мг, выход 38% из соединения **21**) в виде белого твердого вещества. m/z=533 (M+1).

**Соединение 24:** Соединение **23** (53 мг, 0,099 ммоль) смешивали с MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Добавляли метоксид натрия (25% мас. раствор в MeOH, 46 мкл, 0,20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 55°С в течение 2 часов. После охлаждения до 0°С добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **24** (50 мг, выход 94%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=533 (M+1).

**Соединение T14:** Соединение **24** (50 мг, 0,094 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали до 0°С в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (13 мг, 0,047 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Перемешивали смесь при 0°С в течение 1 часа. Добавляли пиридин (30 мкл, 0,38 ммоль). Нагревали смесь при 60°С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (10 мл), водой (2 × 10 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T14** (28 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. m/z=531 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,25 (д, J=14,5 Гц, 1H),

3,17 (д,  $J=14,5$  Гц, 1Н), 3,00 (т,  $J=4,1$  Гц, 2Н), 2,91 (д,  $J=3,7$  Гц, 1Н), 2,24 (дд,  $J=10,9$ , 2,8 Гц, 1Н), 2,04-1,89 (м, 2Н), 1,90-1,00 (м, 13Н), 1,50 (с, 3Н), 1,44 (с, 3Н), 1,26 (с, 3Н), 1,19 (с, 3Н), 1,13 (с, 3Н), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3Н), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3Н).

**Соединение 25:** К суспензии гидрохлорида метил-4-аминобутаноата (129 мг, 0,837 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,12 мл, 0,84 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 минут добавляли раствор соединения **18** (200 мг, 0,42 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа; обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (355 мг, 1,67 ммоль); и перемешивали при комнатной температуре еще 5 часов. Последовательно добавляли  $\text{MeOH}$  (4 мл) и боргидрид натрия (38 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **25** (259 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=579$  ( $M+1$ ).

**Соединение 26:** Соединение **25** (259 мг,  $\leq 0,42$  ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали при  $140^\circ\text{C}$  в течение 6 часов и затем концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **26** (140 мг, выход 57% из соединения **18**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  ( $M+1$ ).

**Соединение 27:** Раствор соединения **26** (477 мг, 0,872 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) обрабатывали метоксидом натрия (25% мас. раствор в  $\text{MeOH}$ , 400 мкл, 1,74 ммоль) при комнатной температуре. Нагревали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 часов; охлаждали до комнатной температуры; обрабатывали 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **27** (380 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  ( $M+1$ ).

**Соединение T15:** Соединение **27** (50 мг, 0,091 ммоль) в ДМФА (3 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (13 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли пиридин (30 мкл, 0,37 ммоль). Нагревали реакционную смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли смесь  $\text{EtOAc}$  (20 мл); и последовательно промывали 1 н. водным раствором  $\text{HCl}$  (10 мл), водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T15** (27 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с,

1H), 6,13 (с, 1H), 3,58 (дт,  $J=9,5$ , 6,6 Гц, 1H), 3,44 (дт,  $J=9,3$ , 7,3 Гц, 1H), 3,37 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 3,23 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,38 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,10-1,00 (м, 17H), 1,50 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 0,88 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 28:** К суспензии соединения **9** (290 мг, 0,590 ммоль) в толуоле (6 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,64 мл, 11,8 ммоль). Затем медленно добавляли дифенилфосфорилазид (1,27 мл, 5,90 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов; нагревали до комнатной температуры; и перемешивали еще 18 часов. Реакционную смесь напрямую загружали на силикагелевую колонку и очищали флэш-хроматографией (элюировали с использованием 0-30% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **28** (266 мг, выход 87%) в виде бесцветного полутвердого вещества.  $m/z=517$  (M+1).

**Соединение 29:** Смесь соединения **28** (266 мг, 0,515 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 2,5 часа и затем концентрировали с получением соединения **29** (252 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=489$  (M+1).

**Соединение T16:** К раствору соединения **29** (252 мг, 0,52 ммоль) в MeCN (20 мл) при 0°C добавляли водный раствор HCl (12 M, 1,29 мл, 15,5 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов; нагревали до комнатной температуры; и перемешивали еще 16 часов. Разбавляли реакцию смесь водой (10 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли NaOH (619 мг, 15,5 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 5 минут. Концентрировали смесь. Экстрагировали остаток EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc) с получением соединения **T16** (146 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=463$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,88 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 2,21-0,96 (м, 18H), 0,86 (д,  $J=5,9$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

**Соединение T17:** К раствору соединения **T16** (68 мг, 0,15 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при комнатной температуре добавляли 2,2-дифторпропионовую кислоту (24 мг, 0,22 ммоль). Затем последовательно добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% мас. раствор в EtOAc, 310 мкл, 0,51 ммоль) и триэтиламин (100 мкл, 0,73 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов; и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут и затем экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексане) с получением соединения **T17** (38 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=555$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  8,03 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,96 (шс, 1H), 2,91 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,73 (т,  $J=19,3$  Гц, 3H), 1,83-0,80 (м, 13H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,88 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,72 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение Т18:** К раствору соединения **Т16** (58 мг, 0,13 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли триэтиламин (87 мкл, 0,63 ммоль) и ацетилхлорид (22 мкл, 0,31 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов; и затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Экстрагировали полученную смесь  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием от 0 до 40% ацетона в гексане) с получением соединения **Т18** (15,5 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=505$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,06 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,90-1,06 (м, 13H), 1,45 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,87 (д,  $J=5,8$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 30:** Смесь соединения **18** (15,0 г, 31,4 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11,4 г, 94,2 ммоль),  $\text{MgSO}_4$  (3,77 г, 30,6 ммоль) и этоксида титана (IV) (21,5 г, 94,2 ммоль) в ТГФ (300 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения гасили смесь насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 16%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением продукта **30** (16,7 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=581$  ( $M+1$ ).

**Соединение 31:** К перемешиваемому раствору соединения **30** (2,0 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (525 мг, 13,8 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов и затем гасили ацетоном. Удаляли растворитель. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 50%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения **31** (1,64 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=583$  ( $M+1$ ).

**Соединение 32:** Раствор соединения **31** (6,7 г, 11,5 ммоль) в  $\text{HCl}$  (6 М в 1,4-диоксане, 60 мл) перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Удаляли растворитель. Очищали остаток препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C18, элюирование с использованием 5-80%  $\text{MeCN}$  в воде, содержащей 0,1%  $\text{HCl}$ ) с получением  $\text{HCl}$  соли соединения **32** (4,4 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=479$  ( $M+1$ ).

**Соединение 33:** К раствору соединения **32** (402 мг, 0,840 ммоль) в ТГФ (9 мл) и воде (3 мл) последовательно добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (212 мг, 2,52 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (220 мг, 1,01 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл) и водой (20 мл).

Органический экстракт сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **33** (207 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=579$  (M+1).

**Соединение 34:** Соединение **33** (423 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 334 мкл, 1,46 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при 55°C в течение 1,5 часа и затем охлаждали до 0 °C. Обрабатывали смесь 10% водным раствором  $NaH_2PO_4$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **34** (347 мг, выход 82%).  $m/z=523$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

**T20:** Соединение **34** (347 мг, 0,599 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (86 мг, 0,30 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл). Полученный раствор по каплям добавляли к реакционной смеси. Использовали ДМФА (1 мл) для промывания колбы и добавляли промывочный раствор в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (145 мкл, 1,80 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 8 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T20** (336 мг, выход 97%).  $m/z=521$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,63 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,19 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,93 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,02-2,02 (м, 10H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T21:** Соединение **T20** (336 мг, 0,58 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (6 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,2 мл, 16 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл). Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  ( $2 \times 20$  мл) и водой (30 мл). Экстрагировали водную фазу EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **T21** (234 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали посредством очистки неочищенного продукта (20 мг) методом колоночной хроматографии [силикагель, элюирование с использованием 0-15% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в  $CH_2Cl_2$ ] с получением соединения **T21** (15 мг, выход 75%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=477$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,07 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,06 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,92 (д,

$J=13,4$  Гц, 1H), 2,76 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,09-1,88 (м, 14H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**T22:** К раствору неочищенного соединения **T21** (44 мг, 0,092 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (26 мкл, 0,19 ммоль) и уксусный ангидрид (13 мкл, 0,14 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Разделяли слои и промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Водные смывки объединяли и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **T22** (28 мг, выход 58%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=519$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,58 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,00 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,93 (тд,  $J=13,4$ , 3,9 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,01-2,07 (м, 14H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T23:** К раствору неочищенного соединения **T21** (30 мг,  $< 0,064$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (26 мкл, 0,18 ммоль) и пропионилхлорид (6 мкл, 0,069 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Разделяли реакционную смесь между  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенную водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T23** (16 мг, выход 48%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=533$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,53 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,43 (дд,  $J=13,9$ , 6,9 Гц, 1H), 3,26 (дд,  $J=13,9$ , 6,1 Гц, 1H), 2,98 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,25 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,19 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,91 (тд,  $J=13,5$ , 4,3 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,18 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00-1,84 (м, 13H), 0,90 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T19:** К раствору неочищенного соединения **T21** (чистота 88%, 31 мг, 0,057 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (24 мкл, 0,17 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (6 мкл, 0,068 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Экстрагировали смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который еще раз дополнительно очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с

получением соединения **T19** (14 мг, выход 44%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=545$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,71 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,48 (дд,  $J=13,9, 7,1$  Гц, 1H), 3,24 (дд,  $J=13,9, 5,9$  Гц, 1H), 2,96 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,21 (дд,  $J=11,5, 3,3$  Гц, 1H), 2,04 (тд,  $J=13,5, 4,8$  Гц, 1H), 1,90 (тд,  $J=13,6, 4,5$  Гц, 1H), 1,70-1,84 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,02-1,61 (м, 10H), 0,99-0,93 (м, 2H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,72-0,78 (м, 2H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T24:** К раствору неочищенного соединения **T21** (40 мг,  $< 0,084$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и  $d_3$ -ацетилхлорид (7 мкл, 0,092 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Разделяли слои и промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **T24** (23 мг, выход 3%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=522$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,57 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,33 (м, 2H), 3,00 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,93 (тд,  $J=13,3, 3,9$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00-1,84 (м, 13H), 0,89 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T25:** К раствору неочищенного соединения **T21** (чистота 88%, 40 мг, 0,074 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (31 мкл, 0,22 ммоль) и ициклобутанкарбонилхлорид (10 мкл, 0,089 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T25** (23 мг, выход 56%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=559$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,06 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,43 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 3,45 (дд,  $J=13,8, 7,0$  Гц, 1H), 3,22 (дд,  $J=13,8, 6,1$  Гц, 1H), 2,96-3,10 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00-2,34 (м, 22H), 0,89 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

**T26:** К раствору неочищенного соединения **T21** (40 мг,  $< 0,084$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и метиламиноформилхлорид (10 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Разделяли слои и промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией

(силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **T26** (11 мг, выход 25%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=534$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,33 (дд,  $J=14,0, 6,8$  Гц, 1H), 3,25 (дд,  $J=13,9, 5,6$  Гц, 1H), 2,98 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,91 (тд,  $J=13,6, 4,5$  Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,01-1,84 (м, 13H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,68 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T27:** К раствору неочищенного соединения **T21** (чистота 88%, 40 мг, 0,074 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3 мл) при  $0^\circ C$  последовательно добавляли  $Et_3N$  (31 мкл, 0,22 ммоль) и азетидин-1-карбонилхлорид (11 мг, 0,089 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого добавляли дополнительное количество азетидин-1-карбонилхлорида (15 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл). Экстрагировали смесь  $EtOAc$  (3  $\times$  20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения **T27** (20 мг, выход 48%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=560$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) 8,06 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,10 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,96 (т,  $J=7,5$  Гц, 4H), 3,40 (дд,  $J=14,0, 7,1$  Гц, 1H), 3,15 (дд,  $J=13,9, 6,0$  Гц, 1H), 3,04 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,01-1,92 (м, 14H), 0,89 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T28:** К раствору неочищенного соединения **T21** (37 мг,  $< 0,078$  ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) при  $0^\circ C$  последовательно добавляли 2,2-дифторуксусную кислоту (11 мг, 0,12 ммоль),  $Et_3N$  (27 мкл, 0,19 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в  $EtOAc$ , 55 мкл, 0,093 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ C$  в течение 30 минут и затем разбавляли  $EtOAc$  (10 мл) и водой (10 мл). Промывали органический экстракт водой (2  $\times$  10 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T28** (14 мг, выход 33%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=555$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,40 (шс, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,94 (т,  $J=54,4$  Гц, 1H), 3,55 (дд,  $J=13,8, 7,2$  Гц, 1H), 3,31 (дд,  $J=13,8, 6,1$  Гц, 1H), 2,94 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 0,90 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,02-1,85 (м, 13H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T29:** К раствору неочищенного соединения **T21** (37 мг,  $< 0,078$  ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) при  $0^\circ C$  последовательно добавляли 2,2-дифторпропановую кислоту (13 мг, 0,12 ммоль),  $Et_3N$  (27 мкл, 0,19 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР,  $\geq 50\%$  мас. раствор

в EtOAc, 55 мкл,  $\geq 0,093$  ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T29** (21 мг, выход 48%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=569$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,45 (шс, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,48 (дд,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 3,33 (дд,  $J=13,8, 6,4$  Гц, 1H), 2,93 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,83 (т,  $J=19,6$  Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,01-2,08 (м, 15H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**Соединение 35:** В колбе для работы в микроволновой печи объемом 20 мл объединяли соединение **18** (200 мг, 0,42 ммоль) и метилкарбамат (126 мг, 1,67 ммоль) и растворяли в ацетонитриле (9 мл). Последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (0,26 мл, 3,35 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилан (0,56 мл, 3,35 ммоль) при 0°C. Закрывали колбу и нагревали при 100°C в течение 2 дней. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (20 мл); и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Промывали органический экстракт водой ( $2 \times 20$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **35** (160 мг, выход 71%).  $m/z=537$  (M+1).

**Соединение 32:** В колбе для работы в микроволновой печи к соединению **35** (100 мг, 0,186 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляли водный раствор HCl (12 M, 0,5 мл, 6 ммоль) при комнатной температуре. Закрывали колбу и нагревали при 120°C в микроволновом синтезаторе Biotage в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Промывали органический экстракт водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией [(силикагель, элюирование с использованием 0-20% MeOH в (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ))] с получением соединения **32** (чистота 91%, 90 мг, выход 92%).  $m/z=479$  (M+1).

**Соединение 36:** Соединение **35** (97 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (4 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 83 мкл, 0,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при 55°C в течение 1,5 часа и затем охлаждали до 0°C. Обрабатывали смесь 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл).

Экстрагировали смесь EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **36** (81 мг, выход 84%).  $m/z=537$  (M+1).

**T30:** Соединение **36** (81 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,075 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) в колбе. По каплям добавляли полученный раствор. Использовали ДМФА (0,5 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакционную смесь. Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли пиридин (36 мкл, 0,45 ммоль). Нагревали смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием EtOAc в гексанах) с получением соединения **T30** (58 мг, выход 72%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=535$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,80 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,30 (дд,  $J=14,1, 7,1$  Гц, 1H), 3,21 (дд,  $J=13,9, 6,3$  Гц, 1H), 2,97 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,20 (дд,  $J=11,2, 3,8$  Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,91 (тд,  $J=13,5, 4,3$  Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,02-1,85 (м, 13H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T31:** К раствору неочищенного соединения **T21** (40 мг,  $< 0,084$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и метансульфонилхлорид (12 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T31** (24 мг, выход 52%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=555$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,06 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,38 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,10-3,23 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,77 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,24 (дд,  $J=11,1, 3,7$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,04-1,98 (м, 15H), 0,90 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

**T32:** К раствору неочищенного соединения **T21** (40 мг,  $< 0,084$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и этансульфонилхлорид (13 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T32** (22 мг, выход 46%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=569$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) 8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,23 (дд,  $J=5,6, 7,6$  Гц, 1H), 3,22 (дд,  $J=13,0, 8,2$  Гц, 1H), 3,01-3,11 (м, 3H), 2,76 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,21 (дд,  $J=11,1, 3,6$  Гц, 1H), 1,98-1,69 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,02-1,60 (м, 9H), 0,90 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T33:** К раствору неочищенного соединения **T21** (40 мг,  $< 0,084$  ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3 мл) при  $0^\circ C$  последовательно добавляли  $Et_3N$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (14 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество циклопропансульфонилхлорида (14 мг, 0,10 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакция не была завершена. Добавляли дополнительное количество  $Et_3N$  (35 мкл, 0,25 ммоль) и циклопропансульфонилхлорида (14 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 24 часа. Разбавляли реакционную смесь  $EtOAc$  (20 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и водой ( $2 \times 10$  мл). Объединенные водные смывки экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T33** (9 мг, выход 20%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=581$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) 8,06 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,39 (дд,  $J=8,2, 5,6$  Гц, 1H), 3,26 (дд,  $J=12,9, 8,3$  Гц, 1H), 3,10 (дд,  $J=12,9, 5,4$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,45 (тт,  $J=8,0, 4,8$  Гц, 1H), 2,25 (дд,  $J=11,4, 3,0$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,92-1,96 (м, 19H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,71 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 37:** К раствору соединения **18** (250 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 3,9 мл, 7,8 ммоль) при  $0^\circ C$ . Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до  $0^\circ C$ . Добавляли уксусную кислоту (0,45 мл, 7,85 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 5 минут и затем добавляли раствор цианоборгидрида натрия (493 мг, 7,85 ммоль) в  $MeOH$  (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Добавляли  $EtOAc$  (20 мл) и насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 20$  мл). Объединенную водную фазу экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **37** (338 мг), которое использовали на следующей стадии без очистки.  $m/z=493$  ( $M+1$ ).

**Соединение 38:** К смеси неочищенного соединения **37** (338 мг,  $\leq 0,52$  ммоль) и  $NaHCO_3$  (69 мг, 0,82 ммоль) в ТГФ (3 мл) и  $H_2O$  (1 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (225 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 20$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл); сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **38** (196 мг, выход 64% из **18**).  $m/z=537$  (M- $\text{C}_4\text{H}_7$ ).

**Соединение 39:** Соединение **38** (874 мг, 1,47 ммоль) в MeOH (9 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 674 мкл, 2,95 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Обрабатывали смесь 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием EtOAc в гексанах) с получением соединения **39** (584 мг, выход 67%).  $m/z=537$  (M- $\text{C}_4\text{H}_7$ ).

**Соединение 40:** Соединение **39** (584 мг, 0,98 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (141 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (1 мл). По каплям добавляли полученный раствор. Использовали ДМФА (1 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакционную смесь. Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли пиридин (238 мкл, 2,96 ммоль). Нагревали смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием EtOAc в гексанах) с получением соединения **40** (327 мг, выход 56%).  $m/z=535$  (M- $\text{C}_4\text{H}_7$ ).

**T34:** Соединение **40** (327 мг, 0,55 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,2 мл, 16 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 часов и затем разбавляли EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Отделяли органический экстракт и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **T34** (234 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. Аналитический образец получали посредством трехкратной очистки неочищенного продукта (30 мг) методом колоночной хроматографии [силикагель, элюирование с использованием 0-15% (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  в MeOH) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] с получением соединения **T34** (20 мг, выход 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $m/z=491$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,82 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,47 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (дд,  $J=3,2, 11,2$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H),

1,37 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,03-1,96 (м, 15H), 0,88 (д, J=6,3 Гц, 4H), 0,70 (д, J=6,6 Гц, 4H).

**T35:** К раствору неочищенного соединения **T34** (40 мг, 0,082 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при 0°C последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (26 мкл, 0,18 ммоль) и уксусный ангидрид (13 мкл, 0,14 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T35** (18 мг, выход 41%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,80 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,18 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,12 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,18-2,28 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,90 (тд, J=13,9, 4,9 Гц, 1H), 1,72-1,84 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,04-1,65 (м, 9H), 0,88 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T36:** К раствору неочищенного соединения **T34** (40 мг,  $\leq 0,082$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при 0°C последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,24 ммоль) и метиламиноформилхлорид (10 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T36** (17 мг, выход 38%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=548$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,37 (к, J=4,9 Гц, 1H), 3,90 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,06 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,90-3,01 (м, 4H), 2,81 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,14-2,31 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,01-1,91 (м, 14H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T37:** К раствору неочищенного соединения **T34** (62 мг,  $\leq 0,13$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при 0°C последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (53 мкл, 0,38 ммоль) и d3-ацетилхлорид (11 мкл, 0,16 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением

соединения **T37** (26 мг, выход 38%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=536$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,78 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,18 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,16-2,27 (м, 2H), 1,89 (тд,  $J=13,9$ , 4,9 Гц, 1H), 1,72-1,83 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,03-1,67 (м, 9H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T38:** К раствору неочищенного соединения **T34** (40 мг,  $\leq 0,082$  ммоль) и 2,2-дифторпропановой кислоты (13 мг, 0,12 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (2 мл) при 0°C последовательно добавляли  $Et_3N$  (28 мкл, 0,20 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в  $EtOAc$ , 58 мкл, 0,098 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2,2-дифторпропановой кислоты (13 мг, 0,12 ммоль),  $Et_3N$  (28 мкл, 0,2 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в  $EtOAc$ , 58 мкл, 0,098 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Затем нагревали реакционную смесь в микроволновом синтезаторе Biotage при 100°C в течение 30 минут, чтобы довести реакцию до конца. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь  $EtOAc$  (10 мл) и гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 10$  мл). Водную фазу экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80%  $EtOAc$  в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T38** (12 мг, выход 25%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=583$  ( $M+1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,93 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,11 (д,  $J=13,7$  Гц, 1H), 2,97 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,11-2,27 (м, 2H), 1,84 (т,  $J=19,6$  Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,04-1,98 (м, 14H), 0,89 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**T39:** К раствору неочищенного соединения **T34** (40 мг,  $\leq 0,082$  ммоль) и 2,2-дифторуксусной кислоты (12 мг, 0,12 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) при 0°C последовательно добавляли  $Et_3N$  (28 мкл, 0,20 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в  $EtOAc$ , 58 мкл, 0,098 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2,2-дифторуксусной кислоты (12 мг, 0,12 ммоль),  $Et_3N$  (28 мкл, 0,20 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в  $EtOAc$ , 58 мкл, 0,098 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 2 часа и затем нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 100°C в течение 30 минут, чтобы довести реакцию до конца. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь  $EtOAc$  (10 мл) и гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 10$  мл). Водную фазу

экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T39** (7 мг, выход 20%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=569 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,14 (т, J=53,2 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,09 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,12-2,27 (м, 2H), 1,93 (тд, J=14,1, 4,8 Гц, 1H), 1,73-1,86 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,03-1,65 (м, 9H), 0,89 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,5 Гц, 3H).

**Соединение 41:** К раствору соединения **18** (400 мг, 0,84 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли этаноламин (253 мкл, 4,19 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем добавляли уксусную кислоту (240 мкл, 4,19 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Медленно добавляли раствор цианоборгидрида натрия (263 мг, 4,19 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 16 часов и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% MeOH в EtOAc) с получением соединения **41** (400 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. m/z=523 (M+1).

**Соединение 42:** К раствору соединения **41** (392 мг, 0,75 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (180 мг, 0,82 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (209 мкл, 1,50 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **42** (378 мг, выход 81%) в виде бесцветного твердого вещества. m/z=623 (M+1).

**Соединение 43a и 43b:** К раствору соединения **42** (378 мг, 0,61 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (168 мг, 1,21 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 19 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в смеси EtOAc (10 мл) и водного раствора HCl (1 н., 10 мл), которую перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединяли органические экстракты, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **43a**

(230 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества и соединения **43b** (120 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. **43a**:  $m/z=623$  (M+1); **43b**:  $m/z=665$  (M+1).

**Соединение 44**: К раствору соединения **43a** (230 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (51 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляли пиридин (209 мкл, 2,58 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакцию смесь при 55°C еще 4 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Выливали смесь в водный раствор HCl (1 н., 10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **44** (124 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=521$  (M-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>).

**T40**: К раствору соединения **44** (124 мг, 0,20 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (0,77 мл, 9,99 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили, медленно добавляя насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) при комнатной температуре. Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-90% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с добавлением 0,5% Et<sub>3</sub>N) с получением соединения **T40** (80 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=521$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,62 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,76 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,72 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,54 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,64 (тд, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,91-3,24 (м, 15H), 0,89 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T41**: К раствору соединения **T40** (65 мг, 0,12 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (20 мг, 0,12 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T41** (23 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,34 (дд, J=9,3, 6,8 Гц, 2H), 3,78 (к, J=7,7 Гц, 1H), 3,57 (к, J=8,6 Гц, 1H), 3,46 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,09 (д, J=14,4 Гц, 1H), 2,97 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,97 (тд, J=13,8, 4,6 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,02-1,85 (м, 13H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T42**: К раствору соединения **T40** (25 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли параформальдегид (2,2 мг, 0,072 ммоль) в атмосфере аргона. Закрывали реакционную колбу и нагревали смесь до 75 °C, и перемешивали при 75°C в

течение 48 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сначала частично очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексане) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T42** (1,98 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,74 (ддд,  $J=4,0, 10,0, 11,6$  Гц, 1H), 3,56 (дт,  $J=11,3, 4,4$  Гц, 1H), 3,15 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 2,78-2,90 (м, 2H), 2,49 (ддд,  $J=12,5, 9,7, 4,9$  Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,00-2,14 (м, 19H), 0,89 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,79 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**Соединение 45:** К раствору соединения **43b** (124 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (25,6 мг, 0,090) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа, затем добавляли пиридин (106 мкл, 1,31 ммоль) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 4,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **45** (87,5 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=607$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)

**T43:** К раствору соединения **45** (87,5 мг, 0,13 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (0,51 мл, 6,60 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили, медленно добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Экстрагировали смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-90% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с добавлением 0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) с получением соединения **T43** (67 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=563$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,14 (м, 2H), 2,85 (дд,  $J=6,2, 5,0$  Гц, 2H), 2,78 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,67 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,47 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,31 (дд,  $J=11,2, 2,8$  Гц, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,91 (тд,  $J=13,5, 4,3$  Гц, 1H), 1,65 (тд,  $J=13,1, 4,4$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05-1,85 (м, 13H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 46a:** К раствору соединения **18** (250 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при комнатной температуре добавляли N-Вос-N-метилэтилендиамин (468 мкл, 2,62 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем добавляли уксусную кислоту (150 мкл, 2,62 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 5 минут, затем по каплям добавляли цианоборгидрид натрия (164 мг, 2,62 ммоль) в виде раствора в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 16 часов, затем гасили

насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении. Экстрагировали остаток  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл) и  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-30% ацетона в гексане) с получением соединения **46a** (364 мг) в виде белого твердого вещества.  $m/z=636$  ( $M+1$ ).

**Соединение 47a:** К раствору соединения **46a** (364 мг,  $\leq 0,52$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26,2 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, затем осторожно гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Разделяли две фазы и экстрагировали водную фазу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **47a** (282 мг) в виде белого твердого вещества.  $m/z=536$  ( $M+1$ ).

**Соединение 48a:** К раствору соединения **47a** (282 мг, 0,52 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор фосгена (20% в толуоле, 418 мкл, 0,79 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (92 мкл, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **48a** (123 мг, выход 42% из соединения **18**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=562$  ( $M+1$ ).

**Соединение 49a:** К раствору соединения **48a** (123 мг, 0,22 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в  $\text{MeOH}$ , 0,125 мл, 0,55 ммоль). Перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 3,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили уксусной кислотой (5 капель). Полученную смесь концентрировали и разделяли остаток между водой (10 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **49a** (114 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=562$  ( $M+1$ ).

**T44:** К раствору соединения **49a** (114 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (27,8 мг, 0,097 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа и затем добавляли пиридин (66 мкл, 0,81 ммоль). Полученную смесь нагревали до  $55^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  еще 3 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли между  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с

использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T44** (28 мг, выход 25%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=560$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,44 (д,  $J=14,3$  Гц, 1H), 3,21-3,35 (м, 3H), 3,09 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,88 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,91 (тд,  $J=13,6$ , 4,6 Гц, 1H), 1,72-1,85 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,46 (с, 4H), 1,26 (с, 4H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,01-1,67 (м, 9H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 46b:** К раствору соединения **18** (300 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-Вос-этилендиамин (497 мкл, 3,14 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем добавляли уксусную кислоту (180 мкл, 3,14 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 5 минут, затем по каплям добавляли цианоборгидрид натрия (197 мг, 3,13 ммоль) в виде раствора в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 16 часов и затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении. Экстрагировали остаток EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-30% ацетона в гексанах) с получением соединения **46b** (440 мг) в виде белого твердого вещества.  $m/z=622$  (M+1).

**Соединение 47b:** К раствору соединения **46b** (440 мг,  $\leq 0,63$  ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (2,43 мл, 31,4 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили, медленно добавляя насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Разделяли две фазы и экстрагировали водную фазу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **47b** (320 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=522$  (M+1).

**Соединение 48b:** К раствору соединения **47b** (320 мг, 0,61 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор фосгена (20% в толуоле, 487 мкл, 0,92 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов и добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (107 мкл, 0,61 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 3 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения **48b** (48 мг, выход 14% из соединения **18**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=548$  (M+1).

**Соединение 49b:** К суспензии соединения **48b** (48 мг, 0,088 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 0,05 мл, 0,22 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение 2,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили уксусной кислотой (2 капли). Полученную смесь концентрировали и разделяли остаток между водой (10 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **49b** (40 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=548$  (M+1).

**T45:** К раствору соединения **49b** (40 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,035 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (24 мкл, 0,29 ммоль). Затем нагревали полученную смесь до 55°C и перемешивали при 55°C еще 3,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T45** (4 мг, выход 10%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=546$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,38-3,49 (м, 3H), 3,24 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,16 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,09 (д, J=14,4 Гц, 1H), 2,29 (дд, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,95 (тд, J=13,8, 4,8 Гц, 1H), 1,71-1,86 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,02-1,71 (м, 9H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 50:** К раствору соединения **18** (600 мг, 1,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли *трет*-бутилкарбазат (498 мг, 3,76 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали смесь до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли уксусную кислоту (290 мкл, 5,07 ммоль), затем медленно добавляли цианоборгидрид натрия (319 мг, 5,07 ммоль) в виде раствора в MeOH (10 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, затем при 60 °C в течение 26 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (2×20 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **50** (780 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.  $m/z=538$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

**Соединение 51:** К раствору соединения **50** (530 мг, ≤ 0,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 2,58 мл, 10,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 60°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением HCl соли соединения **51** (680 мг) в виде грязновато-белого полутвердого вещества.  $m/z=494$  (M+1).

**Соединение 52:** К раствору HCl соли соединения **51** (350 мг, ≤ 0,44 ммоль) в EtOH

(5 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли 1,1,3,3-тетраметоксипропан (72 мкл, 0,43 ммоль) и водный раствор HCl (12 М, 99 мкл, 1,18 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при 70 °С в течение 17 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **52** (131 мг, выход 56% из **50**) в виде желтого твердого вещества. m/z=530 (M+1).

**Соединение 53:** К суспензии соединения **52** (131 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 141 мкл, 0,62 ммоль). Перемешивали смесь при 55 °С в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между водой (10 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **53** (55 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. m/z=530 (M+1).

**T46:** К раствору соединения **53** (55 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0 °С добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (14 мг, 0,050 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль) при 0 °С. Перемешивали полученную смесь при 55 °С в течение 20 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры; и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T46** (21,6 мг, выход 39%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=528 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,25 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,38 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,97 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,07 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,10-2,25 (м, 2H), 1,93 (тд, J=13,8, 4,5 Гц, 1H), 1,77-1,87 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,00-1,69 (м, 9H), 0,87 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 54:** К раствору соединения **51** (174 мг, 0,35 ммоль) в муравьиной кислоте (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3,5-триазин (160 мг, 1,97 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **54** (83 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=531$  (M+1).

**Соединение 55:** К раствору соединения **54** (83 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли карбонат калия (65 мг, 0,47 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем при 45°C в течение 4 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении и разделяли остаток между EtOAc (10 мл) и водным раствором HCl (0,5 н., 10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением соединения **55** (44 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=531$  (M+1).

**T47:** К раствору соединения **55** (44 мг, 0,083 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11 мг, 0,040 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (2 мг, 0,007 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться еще на 1,5 часа. Затем добавляли пиридин (27 мкл, 0,33 ммоль) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 3,5 часа; охлаждали до комнатной температуры; и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T47** (27 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=529$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,37 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,97 (тд, J=14,0, 4,6 Гц, 1H), 1,78-1,88 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,99-1,71 (м, 9H), 0,88 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 56:** К суспензии соединения **54** (52 мг, 0,098 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 56 мкл, 0,24 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между водой (10 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **56** (8 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1).

**T48:** К раствору соединения **56** (8,5 мг, 0,016 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (2,1 мг, 0,0075 ммоль) в атмосфере аргона.

Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (5 мкл, 0,062 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 5 часов; охлаждали до комнатной температуры; и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T48** (2,5 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,41 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 3,85 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,43 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,73-2,03 (м, 5H), 1,58 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,94-1,64 (м, 9H), 0,82 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 58:** К раствору соединения **32** (чистота 91%, 39 мг, 0,074 ммоль, чистота 91%) в этаноле (3 мл) при 0°C добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (77 мкл, 0,44 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Добавляли раствор соединения **57** (33 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали на ротационном испарителе. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **58** (21 мг, выход 52%).  $m/z=545$  (M+1).

**Соединение 59:** К раствору соединения **58** (34 мг, 0,062 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26 мг, 0,19 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (10 мл) и 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **59** (22 мг, выход 65%).  $m/z=545$  (M+1).

**T49:** Соединение **59** (33 мг, 0,061 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8,7 мг, 0,030 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Использовали ДМФА (0,5 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (15 мкл, 0,18 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 8 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.

Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения **T49** (19 мг, выход 58%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=543$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,06 (с, 1H), 7,24 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,65 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 2,98 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (дд,  $J=11,4, 3,5$  Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,94 (тд,  $J=13,9, 4,5$  Гц, 1H), 1,78-1,87 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,00-1,69 (м, 9H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,72 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 61:** К раствору соединения **32** (чистота 86%, 60 мг, 0,11 ммоль) в этаноле (3 мл) при 0°C добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,65 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 10 минут. Добавляли раствор соединения **60** (45 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали на ротационном испарителе. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **61** (30 мг, выход 52%).  $m/z=531$  (M+1).

**Соединение 62:** К раствору соединения **61** (60 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (47 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (10 мл) и 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **62** (41 мг, выход 68%).  $m/z=531$  (M+1).

**T50:** Соединение **62** (41 мг, 0,077 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11 мг, 0,039 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Полученный раствор добавляли в реакцию смесь. Использовали ДМФА (0,5 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакцию смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (19 мкл, 0,23 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 7 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **T50** (32,8 мг, выход 80%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=529$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,06 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,76 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 4,10 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 2,99 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,14-2,28 (м, 2H), 1,95 (тд,  $J=14,1, 4,7$

Гц, 1H), 1,80-1,87 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,01-1,69 (м, 9H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 63:** К смеси параформальдегида (41 мг, 1,38 ммоль), карбоната аммония (64 мг, 0,66 ммоль) и дигидрата тримера глиоксаля (116 мг, 0,55 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли соединение **32** (чистота 88%, 100 мг, 0,18 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали на ротационном испарителе. Разделяли остаток между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Дважды очищали остаток колоночной хроматографией [силикагель, элюирование с использованием 0-10% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] с получением соединения **63** (83 мг, выход 85%). m/z=530 (M+1).

**Соединение 64:** К раствору соединения **63** (83 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **64** (83 мг, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=530 (M+1).

**T51:** Соединение **64** (83 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (22 мг, 0,078 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Использовали ДМФА (0,5 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (38 мкл, 0,47 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 8 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией [силикагель, элюирование с использованием 0-10% (1% Et<sub>3</sub>N в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах) с получением соединения **T51** (17 мг, выход 21%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=528 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,06 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,04 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,89 (д, J=14,3 Гц, 1H), 2,90 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,31 (дд, J=11,3, 2,3 Гц, 1H), 2,02 (тд, J=14,1, 4,5 Гц, 1H), 1,91 (тд, J=13,6, 4,4 Гц, 1H), 1,80-1,88 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,99-1,74 (м, 9H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 65:** К раствору соединения **32** (чистота 88%, 54 мг, 0,099 ммоль) в

ледяной уксусной кислоте (2 мл) при комнатной температуре добавляли триметилортоформиат (0,12 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут. Добавляли азид натрия (97 мг, 1,5 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 80 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (20 мл) и промывали реакционную смесь водой (20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **65** (37 мг, выход 70%). m/z=532 (M+1).

**Соединение 66:** Соединение **65** (37 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 32 мкл, 0,14 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при 55 °С в течение 1,5 часа и затем охлаждали до 0 °С. Обрабатывали смесь 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **66** (21 мг, выход 57%). m/z=532 (M+1).

**T52:** Соединение **66** (21 мг, 0,039 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (5,6 мг, 0,020 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Использовали ДМФА (0,5 мл) для промывания колбы и добавляли смывку в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Добавляли пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль). Нагревали смесь при 60 °С в течение 4 часов. После охлаждения до 0 °С разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **T52** (16,6 мг, выход 79%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=530 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,57 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,78 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,92 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,26 (ддд, J=11,3, 3,9, 1,7 Гц, 1H), 2,15 (тд, J=13,8, 4,6 Гц, 1H), 1,98 (тд, J=14,1, 4,6 Гц, 1H), 1,82-1,88 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,04-1,69 (м, 9H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 67:** К раствору соединения **50** (247 мг, 0,42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0 °С добавляли 3-хлорпропионилхлорид (79,4 мкл, 0,83 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Концентрировали реакционную смесь и разделяли остаток между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **67** (268 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=684$  (M+1).

**Соединение 68:** К раствору соединения **67** (268 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (271 мг, 1,96 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов и затем разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Промывали органический экстракт водой ( $2 \times 20$  мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **68** (172 мг, выход 68%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=648$  (M+1).

**Соединение 69a и 69b:** К суспензии соединения **68** (172 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 152 мкл, 0,66 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между насыщенным соевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси соединения **69a** и **69b** (всего 183 мг в соотношении приблизительно 6:1) в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=648$  (M+1) для **69a**, и  $m/z=606$  (M+1) для **69b**.

**Соединение 70 и T53:** К раствору соединения **69a** и **69b** (183 мг,  $\leq 0,26$  ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (36,4 мг, 0,127 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (86 мкл, 1,06 ммоль) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 4 часов; охлаждали до комнатной температуры; и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сначала очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **70** (86 мг, выход 50% из соединения **68**) в виде грязновато-белого твердого вещества и частично очищенного соединения **T53** (16 мг). Соединение **T53** снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-35% ацетона в гексанах) с получением соединения **T53** (9,3 мг, выход 6% из соединения **68**) в виде белого твердого вещества. Соединение **70**:  $m/z=646$  (M+1). Соединение **T53**:  $m/z=604$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,98-4,16 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,73 (д,  $J=15,1$  Гц, 1H), 2,99 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,48-2,66 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,90-2,02 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,88 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,98-1,85 (м, 13H), 0,68 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T54:** К раствору соединения **70** (86 мг, 0,13 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли трифторуксусную кислоту (0,31 мл, 4,0 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта. Полученный продукт снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах). Полученный продукт третий раз очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T54** (9,7 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=546$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,58 (д,  $J=14,5$  Гц, 1H), 3,37 (т,  $J=7,7$  Гц, 3H), 3,26 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,40-2,66 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,95-2,01 (м, 2H), 1,72-1,88 (м, 5H), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,99-1,59 (м, 8H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,67 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 71:** К раствору соединения **18** (300 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (8 мл) при комнатной температуре добавляли азетидин (212 мкл, 3,14 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли уксусную кислоту (180 мкл, 3,14 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 1 час и затем по каплям добавляли цианоборгидрид натрия (197 мг, 3,14 ммоль) в виде раствора в MeOH (8 мл). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре еще 16 часов, затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении. Экстрагировали остаток EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% MeOH в EtOAc) с получением соединения **71** (145 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=519$  (M+1).

**Соединение 72:** К суспензии соединения **71** (145 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 0,16 мл, 0,70 ммоль). Перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили уксусной кислотой (5 капель). Полученную смесь концентрировали и разделяли остаток между водой (10 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **72** (35 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=519$  (M+1).

**T55 и T56:** К раствору соединения **72** (35 мг, 0,067 ммоль) в толуоле (4 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (15,1 мг, 0,067 ммоль). Перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу

экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сначала очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах, содержащих 0,5% Et<sub>3</sub>N), затем снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, содержащем 0,5% Et<sub>3</sub>N) и, наконец, очищали колоночной хроматографией (колонокка Redi Sep Amine, элюирование с использованием 0-100% ацетона в гексанах, затем 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **T55** (4,3 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества и **T56** (2,5 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. **T55**: m/z=517 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,14-3,34 (м, 4H), 2,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,45 (д, J=13,4 Гц, 1H), 2,23-2,35 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,04-1,90 (м, 15H), 0,87 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,68 (д, J=6,6 Гц, 3H). **T56**: m/z=533 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,20 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,12-3,40 (м, 4H), 2,80 (с, 1H), 2,46 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,22-2,38 (м, 2H), 1,98-2,10 (м, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,12-1,92 (м, 14H), 0,87 (д, J=6,1, 3H), 0,69 (д, J=6,5 Гц, 3H).

**Соединение 73**: К раствору гидрохлорида метоксиамина (44 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли Et<sub>3</sub>N (73 мкл, 0,52 ммоль). В колбе растворяли соединение **18** (50 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Для промывания колбы использовали ТГФ (1 мл) и добавляли в реакционную смесь. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем разбавляли EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **73** (62 мг, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=507 (M+1).

**Соединение 74**: К раствору соединения **73** (100 мг, 0,197 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82 мг, 0,59 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (10 мл) и 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **74** (109 мг, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=507 (M+1).

**T57**: Соединение **74** (109 мг, 0,215 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (1 мл). Полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Для промывания колбы использовали ДМФА (1 мл) и добавляли в реакционную смесь.

Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (52 мкл, 0,65 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (2 × 10 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T57** (66 мг, выход 61%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=505 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,04 (с, 1H), 7,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J=11,5, 3,8, 1,6 Гц, 1H), 2,14 (тд, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,72-1,84 (м, 4H), 1,64 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,08-1,61 (м, 8H), 0,91 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 75:** В высушенную в пламени круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере азота добавляли урсоловую кислоту **1** (250,0 г, 0,548 моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (151,0 г, 1,096 моль) и ДМФА (1,2 л). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли иодметан (51,3 мл, 0,822 моль). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов; выливали в воду (2 л); и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием; и промывали водой (200 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения **75** (270,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Соединение 76:** Раствор неочищенного соединения **75** (270,0 г, ≤ 0,548 моль) в Ac<sub>2</sub>O (1,5 л, 15,9 моль) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. К горячей реакционной смеси добавляли AcOH (600 мл) и воду (900 мл) и затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием; и промывали водой (500 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Влажный осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения **76** (260,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Соединение 77:** Водный раствор пероксида водорода (620 мл, 30% мас., 6,03 моль) добавляли к муравьиной кислоте (3 л) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор добавляли к раствору соединения **76** (260,0 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 л) при перемешивании при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов и затем охлаждали до 10 °C. Гасили реакцию 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (3 л). Отделяли водную фазу; и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (3 × 1 л); сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **75** (170,0 г, выход: 59% из соединения **1**) в виде белого твердого вещества. m/z=529 (M+1).

**Соединение 78:** К раствору соединения **77** (30,0 г, 56,7 ммоль) в ацетонитриле (600

мл) добавляли трибромид пиридиния (24,4 г, 76,6 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 часов; охлаждали до комнатной температуры; и гасили 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мл). Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **78** (30 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=527 (M+1).

**Соединение 79:** К раствору неочищенного соединения **78** (30 г, ≤ 56,7 ммоль) в MeOH (400 л) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,6 г, 294,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли растворитель и разделяли остаток между EtOAc (200 мл) и водой (300 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **79** (26,0 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=485 (M+1).

**Соединение 80:** В высушенную в пламени круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере азота добавляли соединение **79** (26,0 г, 53,6 ммоль), ДМСО (150 мл) и EtOAc (150 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% мас. в EtOAc, 68,2 г, 0,107 моль) и триэтиламин (14,6 мл, 0,107 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **80** (21 г, выход 76% из соединения **78**) в виде белого твердого вещества. m/z=483 (M+1).

**Соединение 81:** Соединение **80** (50 г, 103,6 ммоль) и NaOAc (21,2 г, 258 ммоль) взвешивали в 3-горлой круглодонной колбе. Полученную смесь смешивали с диметилацетамидом (300 мл). Добавляли LiBr (81,0 г, 932 ммоль). Нагревали смесь на масляной бане (предварительно нагретой до 150 °C), пропуская через реакционную газообразный азот для удаления образовавшегося MeBr, в течение 16 часов. Охлаждали смесь на водяной бане при комнатной температуре. Добавляли водный раствор HCl (1 M, 1,5 л). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество промывали водой (150 мл). Влажный осадок на фильтре растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл). Промывали смесь водой (2 × 500 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **81** (36 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. m/z=469 (M+1).

**Соединение 82:** Соединение **81** (20 г, 43 ммоль) смешивали с этилформиатом (100 мл, 1,24 моль). Охлаждали смесь до 0 °С. Добавляли метоксид натрия (5 М раствор в MeOH, 128 мл, 0,64 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли HCl (6 М водный раствор, ~79 мл, 0,47 моль) для доведения значения pH до 1-2. Добавляли EtOH (400 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (4,4 г, 63 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 55 °С в течение 3 часов. Удаляли EtOH. Разделяли остаток между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 л) и водой (1 л). Отделяли водную фазу и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **82** (19 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. m/z=494 (M+1).

**Соединение 83:** К раствору соединения **82** (11 г, 22,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,8 г, 66,9 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли дифенилфосфорилазид (9,2 г, 33,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли смесь EtOAc (300 мл) и промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **83**.

Соединение **83** растворяли в толуоле (100 мл) и нагревали при 80 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного соединения **84** в виде белого твердого вещества.

Соединение **84** растворяли в ацетонитриле (100 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли концентрированную HCl (12 н. водный раствор, 41 мл, 0,49 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием; промывали ацетонитрилом (20 мл); и сушили под вакуумом с получением HCl соли соединения **85** (8 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. m/z=465 (M+1).

**Соединение 86:** К раствору HCl соли соединения **85** (210 мг, 0,42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,63 мл, 4,52 ммоль) при комнатной температуре. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С и добавляли 4-хлорбутирилхлорид (0,15 мл, 1,36 ммоль). Проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разбавляли EtOAc (20 мл) и водным раствором HCl (1 М, 20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **86** (210 мг, выход 82%). m/z=569 (M+1).

**Соединение 87:** К раствору соединения **86** (65 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле (14 мг, 0,34 ммоль)) при 0 °С.

Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °С. Гасили реакцию водным раствором HCl (1 M, 10 мл). Затем добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Объединяли остаток с еще одной партией, синтезированной из соединения **86** (156 мг, 0,27 ммоль) таким же способом, и очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **87** (112 мг, выход 54%). m/z=533 (M+1).

**T58:** Соединение **87** (112 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (30 мг, 0,105 ммоль). Перемешивали смесь при 0°С в течение 1 часа. Добавляли пиридин (51 мкл, 0,63 ммоль). Нагревали смесь при 60°С в течение 4 часов. После охлаждения до 0°С разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Дважды очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова повторно очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T58** (13 мг, выход 9%) в виде грязновато-белого твердого вещества. m/z=531 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,27-3,42 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,65 (шс, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,26-2,38 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,05-2,02 (м, 16H), 0,90 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,74 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 88:** К раствору HCl соли соединения **85** (210 мг, 0,42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,25 мл, 1,81 ммоль) при комнатной температуре. Охлаждали реакционную смесь до 0°С и добавляли 2-хлорэтилхлорформиат (0,14 мл, 1,36 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **88** (120 мг, выход 46%). m/z=571 (M+1).

**Соединение 89:** К раствору соединения **88** (120 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°С добавляли *трет*-бутоксид калия (28 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой (2 × 10 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили

с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения **89** (112 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=535$  ( $M+1$ ).

**Соединение 90:** К раствору соединения **89** (112 мг, 0,21 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (116 мг, 0,84 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 20$  мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **90** (54 мг, выход 48% из соединения **88**).  $m/z=535$  ( $M+1$ ).

**T59:** Соединение **90** (54 мг, 0,10 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (14 мг, 0,050 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли пиридин (24 мкл, 0,30 ммоль). Нагревали смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали водой ( $2 \times 10$  мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T59** (39 мг, выход 72%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=533$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,04 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,06 (к,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,61 (к,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,36 (т,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,37 (шс, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,02-2,01 (м, 15H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,72 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 91:** К раствору  $\text{HCl}$  соли соединения **85** (220 мг, 0,44 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (242 мкл, 1,39 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут, затем по каплям добавляли соединение **60** (260 мг, 0,92 ммоль) в виде раствора в  $\text{MeCN}$  (3 мл) и  $\text{EtOH}$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 5 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **91** (163 мг, выход 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $m/z=517$  ( $M+1$ ).

**Соединение 92:** К суспензии соединения **91** (163 мг, 0,32 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (131 мг, 0,95 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водным раствором  $\text{HCl}$  (0,2 н., 10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении

с получением соединения **92** (158 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=517$  (M+1).

**T60:** К раствору соединения **92** (158 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (3 мл) и хлороформе (2 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (69,4 мг, 0,31 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 45 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **T60** (105 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=515$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,40 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,16 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,36 (тд,  $J=13,9, 4,8$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,53-1,79 (м, 7H), 1,38 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,02-1,45 (м, 4H), 0,90 (д,  $J=5,7$  Гц, 3H), 0,79 (с, 3H), 0,72 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 93:** К раствору соединения **85** (170 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (4 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли триметилортоформиат (370 мкл, 3,4 ммоль) и азид натрия (298 мг, 4,58 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь между  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **93** (73 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=518$  (M+1).

**Соединение 94:** К раствору соединения **93** (73 мг, 0,14 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (58 мг, 0,42 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов, затем при 55°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разделяли остаток между  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **94** (65 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=448$  (M- $\text{CHN}_4$ ).

**T61:** К раствору соединения **94** (65 мг, 0,12 ммоль) в хлороформе (3 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (28 мг, 0,12 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором

$\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T61** (40 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=446$  ( $\text{M}-\text{CHN}_4$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,37 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,30 (дд,  $J=11,2, 3,6$  Гц, 1H), 2,46-2,54 (м, 2H), 2,22 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,02 (дт,  $J=13,1, 3,1$  Гц, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,67-1,85 (м, 7H), 1,46 (с, 3H), 1,24-1,52 (м, 4H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 0,98 (д,  $J=5,9$  Гц, 3H), 0,87 (с, 3H), 0,80 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**Соединение 95:** К раствору параформальдегида (183 мг, 6,09 ммоль), карбоната аммония (292 мг, 3,04 ммоль) и дигидрата тримера глиоксаля (548 мг, 2,61 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (7 мл) при комнатной температуре добавляли соединение **85** (202 мг, 0,44 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **95** (94 мг, выход 42%) в виде желтого полутвердого вещества.  $m/z=516$  ( $\text{M}+1$ ).

**Соединение 96:** К раствору соединения **95** (94 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (76 мг, 0,55 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением соединения **96** (32 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=516$  ( $\text{M}+1$ ).

**T62:** К раствору соединения **96** (32 мг, 0,062 ммоль) в хлороформе (3 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (18 мг, 0,062 ммоль). Перемешивали смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 45 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сначала очищали остаток колоночной хроматографией (колонокка Redi Sep Amine, элюирование с использованием 0-100% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-80% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , содержащем 0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) с получением соединения **T62** (14 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=514$  ( $\text{M}+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

$\text{CDCl}_3$ ) 8,05 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,05 (д,  $J=11,3$  Гц, 1H), 2,73 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,57-1,91 (м, 9H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,14-1,49 (м, 4H), 0,96 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,83 (д,  $J=6,7$  Гц, 4H).

**Соединение 97:** К раствору HCl соли соединения **85** (400 мг, 0,80 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли *трет*-бутил-3-(трихлорметил)-1,2-оксазирин-2-карбоксилат (230 мг, 0,88 ммоль). Перемешивали смесь при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 5 часов, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% элюирование с использованием ацетона в гексанах) с получением соединения **97** (92 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=580$  (M+1).

**Соединение 98:** К раствору соединения **97** (92 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,60 мл, 2,4 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, затем при  $55^\circ\text{C}$  в течение 40 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением HCl соли соединения **98** (100 мг) в виде темно-зеленого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Соединение 99:** К раствору HCl соли соединения **98** (100 мг,  $\leq 0,16$  ммоль) в EtOH (1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли 1,1,3,3-тетраметоксипропан (29 мкл, 0,18 ммоль) и водный раствор HCl (12 н., 40 мкл, 0,48 ммоль). Перемешивали полученную смесь при  $70^\circ\text{C}$  в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **99** (41 мг, выход 49% из **97**) в виде коричнево-желтого полутвердого вещества.  $m/z=516$  (M+1).

**Соединение 100:** К раствору соединения **99** (41 мг, 0,079 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (33 мг, 0,24 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением соединения **100** (15 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=516$  (M+1).

**T63 и T64:** К раствору соединения **100** (14 мг, 0,027 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,7 мг, 0,013 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем добавляли пиридин (9 мкл, 0,11 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 4 часов, затем при  $40^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере аргона. Охлаждали реакционную смесь до комнатной

температуры и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T63** (2,6 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества и соединения **T64** (2,8 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. **T63**: m/z=592/594 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,01 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,22 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,21-2,42 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,14-1,94 (м, 13H), 0,95 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,84 (д, J=6,6 Гц, 3H), **T64**: m/z=514 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,02 (с, 1H), 7,62 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=2,4, 1,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,26 (дд, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 2,71 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,31-2,38 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,10-1,98 (м, 13H), 0,96 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,85 (с, 3H), 0,84 (д, J=5,4 Гц, 3H).

**Соединение 101**: К раствору HCl соли соединения **85** (150 мг, 0,30 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли ТЭА (92 мкл, 0,66 ммоль) и этилизоцианат (35 мкл, 0,45 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **101** (140 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. m/z=536 (M+1).

**Соединение 102**: К раствору соединения **101** (140 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (108 мг, 0,78 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между EtOAc (10 мл) и водным раствором HCl (0,2 н., 10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-65% ацетона в гексанах) с получением соединения **102** (53 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. m/z=536 (M+1).

**T65**: К раствору соединения **102** (53 мг, 0,099 ммоль) в толуоле (2 мл) и хлороформе (2 мл) при комнатной температуре добавляли DDQ (57 мг, 0,099 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 45 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сначала очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), затем снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T65** (9,9 мг, выход 19%) в виде белого твердого

вещества.  $m/z=534$  (M+1); 8,08 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,71 (шс, 1H), 4,50 (шс, 1H), 3,28 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,17 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,06-1,94 (м, 13H), 0,90 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,5 Гц, 3H).

**Соединение 103:** К раствору соединения **84** (167 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 389 мкл, 1,70 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов, затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь и разделяли остаток между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **103** (318 мг) в виде бесцветного полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=523$  (M+1).

**Соединение 104:** К раствору соединения **103** (318 мг, ≤ 0,34 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (141 мг, 1,02 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (70 мг, 0,50 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 4 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексане) с получением соединения **104** (115 мг, выход 65% из соединения **29**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=523$  (M+1).

**T66:** К раствору соединения **104** (115 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (30 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа, затем добавляли пиридин (71 мкл, 0,88 ммоль) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 3,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T66** (100 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=446$  (M-CH<sub>3</sub>OC(=O)NH); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,05 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,43 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,06-2,25 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,68-1,86 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,27 (м, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,10-1,61 (м, 6H), 0,90 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,74 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T67:** К раствору соединения **9** (196,3 мг, 0,40 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{XeF}_2$  (81 мг, 0,48 ммоль) во флаконе из ПТФЭ. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем переносили в делительную воронку с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-25% ацетона в гексанах) с получением соединения **T67** (20,6 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества и соединения **105** (70 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. **T67:**  $m/z=466$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,23 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,02-2,12 (м, 15H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,75 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H). Соединение **105:**  $m/z=490$  ( $M+1$ ).

**Соединение 106:** Соединение **18** (222 мг, 0,465 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2,3 мл). Последовательно добавляли  $\text{NaOAc}$  (76 мг, 0,93 ммоль) и перуксусную кислоту (39% мас. в уксусной кислоте, 158 мкл, 0,929 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 10% водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирали фильтрованием; и промывали водой (30 мл). Влажный осадок на фильтре растворяли в  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Промывали смесь водой (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением частично очищенного соединения **106** (180 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=448$  ( $M-\text{OCHO}$ ).

**Соединение 107:** К смеси частично очищенного соединения **106** (178 мг,  $< 0,361$  ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3,6 мл) добавляли раствор метоксида натрия (25% мас. в  $\text{MeOH}$ , 165 мкл, 0,721 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры обрабатывали смесь 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (15 мл) и водой (15 мл); и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирали фильтрованием; и промывали водой (30 мл). Влажный осадок на фильтре растворяли в  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Промывали смесь водой (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **107** (116 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=448$  ( $M-\text{OH}$ ).

**T68:** Соединение **107** (116 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ДМФА (0,7 мл). Охлаждали смесь до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (36 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (0,6 мл). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Добавляли пиридин (81

мкл, 1,00 ммоль). Перемешивали смесь при 55 °С в течение 5-6 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (30 мл); и последовательно промывали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15 мл), 1 н. водным раствором HCl (15 мл) и водой (15 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T68** (91 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. m/z=446 (M-OH); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,07 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,56 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,92-2,12 (м, 2H), 1,71-1,89 (м, 5H), 1,51 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,98-1,67 (м, 8H), 0,89 (д, J=5,6 Гц, 3H), 0,74 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 10:** К раствору соединения **9** (100 мг, 0,203 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при 0 °С в атмосфере азота последовательно добавляли оксалилхлорид (53 мкл, 0,61 ммоль) и ДМФА (1 капля). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали. Растворяли остаток в толуоле (2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **10** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Соединение 108:** Соединение **10** (весь объем из последней стадии, ≤ 0,203 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Добавляли суспензию ацетилгидразида (25 мг, 0,30 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество ацетилгидразида (50 мг, 0,60 ммоль) в виде твердого вещества. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Разбавляли смесь EtOAc (40 мл) и промывали водой (3 × 15 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл), который промывали водой (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **108** (35 мг, выход 31% из соединения **9**) в виде белого твердого вещества. m/z=548 (M+1).

**T69:** Раствор соединения **108** (35 мг, 0,064 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником, удаляя воду с помощью насадки Дина-Старка, в течение 1,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (30 мл); и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T69** (27 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. m/z=530 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,02 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,00 (дд, J=11,3, 3,0 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,19-2,35 (м, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,91 (тд, J=13,2, 4,5 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,18-1,82 (м, 11H), 1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,96 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,79 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T70:** К раствору соединения **10** (63 мг, 0,125 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли азетидин (17 мкл, 0,25 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа; и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь водой ( $3 \times 10$  мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T70** (19 мг, выход 29%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=531$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,31-4,72 (м, 2H), 3,80-4,20 (м, 2H), 2,84 (дд,  $J=10,9$ , 3,5 Гц, 1H), 2,67 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 2,24 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,09-2,00 (м, 15H), 0,91 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T71:** К раствору соединения **10** (63 мг, 0,125 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли пирролидин (21 мкл, 0,26 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут; и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь водой ( $3 \times 10$  мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T71** (56 мг, выход 82%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=545$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,85 (шс, 1H), 3,55 (шс, 3H), 3,21 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,10-2,11 (м, 19H), 0,93 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,76 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**T72:** К смеси соединения **10** (32 мг, 0,063 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (26 мкл, 0,19 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (8,7 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов; и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь водой ( $3 \times 10$  мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-85% ацетона в гексанах) с получением соединения **T72** (17 мг, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=507$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (шс, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,09 (шс, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,64-2,74 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 1,69-1,92 (м, 8H), 1,49 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,15-1,63 (м, 6H), 1,13 (с, 3H), 0,92 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T73:** К смеси соединения **10** (32 мг, 0,063 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота последовательно добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (26 мкл, 0,19 ммоль) и гидрохлорид метоксиamina (10 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов; и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь водой ( $3 \times 10$  мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T73** (19 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=521$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  11,17 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 2,63 (д,

$J=3,6$  Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01-1,99 (м, 15 H), 0,85 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,65 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**Соединение 109:** К раствору соединения **85** (100 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (36 мкл, 0,26 ммоль) и метилакрилат (78 мкл, 0,86 ммоль) при комнатной температуре. Нагревали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество Et<sub>3</sub>N (36 мкл, 0,26 ммоль) и метилакрilата (78 мкл, 0,86 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C еще 3 дня. Концентрировали смесь на ротационном испарителе. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **109** (93 мг, выход 78%).  $m/z=551$  (M+1).

**Соединение 110:** К соединению **109** (93 мг, 0,17 ммоль) добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль)) и 3 капли воды при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли MeCN (1 мл) и HCl (6 M водный раствор, 1 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество HCl (6 M водный раствор, 2 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Соединение **109** было полностью израсходовано. Охлаждали реакционную смесь до 0 °C. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 мл) для доведения значения pH до 6-7. Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **110** (91 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=537$  (M+1).

**Соединение 111:** К раствору соединения **110** (91 мг, 0,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (71 мкл, 0,51 ммоль) и оксихлорид фосфора (24 мкл, 0,25 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем разбавляли EtOAc (20 мл) и гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **111** (75 мг, выход 85%).  $m/z=519$  (M+1).

**Соединение 112:** К раствору соединения **111** (75 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 мг, 0,43 ммоль) при комнатной температуре. Проводили реакцию при

комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (20 мл) и 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл). Отделяли органический экстракт и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 20$  мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **112** (37 мг, 49%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=519$  ( $M+1$ ).

**T74:** Соединение **112** (35 мг, 0,067 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (10 мг, 0,034 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли пиридин (16 мкл, 0,2 ммоль). Нагревали смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 9 часов. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T74** (11 мг, выход 32%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=517$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,04 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,94-2,07 (м, 2H), 1,69-1,85 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,08-1,63 (м, 6H), 0,90 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 113:** Объединяли HCl соль соединения **32** (150 мг, 0,313 ммоль) и янтарный ангидрид (47 мг, 0,47 ммоль) и растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл). Добавляли DMAP (17 мг, 0,14 ммоль). Нагревали реакционную смесь в микроволновом синтезаторе Biotage при  $150^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **113** (74 мг, выход 42%).  $m/z=561$  ( $M+1$ ).

**Соединение 114:** К раствору соединения **113** (74 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (73 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (20 мл) и добавляли 10% водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 20$  мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **114** (13 мг, выход 18%).  $m/z=561$  ( $M+1$ ).

**T75:** Соединение **114** (13 мг, 0,023 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали

до 0 °С в атмосфере азота. Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,3 мг, 0,012 ммоль). Перемешивали смесь при 0°С в течение 1 часа. Добавляли пиридин (5,6 мкл, 0,070 ммоль). Нагревали смесь при 60°С в течение 9 часов. После охлаждения до 0°С разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T75** (12 мг, выход 93%) в виде грязновато-белого твердого вещества.  $m/z=559$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,63 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,51 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,36 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,80-2,66 (м, 4H), 2,21-2,10 (м, 2H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00-1,65 (м, 9H), 0,84 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,68 (д, J=6,7 Гц, 3H).

**Соединение 115:** К смеси соединения **75** (110 г, 0,234 моль) в MeCN (1,1 л) добавляли *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (93 г, 0,35 моль) и 2,6-лутидин (63 г, 0,59 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением соединения **115** (108 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,24 (т, J=3,7 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,18 (дд, J=11,3, 4,6 Гц, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,00 (тд, J=13,3, 4,5 Гц, 1H), 1,93-1,87 (м, 2H), 1,77 (тд, J=13,6, 4,7 Гц, 1H), 1,70-1,63 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H), 1,52-1,42 (м, 4H), 1,38-1,25 (м, 4H), 1,07 (с, 3H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,95 (с, 3H), 0,94-0,92 (м, 1H), 0,91 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,86 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,74 (с, 3H), 0,74 (с, 3H), 0,72-0,67 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 116:** К раствору соединения **115** (30,0 г, 51,3 ммоль) в ТГФ (300 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1 М в гексанах, 257 мл, 257 ммоль) при 0°С в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С. Осторожно добавляли воду (200 мл). Затем добавляли EtOAc (400 мл) и 10% водный раствор сегнетовой соли (400 мл). Перемешивали смесь до разделения слоев. Промывали органический экстракт водой (2×500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл); сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **116** (31,0 г, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,14 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3,53 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,22-3,16 (м, 2H), 1,98-1,87 (м, 3H), 1,78 (тд, J=13,7, 4,7 Гц, 1H), 1,67-1,41 (м, 9H), 1,41-1,29 (м, 3H), 1,29-1,14 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 1,05-0,99 (м, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,97-0,95 (м, 1H), 0,94 (с, 3H), 0,94-0,86 (м, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,89 (м, 9H), 0,81 (д, J=5,6 Гц, 3H), 0,75 (с, 3H), 0,74-0,67 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 117:** К смеси соединения **116** (93 г, 167 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (900 мл) добавляли NMO (42,97 г, 366,8 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (186 г). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли ТРАР (5,86

г, 16,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали смесь через слой целита. Промывали фильтрат 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (300 мл). Промывали органический экстракт водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **117** (61 г, выход 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,33 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,31 (т,  $J=3,8$  Гц, 1H), 3,18 (дд,  $J=11,1, 4,6$  Гц, 1H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,81 (тд,  $J=13,8, 5,0$  Гц, 1H), 1,69-1,51 (м, 6H), 1,50-1,34 (м, 5H), 1,33-1,25 (м, 4H), 1,09 (с, 3H), 1,08-1,02 (м, 1H), 1,01-0,97 (м, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,87 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H), 0,76 (с, 3H), 0,72 (с, 3H), 0,71-0,66 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 118:** Триэтилфосфоацетат (121,2 г, 540,6 ммоль) добавляли к смеси трет-бутоксид калия (60,6 г, 540,1 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0°С в течение 15 минут и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли раствор соединения **117** (20 г, 36 ммоль) в ТГФ (100 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем гасили водой (200 мл). Экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Объединяли остаток с неочищенным продуктом, полученным из соединения **117** (20 г, 36 ммоль) таким же способом, и очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **118** (40 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,91 (д,  $J=16,3$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J=16,3$  Гц, 1H), 5,22 (т,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,16 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,18 (дд,  $J=11,2, 4,6$  Гц, 1H), 2,16 (тд,  $J=13,6, 4,4$  Гц, 1H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,66-1,56 (м, 3H), 1,54-1,30 (м, 9H), 1,29-1,18 (м, 5H), 1,07 (с, 3H), 1,02-0,87 (м, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,84 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,82 (с, 3H), 0,74 (с, 3H), 0,72-0,65 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 119:** Смесь соединения **118** (10 г, 16 ммоль), 10% палладия на углероде (1 г) в  $\text{MeOH}$  (200 мл) перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли катализатор фильтрованием. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного соединения **119** (10 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,13 (т,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,09 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,19 (дд,  $J=11,2, 4,6$  Гц, 1H), 2,29-2,05 (м, 2H), 2,00-1,84 (м, 4H), 1,73 (тт,  $J=12,8, 6,7$  Гц, 1H), 1,67-1,29 (м, 13H), 1,29-1,14 (м, 6H), 1,08 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,99-0,95 (м, 2H), 0,94 (с, 3H), 0,93-0,86 (м, 4H), 0,91 (д,  $J=2,9$  Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,80 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,75 (с, 3H), 0,74-0,67 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 120:** Соединение **119** (39 г, 62 ммоль) добавляли к раствору ТВАФ (1 М в ТГФ, 622 мл, 622 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем концентрировали. Разделяли остаток

между EtOAc (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **120** (33 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,13 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,17-4,10 (м, 2H), 3,22 (дд, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 2,26-2,05 (м, 2H), 2,01-1,82 (м, 4H), 1,80-1,48 (м, 8H), 1,47-1,29 (м, 6H), 1,28-1,14 (м, 6H), 1,09 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,99-0,96 (м, 2H), 0,94 (с, 3H), 0,92 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,80 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,79 (с, 3H), 0,76-0,70 (м, 1H).

**Соединение 121:** К раствору соединения **120** (33 г, < 62 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (54,6 г, 128,7 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (600 мл). Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2,0 л); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения **121** (22 г, выход 69% из соединения **119**) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,09 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 2H), 2,48 (ддд, J=15,8, 11,0, 7,3 Гц, 1H), 2,31 (ддд, J=16,0, 6,9, 3,7 Гц, 1H), 2,19-1,99 (м, 2H), 1,96-1,76 (м, 5H), 1,69 (тд, J=13,7, 13,2, 4,5 Гц, 1H), 1,60-1,45 (м, 2H), 1,44-1,22 (м, 10H), 1,22-1,08 (м, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,01(с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96-0,88 (м, 3H), 0,86 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,84-0,77 (м, 2H), 0,73 (д, J=5,8 Гц, 3H).

**Соединение 122:** К смеси соединения **121** (22,0 г, 43,1 ммоль) в этилформиате (103 мл, 1,27 моль) при 0 °С добавляли метоксид натрия (5 М раствор в MeOH, 130 мл, 0,65 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли HCl (6 н. водный раствор, около 108 мл, 0,65 ммоль) для доведения значения pH до 1-2. Добавляли EtOH (400 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (4,5 г, 65,0 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 55 °С в течение 3 часов. Концентрировали смесь. Разделяли остаток между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 л) и водой (200 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-10% EtOAc в гексанах) с получением соединения **122** (19,5 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Соединение **122** представляет собой смесь метилового и этилового эфиров. m/z=522, 536 (M+1).

**Соединение 123:** Раствор соединения **122** (2,0 г, 3,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) охлаждали до -78 °С. Через реакционную смесь пропускали газообразный озон до полного расходования соединения **122** (около 15 минут). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли диметилсульфид (1,86 г, 30 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и затем

концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (силикагель, элюирование с использованием 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения **123** (1,3 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. Соединение **123** представляет собой смесь метилового и этилового эфиров.  $m/z=538, 552$  (M+1).

**Соединение 124:** К раствору соединения **123** (9,0 г, 16,3 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (90 мл) добавляли трибромид пиридиния (6,8 г, 21,3 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 часов; охлаждали до комнатной температуры; и гасили 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл). Экстрагировали смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **124** (6 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. Соединение **124** представляет собой смесь метилового и этилового эфиров.  $m/z=536, 550$  (M+1).

**Соединение 125 и 126:** К суспензии соединения **124** (300 мг, 0,55 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 624 мкл, 2,73 ммоль). Перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Разделяли остаток между водным раствором HCl (1 н., 10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $2 \times 10$  мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси соединения **125** и **126** (всего 295 мг в соотношении приблизительно 6:1) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **125**:  $m/z=536$  (M+1); соединение **126**:  $m/z=522$  (M+1).

**T76 и T77:** К раствору соединения **125** и **126** (295 мг,  $\leq 0,55$  ммоль) в ДМФА (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (76 мг, 0,27 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (178 мкл, 2,3 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 4,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T76** (60 мг, выход 20% из соединения **124**) в виде белого твердого вещества, и соединения **T77** (155 мг, выход 53% из соединения **124**) в виде белого твердого вещества. **T76**:  $m/z=534$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,81 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,26 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,96 (тд,  $J=13,7, 4,3$  Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,94-1,88 (м, 16H), 0,85 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,66

(д,  $J=6,6$  Гц, 3H). **T77**:  $m/z=520$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,84 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 2,32 (т,  $J=8,2$  Гц, 2H), 2,15 (дд,  $J=9,6$  Гц, 1H), 1,99 (тд,  $J=13,7$ , 3,6 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,98-1,92 (м, 16H), 0,88 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**T77**: К раствору соединения **T76** (60 мг, 0,11 ммоль) в MeCN (2 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (2 н., 0,11 мл, 0,22 ммоль). Перемешивали смесь при 65°C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором (10 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексане) с получением частично очищенного соединения **T77** (40 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=520$  (M+1).

Соединение **T78**: К раствору соединения **T77** (40 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 48 мкл, 0,096 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (32 мкл, 0,23 ммоль) и NATU (59 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным соевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах, затем 0-60% ацетона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **T78** (27,5 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,81 (шс, 1H), 2,82 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=4,7$  Гц, 3H), 1,72-2,24 (м, 10H), 1,51 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,97-1,67 (м, 10H), 0,87 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,65 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

**T79**: К раствору частично очищенного соединения **T77** (40 мг, < 0,077 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли этиламин (2 М в ТГФ, 48 мкл, 0,096 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (32 мкл, 0,23 ммоль) и NATU (59 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным соевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T79** (9,3 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=547$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,51 (шс, 1H), 3,26 (м, 2H), 2,83 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,99-2,19 (м, 23H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 4H), 0,68 (д,  $J=6,6$  Гц, 4H).

**T80:** К раствору соединения **T77** (37,5 мг, 0,072 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли азетидин (4,9 мкл, 0,072 ммоль), Et<sub>3</sub>N (30 мкл, 0,22 ммоль) и НАТУ (55 мг, 0,14 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным соевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T80** (21,6 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. m/z=559 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,15 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,99 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,14 (дд, J=2,8, 10,8 Гц, 1H), 1,73-2,06 (м, 9H), 1,50 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,98-1,61 (м, 10H), 0,89 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T81:** К раствору соединения **T77** (39 мг, 0,075 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли циклопропиламин (6,5 мкл, 0,094 ммоль), Et<sub>3</sub>N (31 мкл, 0,23 ммоль) и НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным соевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% ацетона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T81** (23 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. m/z=559 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 2,79 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,95-2,20 (м, 20H), 0,85 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,72 (м, 2H), 0,64 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,44 (м, 2H).

**Соединение 127:** Раствор соединения **18** (500 мг, 1,05 ммоль), гидрохлорида гидросиламина (95 мг, 1,36 ммоль) и NaOAc (155 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (1,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь и перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (2×20 мл). Разделяли остаток между EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **127** (530 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=493 (M+1).

**Соединение 128 и 129:** К раствору соединения **127** (530 мг, ≤ 1,05 ммоль) в MeCN (5 мл) при -10°C добавляли водный раствор HCl (12 н., 17,5 мкл, 0,21 ммоль). Затем по каплям добавляли NCS (140 мг, 1,05 ммоль) в виде раствора в MeCN (5 мл) при -10 °C. Перемешивали полученную смесь при -10°C в течение 45 минут, затем добавляли аммиак

(29% мас. в воде, 0,7 мл, 10,5 ммоль) при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл) и промывали объединенные органические экстракты водой ( $2 \times 5$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением соединения **128** (45 мг, выход 8,5% из соединения **18**) в виде белого твердого вещества и соединения **129** (293 мг, выход 57% из соединения **18**) в виде белого твердого вещества. Соединение **128**:  $m/z=508$  (M+1); соединение **129**:  $m/z=491$  (M+1).

**Соединение 130**: К раствору соединения **128** (42 мг, 0,083 ммоль) в AcOH (1 мл) при комнатной температуре добавляли уксусный ангидрид (12 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 60 минут, затем нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в толуоле ( $2 \times 10$  мл) и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексане) с получением соединения **130** (18 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532$  (M+1).

**Соединение 131**: К раствору соединения **130** (18 мг, 0,033 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (14 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $2 \times 5$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% ацетона в гексанах) с получением соединения **131** (9,2 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=532$  (M+1).

**T82**: К раствору соединения **131** (9,2 мг, 0,017 ммоль) в ДМФА (1 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (2,4 мг, 0,0083 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (5,6 мкл, 0,069 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 3,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 5$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T82** (2,5 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=530$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,11 (дд,  $J=11,4, 3,7$  Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,49 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (с, 3H),

1,17 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,13-2,08 (м, 14H), 1,03 (с, 3H), 0,94 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,79 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 132:** К суспензии соединения **18** (150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли  $K_2CO_3$  (130 мг, 0,94 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между водным раствором HCl (1 н., 10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **132** (105 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=478$  (M+1).

**T83:** К раствору соединения **132** (105 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (30 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (71 мкл, 0,98 ммоль) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 4,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T83** (61 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=476$  (M+1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,30 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 2,68 (дд,  $J=11,5, 3,8$  Гц, 1H), 2,21 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,00-1,94 (м, 15H), 0,90 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T84:** Соединение **T83** (47 мг, 0,099 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (8,9 мг, 0,13 ммоль) и NaOAc (15 мг, 0,18 ммоль) смешивали в EtOH (2 мл) и воде (0,1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (20 мл), затем очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% ацетона в гексанах) с получением соединения **T84** (30,8 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=491$  (M+1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 2,70 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,86-1,67 (м, 4H), 1,45 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,00-1,63 (м, 9H), 0,88 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T85:** К раствору соединения **9** (25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 32 мкл, 0,064 ммоль),  $Et_3N$  (21 мкл, 0,15 ммоль) и NATU (39 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные

органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T85** (19,4 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. m/z=505 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,24 (к, J=4,6 Гц, 1H), 2,72 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,54 (д, J=3,5 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00-1,98 (м, 15H), 0,85 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,60 (д, J=6,5 Гц, 3H).

**T86:** К раствору соединения **9** (25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли циклопропиламин (4,4 мкл, 0,064 ммоль), Et<sub>3</sub>N (21 мкл, 0,15 ммоль) и HATU (39 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T86** (20,5 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. m/z=531 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,63-2,74 (м, 2H), 2,50 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,09-1,91 (м, 14H), 0,87 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,71 (м, 2H), 0,59 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,49 (м, 1H), 0,38 (м, 1H).

**T87:** К раствору соединения **9** (25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли 2,2-дифторэтиламин (4,5 мкл, 0,064 ммоль), Et<sub>3</sub>N (21 мкл, 0,15 ммоль) и HATU (39 мг, 0,10 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T87** (27,3 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. m/z=555 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 6,59 (т, J=6,1 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,83 (тт, J=4,1, 56,4 Гц, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 2,78 (дд, J=11,0, 1,9 Гц, 1H), 2,55 (д, J=3,4 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,11-1,96 (м, 15H), 1,09 (с, 3H), 0,90 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,66 (д, J=6,5 Гц, 3H).

**Соединение 133:** К смеси хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (30,9 г, 90,1 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в ТГФ, 90,1 мл, 90,1 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры. Добавляли раствор соединения **117** (10 г, 18,0 ммоль) в ТГФ (50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2 ×100 мл). Объединенные

органические экстракты промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 200$  мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением неочищенного соединения **133** (11 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,61 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 5,14 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,23-3,15 (м, 1H), 1,98-1,80 (м, 4H), 1,65-1,22 (м, 16H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,86 (м, 4H), 0,93 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,80 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 0,75 (с, 3H), 0,73-0,68 (м, 1H), 0,03 (с, 6H).

**Соединение 134:** Раствор соединения **133** (12 г, 20,1 ммоль) в  $\text{HCl}$  (4 М раствор в 1,4-диоксане, 100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь. Промывали остаток МТБЭ (100 мл) с получением соединения **134** (8,2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=455$  ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,82 (т,  $J=3,2$  Гц, 1H), 5,19 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 3,23 (дд,  $J=10,8$ , 5,1 Гц, 1H), 2,53 (дд,  $J=14,7$ , 3,6 Гц, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 3H), 1,75-1,32 (м, 13H), 1,31-1,17 (м, 2H), 1,12 (с, 3H), 1,10-1,06 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 1,07-0,97 (м, 1H), 0,97-0,87 (м, 1H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,82 (д,  $J=5,9$  Гц, 3H), 0,79 (с, 3H), 0,77-0,70 (м, 1H).

**Соединение 135:** К раствору соединения **134** (7,2 г, 15,8 ммоль) в ацетоне (70 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли реагент Джонса (2 М в ацетоне, 17,4 мл, 34,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 10% водный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл). Экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл); сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением соединения **135** (4,8 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,18-5,13 (м, 1H), 2,56-2,47 (м, 3H), 2,42 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,35-2,22 (м, 2H), 2,05-1,65 (м, 6H), 1,65-1,15 (м, 11H), 1,08 (с, 3H), 1,04-0,93 (м, 1H), 1,01 (с, 9H), 0,97 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,93-0,83 (м, 1H), 0,78 (д,  $J=5,5$  Гц, 3H).

**Соединение 136:** В высушенную в пламени круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере азота добавляли соединение **135** (5,4 г, 11,5 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,2 г, 23,0 моль) и ДМФА (15 мл). Добавляли иодметан (2,5 г, 17,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением соединения **136** (5,0 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,19 (т,  $J=3,6$  Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,62-2,49 (м, 2H), 2,38 (дд,  $J=15,9$ , 6,9, 3,7 Гц, 1H), 2,08-1,87 (м, 6H), 1,70-1,19 (м, 14H), 1,11 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,05-1,01 (м, 1H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,92 (шс, 3H), 0,81 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

**Соединение 137:** Соединение **136** (4,5 г, 9,3 ммоль) смешивали с этилформиатом

(20,7 г, 279,6 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Добавляли раствор метоксида натрия (5 М раствор в MeOH, 28 мл, 140 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли HCl (6 М водный раствор, 23 мл, 138 ммоль) для доведения значения pH до 1-2. Добавляли EtOH (20 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (973 мг, 14,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 55°С в течение 3 часов. Концентрировали смесь. Разделяли остаток между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и водой (100 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-10% EtOAc в гексанах) с получением соединения **137** (4,0 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (с, 1H), 5,23 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,58 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,47 (д, J=15,1 Гц, 1H), 2,14-1,89 (м, 6H), 1,74 (дд, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 1,70-1,34 (м, 10H), 1,32 (с, 3H), 1,31-1,25 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,10-1,04 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 0,97-0,88 (м, 1H), 0,93 (с, 6H), 0,82 (д, J=6,1 Гц, 3H).

**Соединение 138:** Раствор соединения **137** (4,1 г, 8,07 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) охлаждали до -78 °С. Через реакционную смесь пропускали газообразный озон до полного расходования соединения **137** (около 15 минут). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи; гасили диметилсульфидом (3,1 г, 50 ммоль); перемешивали при комнатной температуре еще 1 час; и затем концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 17% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения **138** (3,0 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,51-2,41 (м, 3H), 2,34-2,21 (м, 2H), 2,20-1,94 (м, 5H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,75-1,38 (м, 9H), 1,35 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,28-1,20 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,19-1,02 (м, 2H), 0,98 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,93 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,80 (д, J=6,1 Гц, 3H).

**Соединение 139:** К раствору соединения **138** (3,0 г, 5,73 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) добавляли трибромид пиридиния (2,4 г, 7,45 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10% водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 мл). Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-20% EtOAc в гексанах) с получением соединения **139** (2 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества. m/z=522 (M+1).

**Соединение 140:** К смеси соединения **139** (5,0 г, 9,6 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли метоксид натрия (30% мас. в MeOH, 2,6 г, 14,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 55°С в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °С. Разбавляли смесь МТБЭ (200 мл) и обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (100 мл). Отделяли органический экстракт и промывали насыщенным солевым раствором (200 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали

остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **140** (4,0 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=522$  (M+1).

**T88:** Соединение **140** (4,0 г, 7,7 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (1,2 г, 4,2 ммоль) в ДМФА (40 мл) и добавляли к реакционной смеси. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа. Добавляли пиридин (1,8 г, 22,8 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли смесь EtOAc (400 мл) и последовательно промывали 5% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мл), 1 н. водным раствором HCl (200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T88** (2,9 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=520$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,88 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,43 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,33 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,97 (тд, J=13,5, 4,1 Гц, 1H), 1,91-1,71 (м, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,00-1,60 (м, 8H), 0,86 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,67 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**Соединение 141:** К смеси соединения **139** (500 мг, 0,958 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота последовательно добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 1,10 мл, 4,79 ммоль) и воду (1 мл). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов и затем охлаждали до 0 °C. Добавляли 1 н. водный раствор HCl (50 мл). Перемешивали смесь в течение 5 минут. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2×15 мл). Влажный осадок на фильтре растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали водой (20 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **141** (297 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z=508$  (M+1).

**T89:** К раствору соединения **141** (492 мг, 0,969 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (139 мг, 0,485 ммоль) в ДМФА (2 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (314 мкл, 3,88 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 5-6 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры. Добавляли 1 н. водный раствор HCl (50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (3×15 мл). Влажный осадок на фильтре растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали водой (3×15 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T89** (387 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.  $m/z=506$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,87 (д, J=3,7

Гц, 1H), 2,47 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,36 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00-1,90 (м, 14H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**Соединение 142:** К раствору соединения **T89** (61 мг, 0,12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли оксалилхлорид (32 мкл, 0,36 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3,5 часа и затем концентрировали. Растворяли остаток в толуоле ( $2 \times 3$  мл) и концентрировали. Сушили остаток под вакуумом с получением неочищенного хлорангидрида кислоты (63 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

**T90:** К раствору соединения **142** (21 мг, 0,040 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли аммиак (7 М в MeOH, 14 мкл, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. Добавляли 1 н. водный раствор HCl (3 мл). Разделяли смесь между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и водой (10 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **T90** (11 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=505$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 2,85 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,61 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 2,21-2,16 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,05-1,86 (м, 13H), 0,90 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T91:** К раствору соединения **142** (21 мг, 0,040 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 50 мкл, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. Добавляли 1 н. водный раствор HCl (3 мл). Разделяли смесь между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и водой (10 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T91** (11 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=519$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,42 (к,  $J=4,8$  Гц, 1H), 2,87 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,81 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H), 2,63 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 2,18-2,13 (м, 1H), 1,98 (тд,  $J=13,3$ , 4,3 Гц, 1H), 1,91 (тд,  $J=13,4$ , 4,0 Гц, 1H), 1,72-1,66 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05-1,86 (м, 13H), 0,89 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T92:** К раствору соединения **142** (22 мг, 0,042 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли циклопропиламин (8,6 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут и затем концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением частично очищенного продукта, который снова очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T92** (10 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 2,81 (д,  $J=3,7$  Гц,

1H), 2,67 (дк,  $J=7,1$ , 3,5 Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 2,01-1,81 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,00-1,82 (м, 15H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,76 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 0,67 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,52-0,43 (м, 2H).

**T93:** К раствору соединения **142** (21 мг, 0,040 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли азетидин (6,8 мкл, 0,10 ммоль). Перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. Добавляли 1 н. водный раствор  $\text{HCl}$  (3 мл). Разделяли смесь между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и водой (10 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T93** (12 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=545$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,22-4,10 (м, 2H), 4,03-3,97 (м, 2H), 2,85 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,35 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,19-2,13 (м, 1H), 1,96 (тд,  $J=12,8$ , 5,4 Гц, 1H), 1,90 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 1,67 (дт,  $J=13,2$ , 3,5 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05-1,88 (м, 13H), 0,89 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

**T94:** Смесь соединения **T89** (120 мг, 0,237 ммоль), этиламина (2 М в ТГФ, 0,18 мл, 0,36 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (92 мг, 0,71 ммоль) и  $\text{NATU}$  (180 мг, 0,473 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали 1 н. водным раствором  $\text{HCl}$  (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением соединения **T94** (60 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=533$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,59 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,87-2,86 (м, 1H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,17-2,15 (м, 1H), 2,12-1,81 (м, 9H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,27-1,13 (м, 7H), 1,27 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,89 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

**T89:** Соединение **T88** (200 мг, 0,385 ммоль) в ДМЭ (12 мл) обрабатывали  $\text{HCl}$  (6 М водный раствор, 4 мл, 24 ммоль). Нагревали смесь в микроволновом синтезаторе Biotage при  $130^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Проводили еще 8 реакций с использованием таких же условий, всего было использовано 1,8 г, 3,5 ммоль соединения **T88**. Объединяли реакционные смеси из девяти партий реакции; разбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл); и промывали насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, содержащих 0,5%  $\text{AcOH}$ ) с получением соединения **T89** (1,0 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=506$  ( $M+1$ ).

**Соединение 143:** Смесь соединения **T89** (250 мг, 0,494 ммоль), ацетгидразида (55 мг, 0,74 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (100 мг, 0,988 ммоль) и  $\text{DMAP}$  (111 мг, 0,909 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 минут.

Добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (189 мг, 0,988 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов; и затем разбавляли EtOAc (100 мл). Промывали смесь 1 н. водным раствором HCl (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения **143** (140 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=562,1 (M+1).

**T95:** Соединение **143** (140 мг, 0,249 ммоль) и моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (26 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (8 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником, удаляя воду с помощью насадки Дина-Старка, в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (50 мл); и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический экстракт сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 20-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T95** (40 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. *m/z*=544 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,03-2,98 (м, 2H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,14-2,10 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,92-1,72 (м, 5H), 1,65-1,50 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,34-1,21 (м, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,18-1,02 (м, 2H), 1,16 (с, 3H), 0,88 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H).

**Соединение 144:** Соединение **T89** (50 мг, 0,099 ммоль), NATU (75 мг, 0,20 ммоль) и *N'*-гидроксиацетимидамид (15 мг, 0,20 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,30 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 1 час и затем охлаждали до 0 °С. Разбавляли смесь EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-80% ацетона в гексанах) с получением соединения **144** (50 мг, выход 90%). *m/z*=562 (M+1).

**T96:** В колбе для микроволнового реактора растворяли соединение **144** (24 мг, 0,043 ммоль) в толуоле (1 мл) и EtOAc (0,1 мл). Закрывали колбу и нагревали в микроволновом синтезаторе Biotage при 200 °С в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T96** (4 мг, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z*=544 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,07 (д, J=14,0 Гц, 1H), 2,96 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,85 (д, J=13,9 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,05-1,86 (м, 13H), 0,88

(д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,70 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

**Соединение 145:** К раствору соединения **139** (1,6 г, 3,07 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли DIBAL-H (1 М в гексане, 24,6 мл, 24,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С, добавляли H<sub>2</sub>O (100 мл), затем EtOAc (50 мл) и 10% водный раствор сегнетовой соли (50 мл). Перемешивали смесь до разделения слоев. Промывали органический экстракт водой (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **145** (1,6 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=496$  (M+1).

**Соединение 146:** К смеси соединения **145** (1,6 г, < 3,07 ммоль) в ДМЭ (30 мл) и воде (3 мл) добавляли NBS (820 мг, 4,61 ммоль). Перемешивали смесь в темноте в течение 30 минут. Добавляли 2% водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (80 мл), чтобы погасить реакцию. Перемешивали смесь в течение 15 минут; и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл); сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **146** (1,0 г, выход 70% из соединения **139**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=494$  (M+1).

**Соединение 147:** К смеси соединения **146** (1,0 г, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метоксид натрия (30% мас. в MeOH, 548 мг, 3,04 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 55°C в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °С. Разбавляли смесь МТБЭ (50 мл) и обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (5 мл). Отделяли органический экстракт; промывали насыщенным солевым раствором (50 мл); сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-70% EtOAc в гексанах) с получением соединения **147** (880 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=494$  (M+1).

**T97:** К смеси соединения **147** (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли DDQ (90 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов разбавляли смесь EtOAc (50 мл) и обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Отделяли органический экстракт и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T97** (40 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=492$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,00-2,99 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,01-1,80 (м, 6H), 1,66-1,47 (м, 5H), 1,53 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38-1,28 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,12-1,05 (м, 2H), 0,88 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,68 (м,  $J=6,8$  Гц, 3H).

**T98:** К раствору соединения **T19** (38 мг, 0,070 ммоль) в MeCN (0,7 мл) добавляли пероксид водорода (30% водный раствор, 21 мкл, 0,20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (30% водный раствор, 100 мкл, 0,98 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре еще 6 часов и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T98** (23 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=561$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,20 (с, 1H), 5,69 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,47 (дд, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=13,8, 5,9 Гц, 1H), 2,97 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 1,97-2,07 (м, 2H), 1,91 (тд, J=13,6, 4,4 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,03-1,77 (м, 13H), 0,96 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,76 (м, 2H), 0,72 (д, J=6,7 Гц, 3H).

**T99:** К раствору соединения **T1** (11 мг, 0,021 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли пероксид водорода (30% водный раствор, 100 мкл, 0,98 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 65 часов и затем разбавляли EtOAc (30 мл). Промывали смесь 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T99** (9 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=546$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,18 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,18 (дд, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 2,56 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (тд, J=13,8, 4,5 Гц, 1H), 1,98-2,07 (м, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17-1,89 (м, 12H), 1,11 (с, 3H), 0,95 (д, J=4,7 Гц, 6H), 0,95 (с, 3H), 0,81 (д, J=6,6 Гц, 3H).

**T100:** К раствору соединения **T17** (15 мг, 0,027 ммоль) в MeCN (0,3 мл) при 0°C добавляли пероксид водорода (30% водный раствор, 11 мкл, 0,11 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (30% водный раствор, 5 мкл, 0,05 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре еще 1 час. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл); и последовательно промывали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (10 мл). Органический экстракт сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-50% ацетона в гексанах) с получением соединения **T100** (8 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=571$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,22 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 2,94 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,56-2,52 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,76 (т, J=19,3 Гц, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,10-1,80 (м, 11H), 0,91 (д, J=5,8 Гц, 3H), 0,77 (д, J=6,7 Гц, 3H).

**Соединение 148:** Соединение **5** (1 г, 1,96 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали

раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 0,9 мл, 3,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при 55°C в течение 1,5 часа и затем охлаждали до 0 °С. Обработывали смесь 10% водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **148** (1 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z=510 (M+1).

**T101:** Соединение **148** (1 г, 1,96 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. По каплям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (280 мг, 0,98 ммоль) в ДМФА (4 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (476 мкл, 5,88 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 6 часов. После охлаждения до 0°C разбавляли реакционную смесь EtOAc (30 мл) и добавляли 10% водный раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (30 мл). Отделяли органический экстракт и промывали H<sub>2</sub>O (2 × 30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-40% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T101** (973 мг, выход 98% из соединения **5**). m/z=508 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,86-2,70 (м, 2H), 2,52 (дд, J=15,1, 3,6 Гц, 1H), 1,98 (дд, J=13,7, 3,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,9-1,75 (м, 13H), 0,77 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,2 Гц, 3H).

**Соединение 149:** К раствору соединения **5** (116 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли DIBAL-H (1,0 М раствор в толуоле, 1,14 мл, 1,14 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 0 °С; и последовательно осторожно обрабатывали водой (10 мл) и 1 н. водным раствором HCl (15 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **149** (94 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. m/z=482 (M+1).

**Соединение 150:** К раствору соединения **149** (67 мг, 0,14 ммоль) в ацетоне (6,7 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли реагент Джонса (2,0 М в ацетоне, 0,15 мл, 0,30 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут. Добавляли *i*-PrOH, чтобы погасить реакцию. Концентрировали смесь. Разделяли остаток между EtOAc (25 мл) и водой (20 мл). Отделяли органический экстракт; промывали водой (10 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **150** (53 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. m/z=480 (M+1).

**Соединение 151:** Смесь соединения **150** (72 мг, 0,15 ммоль) и карбоната калия (83

мг, 0,60 ммоль) в MeOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Обработывали смесь 10% водным раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл); сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-35% EtOAc в гексанах) с получением соединения **151** (32 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=480$  (M+1).

**T102:** Растворили соединение **151** (32 мг, 0,067 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Растворили 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (9,5 мг, 0,033 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) и добавляли в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Добавляли пиридин (22 мкл, 0,27 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение 5-6 часов. Реакция была завершена. Охлаждали смесь до комнатной температуры; разбавляли EtOAc (30 мл); и последовательно промывали 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (15 мл), 1 н. водным раствором HCl (15 мл) и водой (15 мл). Органический экстракт сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах) с получением соединения **T102** (28 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=478$  (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,81 (с, 1H), 4,71 (дт,  $J=9,8, 6,2$  Гц, 1H), 2,19-2,29 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,99 (д,  $J=5,2$  Гц, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,87-1,88 (м, 16H).

**Соединение 152:** К суспензии соединения **123** (300 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 622 мкл, 2,72 ммоль). Перемешивали смесь при 55°C в течение часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Разделяли остаток между водным раствором HCl (1 н., 10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **152** (281 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=524$  (M+1).

**Соединение 153:** К раствору соединения **152** (281 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (74 мг, 0,26 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1,5 часа, затем добавляли пиридин (174 мкл, 2,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 4,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Разделяли смесь между EtOAc (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **153** (210 мг, выход

75%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=522$  (M+1).

**T103:** К раствору соединения **153** (38 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли этиламин (46 мкл, 0,092 ммоль), Et<sub>3</sub>N (31 мкл, 0,22 ммоль) и НАТУ (56 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах, затем 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T103** (22 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=549$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (с, 1H), 6,09 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,26 (м, 2H), 2,36-2,54 (м, 2H), 2,19-2,36 (м, 3H), 1,97-2,13 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,86-1,91 (м, 17H), 0,82 (д, J=6,1 Гц, 3H).

**T104:** К раствору соединения **153** (38 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 46 мкл, 0,092 ммоль), Et<sub>3</sub>N (30 мкл, 0,22 ммоль) и НАТУ (55 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-100% EtOAc в гексанах, затем 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T104** (24 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=535$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (с, 1H), 6,05 (к, J=4,9 Гц, 1H), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,20-2,54 (м, 5H), 2,08 (м, 1H), 1,98 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,87-1,91 (м, 17H), 0,81 (д, J=6,1 Гц, 3H).

**T105:** К раствору соединения **153** (42 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли азетидин (5,4 мкл, 0,080 ммоль), Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,24 ммоль) и НАТУ (61 мг, 0,16 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разделяли между насыщенным солевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T105** (29,8 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=561$  (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,86 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,76 (дд, J=17,2, 6,1 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=12,0, 6,1 Гц, 1H), 2,27-2,48 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,89-2,14 (м, 19H), 0,80 (д, J=6,1 Гц, 3H).

**Соединение 154:** К смеси соединения **1** (4,02 г, 8,80 ммоль) в ДМФА (15 мл) при

комнатной температуре в атмосфере азота последовательно добавляли  $\text{NATU}$  (4,02 г, 10,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,45 мл, 17,6 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли аммиак (7 М в  $\text{MeOH}$ , 1,9 мл, 13,3 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Добавляли дополнительное количество аммиака (7 М в  $\text{MeOH}$ , 0,5 мл, 3,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь водой (50 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием; промывали водой ( $3 \times 50$  мл); и перемешивали с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и водой (100 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл); сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Полученный продукт смешивали с толуолом (50 мл); концентрировали; и сушили под вакуумом с получением соединения **154** (4,01 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=456$  ( $\text{M}+1$ ).

**Соединение 155:** Соединение **154** (4,01 г, 8,80 ммоль) растворяли в ТГФ (74 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2 М в ТГФ, 13,2 мл, 26,4 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут и затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов. Охлаждали смесь до  $0^\circ\text{C}$ . Осторожно добавляли воду (74 мл). Затем добавляли 3 н. водный раствор  $\text{HCl}$  (70 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 14 часов. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирали фильтрованием. Концентрировали фильтрат для удаления ТГФ. В осадок выпадало дополнительное количество твердого вещества, которое собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество смешивали с насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл). Отделяли органический слой; экстрагировали водную фазу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 150$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл); сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **155** (3,24 г, 83%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=442$  ( $\text{M}+1$ ).

**Соединение 156:** Соединение **155** (2,20 г, 4,98 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл). Последовательно добавляли воду (10 мл), ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,36 г, 6,23 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (502 мг, 5,98 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединяли полученную смесь с реакционной смесью, полученной таким же способом из соединения **156** (1,04 г, 2,35 ммоль), и затем концентрировали. Разделяли остаток между  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и водой (30 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл); сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали с получением соединения **157** (3,51 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=468$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ).

**Соединение 157:** Соединение **156** (3,583 г, 6,612 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл). Добавляли ДМСО (3,30 мл, 46,5 ммоль) при комнатной температуре. Охлаждали смесь до 0 °С. Добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% мас. в EtOAc, 5,904 мл, 9,919 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 3,5 часа. Добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,73 мл, 9,92 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и водой (50 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением соединения **157** (3,45 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. m/z=484 (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

**Соединение 158:** Соединение **157** (3,43 г, 6,35 ммоль) растворяли в этилформиате (15,4 мл, 191 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Добавляли метоксид натрия (25% мас. в MeOH, 14,5 мл, 63,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до 0 °С. Добавляли 6 н. водный раствор HCl (11,6 мл, 69,6 ммоль), чтобы довести значение pH до ~1. Последовательно добавляли EtOH (34 мл), воду (3,4 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (883 мг, 12,7 ммоль). Нагревали смесь при 55 °С в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Концентрировали смесь. Экстрагировали остаток EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали с получением частично лишеного Вос-защиты соединения **158**. Растворяли неочищенный продукт в ТГФ (32 мл) и водой (6 мл). Добавляли NaHCO<sub>3</sub> (534 мг, 6,35 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,39 г, 6,35 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Разделяли остаток между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **158** (2,872 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. m/z=565 (M+1).

**Соединение 159:** К раствору соединения **158** (2,912 г, 5,155 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (≤ 77%, 5,199 г, ≤ 23,20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 40 часов и затем охлаждали до 0 °С. Добавляли 10% водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и водой (50 мл); сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>; фильтровали и концентрировали.

Растворяли неочищенный продукт в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли метансульфоновую кислоту (100 мкл, 1,54 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение

1 часа. Обработывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл); перемешивали в течение 5 минут; и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл); сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-30% EtOAc в гексанах) с получением соединения **159** (2,02 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества.  $m/z=525$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

**Соединение 160:** Соединение **159** (200 мг, 0,344 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывали раствором метоксида натрия (25% мас. в MeOH, 157 мкл, 0,69 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Нагревали смесь при 55°C в течение 1,5 часа и затем охлаждали до 0 °C. Обработывали смесь 10% водным раствором  $\text{NaN}_2\text{PO}_4$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл); сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **160** (200 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $m/z=525$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>).

**T106:** Соединение **160** (200 мг, 0,344 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В колбе растворяли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (49 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1 мл). Полученный раствор по каплям добавляли к реакционной смеси. Для промывания колбы использовали ДМФА (1 мл) и добавляли в реакционную смесь. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пиридин (84 мкл, 1,03 ммоль). Нагревали смесь при 60°C в течение 4 часов и затем охлаждали до 0 °C. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и последовательно промывали 10% водным раствором  $\text{NaN}_2\text{PO}_4$  (20 мл) и водой (2 × 10 мл). Объединенные водные смывки экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл); сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; фильтровали; и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, элюирование с использованием 0-60% ацетона в гексанах) с получением соединения **T106** (158 мг, выход 79% из **159**) в виде белого твердого вещества.  $m/z=523$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (с, 1H), 5,54 (дд, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=13,9, 9,7 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=13,9, 4,0 Гц, 1H), 2,33-2,53 (м, 3H), 2,21 (дд, J=12,0, 6,6 Гц, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,32 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,90-1,70 (м, 12H), 0,84 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 2: Биологические данные

**Тканевая культура:** Клеточную линию мышинных макрофагов RAW 264.7 приобретали у Американской коллекции типовых культур (Манассас, штат Виргиния) и поддерживали в фазе логарифмического роста в среде 1640 Онкологического института имени Розуэлла Парка (RPMI 1640) с добавлением 10% термически инактивированной эмбриональной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина. Выращивали клетки и выдерживали в увлажненном инкубаторе при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Пересевали клетки каждые 2-4 дня. Все поставки клеточных культур закупали у компаний Life Technologies (Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк) и VWR (Рэднор, штат Пенсильвания).

**Анализ подавления оксида азота.** Высеивали клетки RAW 264.7 за 1 день до

экспериментальной обработки в концентрации 30000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты с прозрачным дном Falcon (Корнинг, штат Нью-Йорк) в общем объеме 200 мкл на лунку, используя среду RPMI 1640 с добавлением 0,5% эмбриональной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина. На следующий день клетки предварительно обрабатывали соединениями, серийно разбавленными из маточных растворов с 1000-кратной концентрацией. Все соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), обычно в виде 10 мМ маточных растворов. Затем соединения серийно разбавляли в ДМСО и RPMI 1640. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,1%. Клетки предварительно обрабатывали в течение 2 часов и инкубировали при 37 °С, затем обрабатывали, добавляя 20 нг/мл интерферона-гамма (R&D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота) в каждую лунку, в течение 24 часов. На следующий день серийно разбавляли нитритный стандарт от 100 мкМ до 1,6 мкМ в среде RPMI 1640. Затем переносили 50 мкл супернатанта клеточной культуры из каждой лунки в новый 96-луночный планшет с прозрачным дном Falcon. Измеряли содержание нитрита в качестве заменителя оксида азота, используя набор для обнаружения Griess № G2930 компании Promega (Мэдисон, штат Висконсин), что включает добавление 50 мкл поставляемого раствора сульфаниламида в каждую лунку с перенесенным супернатантом клеточной культуры и стандартами, с последующей 10-минутной инкубацией при комнатной температуре. Затем к сульфаниламидной реакционной смеси добавляли 50 мкл поставляемого раствора дигидрохлорида *N*-1-нафтилэтилендиамина (NED) и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре в темноте. Затем удаляли пузырьки воздуха с помощью паров этанола и измеряли поглощение на планшет-ридере Spectramax M2e при длине волны, установленной на 525 нм. Жизнеспособность оценивали с помощью реагента для определения клеточной пролиферации WST-1 компании Roche (Базель, Швейцария). После удаления среды для проведения анализа подавления оксида азота в каждую лунку с клетками добавляли 15 мкл реагента WST-1. Планшеты быстро перемешивали на орбитальном шейкере и инкубировали клетки при 37°С в течение 30-90 минут. Измеряли поглощение на планшет-ридере Spectramax M2e при длинах волн, установленных на 440 нм и 700 нм.

Для определения способности соединений подавлять увеличение высвобождения оксида азота, вызванное гамма-интерфероном, абсолютное количество нитрита, продуцируемого в каждой лунке, экстраполировали из нитритных стандартов с использованием метода линейной регрессии. Затем все значения нормализовали к лункам, обработанным ДМСО и интерфероном-гамма, и наносили на график как процент оксида азота. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью Excel и/или GraphPad Prism (Сан-Диего, штат Калифорния). Данные представлены в таблице 2.

**Влияние на активацию репортерного гена люциферазы.** Nrf2 представляет собой фактор транскрипции, который связывается с последовательностью антиоксидант-ответственного элемента (ARE) в промоторных областях его генов-мишеней. Репортерную клеточную линию AREc32 (полученную из клеток карциномы молочной железы человека

MCF7) приобретали у компании CXR Bioscience Limited (Данди, Великобритания) и выращивали в среде DMEM (с низким содержанием глюкозы) с добавлением 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и 0,8 мг/мл генетицина (G418). Указанную клеточную линию стабильно трансфицировали репортерным геном люциферазы под транскрипционным контролем восьми копий последовательности *GSTA2* ARE крыс (5'-GTGACAAAGCA-3') (Wang *et al.*, 2006). Экспрессию люциферазы светлячков из указанной репортерной плазмиды контролировали посредством связывания Nrf2 с указанными последовательностями ARE. Измерение ARE-зависимой активности люциферазы обеспечивает возможность количественной оценки индукции Nrf2. Клеточная линия AREc32 была ранее использована в исследованиях, характеризующих различные активаторы Nrf2 (Dinkova-Kostova & Wang, 2011; Roubalová *et al.*, 2016; Roubalová *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2012).

Влияние нескольких соединений, описанных в данном документе, на активацию репортерного гена люциферазы оценивали в репортерной клеточной линии AREc32 (см. таблицу 10 и таблицу 11). Указанную клеточную линию получали из клеток карциномы молочной железы человека MCF-7 и стабильно трансфицировали репортерным геном люциферазы под транскрипционным контролем восьми копий антиоксидант-ответственного элемента из гена *Gsta2* крыс, гена-мишени Nrf2 (Frilling *et al.*, 1990). Клетки AREc32 высевали на черные 96-луночные планшеты в 200 мкл среды в количестве 20000 клеток на лунку. Через двадцать четыре часа после высевания на планшет клетки обрабатывали носителем (DMCO) или экспериментальными соединениями в концентрациях от 0,03 до 1000 нМ в течение девятнадцати часов. Удаляли среду и добавляли в каждую лунку 100 мкл смеси 1:1 реагента для анализа люциферазы One-Glo и культуральной среды. После инкубации в течение 5 минут при комнатной температуре измеряли сигнал люминесценции на планшет-ридере PHERAstar. Определяли значение EC<sub>2X</sub> с помощью программного обеспечения Excel и GraphPad Prism. Определяли кратность увеличения сигнала люминесценции для клеток, обработанных каждой концентрацией соединения относительно клеток, обработанных носителем, и строили кривую зависимости ответа от дозы. Кривую зависимости ответа от дозы сглаживали методом нелинейной регрессии и использовали для экстраполяции значения EC<sub>2X</sub>. Значение EC<sub>2X</sub> определяли как концентрацию экспериментального соединения, необходимую для увеличения сигнала люминесценции в 2 раза относительно уровня в образцах, обработанных носителем.

**Таблица 2: Данные ингибирования оксида азота и EC<sub>2X</sub> AREc32**

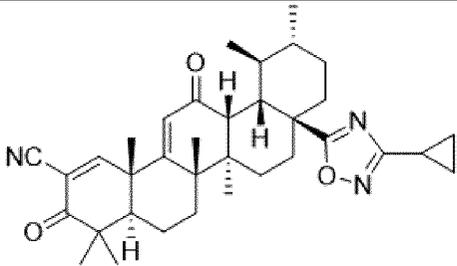
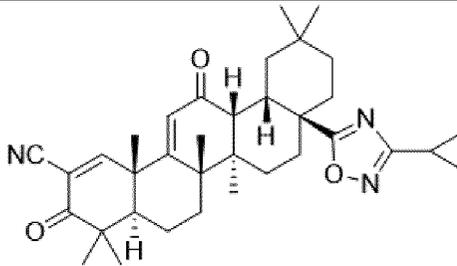
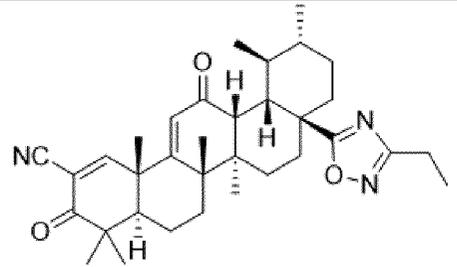
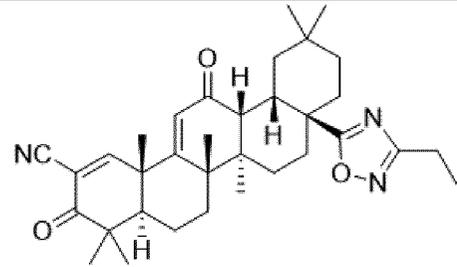
<b>ID соединения</b>	<b>Средняя IC<sub>50</sub> NO (нМ) (среднее ± CO)</b>	<b>Средняя IC<sub>50</sub> NO относительно RTA402 (кратность)</b>	<b>Средняя EC<sub>2X</sub> AREc32 (нМ) (среднее ± CO)</b>	<b>Средняя EC<sub>2X</sub> AREc32 относительно RTA402 (кратность)</b>
<b>T1</b>	3,76 ± 1,35	2,53 ± 0,74	8,44 ± 1,56	0,744 ± 0,121

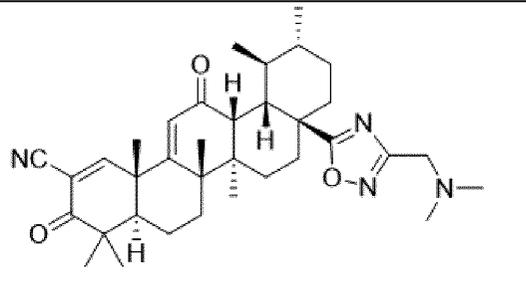
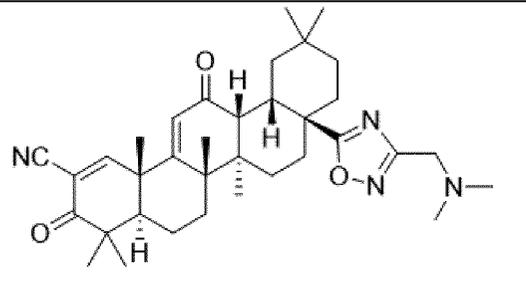
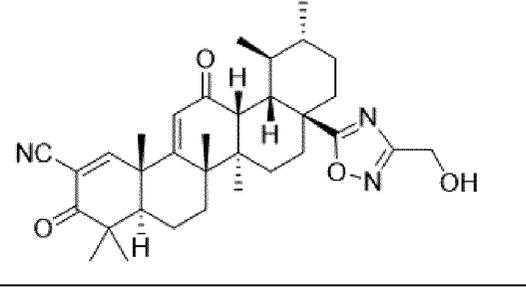
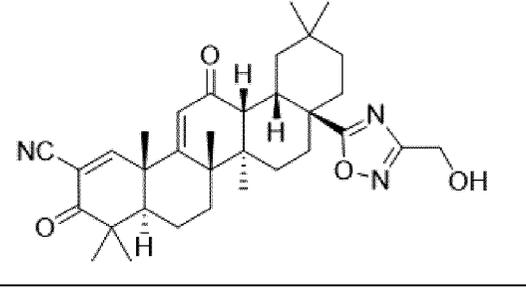
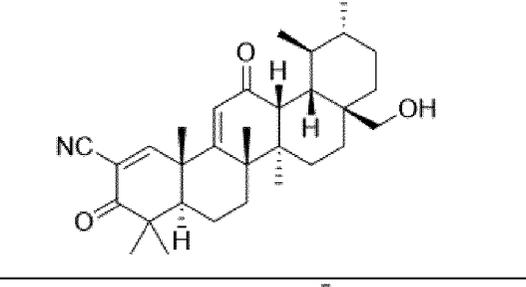
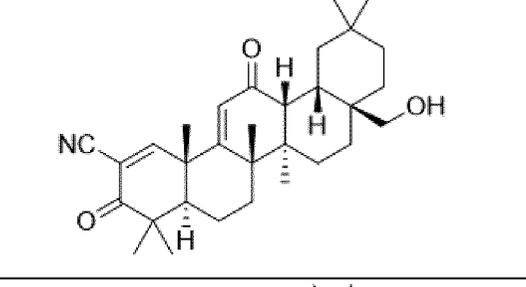
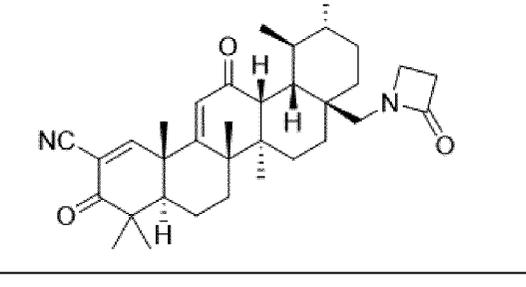
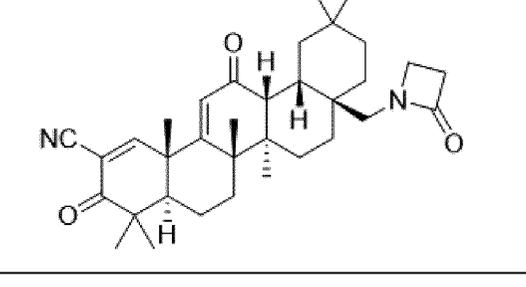
<b>T2</b>	21,3 ± 7,4	9,86 ± 0,83	35 ± 2	3,41 ± 0,20
<b>T3</b>	5,1 ± 1,02	2,51 ± 0,94	6,16 ± 1,02	0,598 ± 0,137
<b>T4</b>	14,8 ± 2,9	7,06 ± 0,83	19,9 ± 0,2	1,93 ± 0,23
<b>T5</b>	1,81 ± 0,331	1,24 ± 0,13	2,4 ± 0,75	0,224 ± 0,196
<b>T6</b>	7,66 ± 1,52	3,67 ± 1,40	11,8 ± 1,9	1,03 ± 0,01
<b>T7</b>	3,65 ± 1,87	1,62 ± 0,54	6,16 ± 0,70	0,595 ± 0,079
<b>T8</b>	3,33 ± 0,68	1,59 ± 0,20	3,72 ± 0,97	0,321 ± 0,059
<b>T9</b>	11,3 ± 2,4	5,37 ± 0,71	19,3 ± 4,5	1,84 ± 0,20
<b>T10</b>	2,08 ± 0,14	1,45 ± 0,28	2,4 ± 0,3	0,193 ± 0,024
<b>T11</b>	4,33 ± 1,45	2,10 ± 0,49	8,74 ± 2,61	0,685 ± 0,050
<b>T12</b>	6,75 ± 2,19	3,29 ± 0,81	9,2 ± 2,7	0,724 ± 0,074
<b>T13</b>	1,86 ± 0,32	1,25 ± 0,21	4,95 ± 0,63	0,358 ± 0,016
<b>T14</b>	2,4 ± 1,2	1,27 ± 0,31	3,91 ± 0,52	0,349 ± 0,018
<b>T15</b>	4,2 ± 2,4	1,99 ± 0,20	5,21 ± 1,11	0,447 ± 0,085
<b>T16</b>	15 ± 3,7	7,63 ± 2,99	20,5 ± 6,0	1,61 ± 0,084
<b>T17</b>	15 ± 5,8	5,83 ± 1,26	22,9 ± 2,6	1,92 ± 0,74
<b>T18</b>	23 ± 4,1	13,7 ± 5,76	27,3 ± 5,8	1,97 ± 0,24
<b>T19</b>	2,33 ± 1,47	0,74 ± 0,14	2,27 ± 0,52	0,224 ± 0,072
<b>T20</b>	12,9 ± 4,6	3,72 ± 0,60	21,5 ± 4,6	1,83 ± 0,41
<b>T21</b>	26 ± 7,6	10,9 ± 1,6	14,7 ± 1,3	1,27 ± 0,045
<b>T22</b>	3,58 ± 2,16	0,94 ± 0,14	2,99 ± 1,62	0,244 ± 0,080
<b>T23</b>	3,07 ± 1,43	0,80 ± 0,13	1,89 ± 0,91	0,166 ± 0,071
<b>T24</b>	2,87 ± 1,67	0,967 ± 0,21	1,49 ± 0,31	0,126 ± 0,026
<b>T25</b>	5,11 ± 1,69	1,49 ± 0,35	2,88 ± 0,13	0,259 ± 0,036
<b>T26</b>	5,12 ± 2,22	1,71 ± 0,70	2,23 ± 0,29	0,177 ± 0,020
<b>T27</b>	4,03 ± 1,66	1,15 ± 0,40	1,62 ± 0,22	0,144 ± 0,008
<b>T28</b>	3,64 ± 1,69	1,15 ± 0,32	4,33 ± 1,62	0,331 ± 0,101
<b>T29</b>	4,21 ± 1,75	1,47 ± 0,32	3,88 ± 1,19	0,317 ± 0,086
<b>T30</b>	5,12 ± 1,21	1,33 ± 0,30	3,29 ± 0,61	0,27 ± 0,06
<b>T31</b>	7,7 ± 3,1	2,25 ± 0,49	4,36 ± 0,81	0,373 ± 0,071
<b>T32</b>	5,34 ± 1,15	2,52 ± 1,11	4,2 ± 1,3	0,399 ± 0,111
<b>T33</b>	6,84 ± 1,59	2,32 ± 0,42	6,93 ± 1	0,621 ± 0,137
<b>T35</b>	5,57 ± 2	1,66 ± 0,32	5,05 ± 1,1	0,442 ± 0,136
<b>T36</b>	5,08 ± 1,51	1,25 ± 0,47	5,21 ± 1,17	0,441 ± 0,075

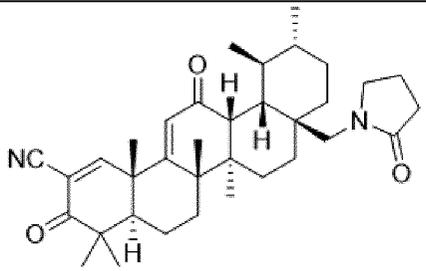
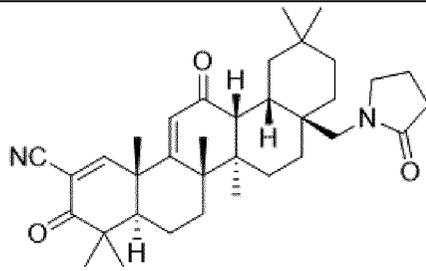
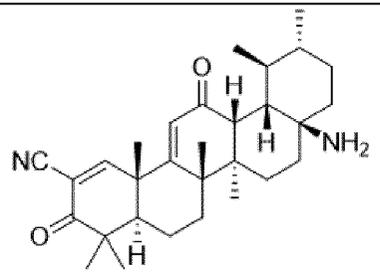
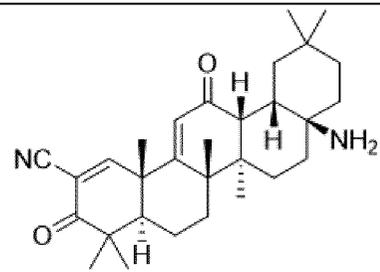
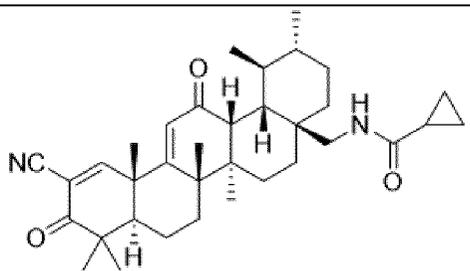
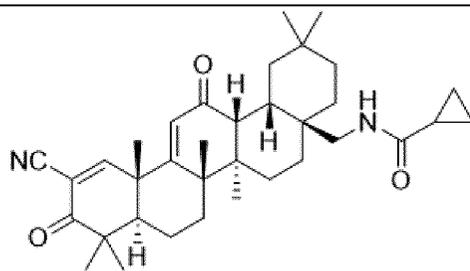
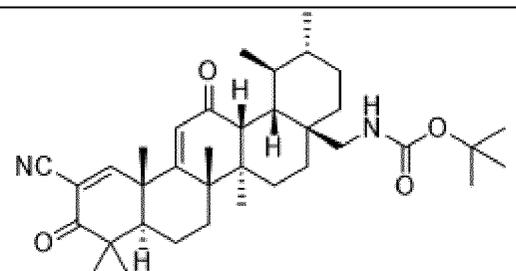
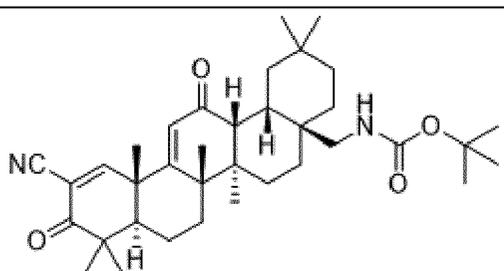
<b>T37</b>	5,76 ± 1,38	2,08 ± 0,31	6,04 ± 2,15	0,486 ± 0,047
<b>T38</b>	39,2 ± 4,2	9,52 ± 1,82	34,5 ± 7,6	2,76 ± 0,32
<b>T39</b>	10,4 ± 2,6	3,38 ± 0,68	9,58 ± 2,31	0,799 ± 0,095
<b>T40</b>	25,8 ± 9,3	9,8 ± 5,7	16,1 ± 1,5	1,2 ± 0,2
<b>T41</b>	5,41 ± 2,52	1,79 ± 0,77	4,73 ± 2,12	0,354 ± 0,155
<b>T42</b>	38,2 ± 10,0	14,80 ± 6,91	26,3 ± 6,0	2,43 ± 0,39
<b>T43</b>	15,9 ± 7,0	5,93 ± 3,56	10,1 ± 1,0	0,8 ± 0,1
<b>T44</b>	5,53 ± 1,8	2,03 ± 0,67	5,73 ± 1,79	0,53 ± 0,13
<b>T45</b>	8,79 ± 2,72	3,22 ± 0,99	6,14 ± 1,47	0,563 ± 0,065
<b>T46</b>	32,6 ± 2,2	8,4 ± 2,7	24,1 ± 6,7	2,06 ± 0,26
<b>T47</b>	8,19 ± 2	2,70 ± 0,52	7,08 ± 1,2	0,573 ± 0,139
<b>T48</b>	13,8 ± 1,5	3,66 ± 1,49	7,18 ± 1,2	0,602 ± 0,010
<b>T49</b>	11,5 ± 2,6	3,77 ± 0,33	7,97 ± 0,73	0,643 ± 0,116
<b>T50</b>	9,81 ± 2,79	3,18 ± 0,30	8,26 ± 1,39	0,666 ± 0,148
<b>T51</b>	17,4 ± 2,5	5,79 ± 0,73	15,3 ± 3,6	1,2 ± 0,1
<b>T52</b>	8,99 ± 1,84	3,35 ± 0,65	8,74 ± 0,51	0,654 ± 0,079
<b>T53</b>	2,79 ± 0,59	0,82 ± 0,08	1,74 ± 0,47	0,173 ± 0,054
<b>T54</b>	6,42 ± 1,07	1,84 ± 0,45	4,92 ± 1,14	0,403 ± 0,103
<b>T55</b>	14,6 ± 3,0	5,21 ± 2,77	14,4 ± 1,3	1,12 ± 0,09
<b>T56</b>	90,6 ± 40,6	35,5 ± 24,9	38,6 ± 7,07	2,99 ± 0,23
<b>T57</b>	20,1 ± 6,0	8,81 ± 0,63	34,1 ± 4,98	2,73 ± 0,34
<b>T58</b>	26 ± 8,8	8,67 ± 3,30	33,6 ± 3,3	2,64 ± 0,47
<b>T59</b>	16 ± 5	5,03 ± 1,61	15,4 ± 1,2	1,23 ± 0,26
<b>T60</b>	18,2 ± 6,2	4,94 ± 1,78	8,89 ± 1,13	0,791 ± 0,111
<b>T61</b>	12,5 ± 7,3	4,11 ± 0,26	7,53 ± 2,25	0,601 ± 0,122
<b>T62</b>	23,4 ± 5,4	8,76 ± 3,40	19,7 ± 2,0	1,55 ± 0,28
<b>T63</b>	58,4 ± 9,1	23,3 ± 10,3	76 ± 9,6	6,8 ± 1,1
<b>T64</b>	35,8 ± 6,1	14,80 ± 8,92	64 ± 7,6	6,07 ± 0,87
<b>T65</b>	25,5 ± 4,1	7,42 ± 3,56	12,9 ± 2,0	1,14 ± 0,20
<b>T66</b>	11 ± 3,0	4,64 ± 0,70	9,91 ± 0,25	0,857 ± 0,057
<b>T67</b>	12,2 ± 3,5	3,79 ± 1,16	11,5 ± 1,6	0,984 ± 0,119
<b>T68</b>	7,24 ± 0,77	2,70 ± 0,28	7,56 ± 0,77	0,575 ± 0,141
<b>T69</b>	16,9 ± 5,0	4,94 ± 1,27	8,08 ± 1,98	0,673 ± 0,139
<b>T70</b>	19,6 ± 6,1	8,82 ± 3,07	21,6 ± 1,3	1,78 ± 0,34

<b>T71</b>	19,7 ± 1,8	13 ± 2,7	29,3 ± 8,1	2,95 ± 0,14
<b>T72</b>	36,1 ± 13,8	20,20 ± 5,71	17,2 ± 7	1,71 ± 0,33
<b>T73</b>	23,1 ± 6,6	7,02 ± 1,96	7,93 ± 0,82	0,681 ± 0,159
<b>T74</b>	21 ± 7,6	5,91 ± 0,94	20 ± 2,0	1,67 ± 0,13
<b>T75</b>	3,23 ± 0,65	1,46 ± 0,46	2,47 ± 0,64	0,242 ± 0,070
<b>T76</b>	14,8 ± 2,8	9,13 ± 1,38	8,7 ± 0,63	1,1 ± 0,3
<b>T77</b>	8,75 ± 4,81	2,31 ± 0,20	3,16 ± 1,11	0,263 ± 0,085
<b>T78</b>	2,43 ± 0,95	0,683 ± 0,093	2,33 ± 0,78	0,194 ± 0,058
<b>T79</b>	4,5 ± 1,84	1,25 ± 0,13	4,32 ± 0,50	0,361 ± 0,028
<b>T80</b>	2,76 ± 1,02	1,09 ± 0,03	3,72 ± 0,14	0,311 ± 0,023
<b>T81</b>	2,31 ± 0,55	0,92 ± 0,27	3,1 ± 1,5	0,238 ± 0,072
<b>T82</b>	5,58 ± 0,32	3,69 ± 0,82	10 ± 3,0	1,01 ± 0,11
<b>T83</b>	4,43 ± 2,68	2,75 ± 1,67	2,37 ± 0,33	0,294 ± 0,048
<b>T84</b>	7,91 ± 2,32	4,07 ± 1,76	9,29 ± 1,52	1,14 ± 0,22
<b>T85</b>	26,8 ± 4,7	9,84 ± 1,92	19 ± 3,5	1,63 ± 0,17
<b>T86</b>	28,5 ± 6,5	7,09 ± 1,54	24,8 ± 6,4	2,12 ± 0,16
<b>T87</b>	26,1 ± 7,6	6,55 ± 2,23	23,6 ± 0,9	2,0 ± 0,1
<b>T88</b>	12,9 ± 5,1	6,48 ± 0,96	10,7 ± 3,2	1,03 ± 0,33
<b>T89</b>	14,6 ± 2,2	8,03 ± 3,23	3,62 ± 1,73	0,345 ± 0,161
<b>T90</b>	8,74 ± 2,77	4,60 ± 2,34	3,71 ± 0,99	0,455 ± 0,131
<b>T91</b>	4,69 ± 1,87	2,44 ± 1,39	2,96 ± 0,77	0,359 ± 0,078
<b>T92</b>	5,97 ± 2,71	3,68 ± 1,63	4,33 ± 0,75	0,555 ± 0,181
<b>T93</b>	5,69 ± 1,93	3,06 ± 1,70	4,24 ± 0,66	0,525 ± 0,129
<b>T96</b>	13,3 ± 3,7	7,08 ± 3,49	10,6 ± 0,7	1,32 ± 0,21
<b>T98</b>	15,2 ± 4,3	4,45 ± 1,25	6,85 ± 0,51	0,574 ± 0,052
<b>T99</b>	14,8 ± 4,7	5,92 ± 0,69	10,4 ± 0,8	0,864 ± 0,046
<b>T100</b>	60,6 ± 0,9	28,1 ± 9,62	29,4 ± 3,69	2,87 ± 0,59
<b>T101</b>	102 ± 15	67,7 ± 3,62	142 ± 29	15,8 ± 2,1
<b>T102</b>	108 ± 19	36,5 ± 16,9	338 ± 11	31,2 ± 5,3
<b>T103</b>	22,1 ± 4,2	14,60 ± 0,59	43,1 ± 10,4	4,52 ± 0,90
<b>T104</b>	19,1 ± 4,9	12,6 ± 1,9	29,5 ± 2,5	3,15 ± 0,64
<b>T105</b>	52,4 ± 13,8	36,7 ± 17	103 ± 37	10,7 ± 3,3
<b>T106</b>	57,4 ± 15,7	37,4 ± 3,76	265 ± 21	28,2 ± 4,5
<b>T107</b>	17,7 ± 6,9	7,07 ± 1,53	12,9 ± 1,5	1,17 ± 0,25

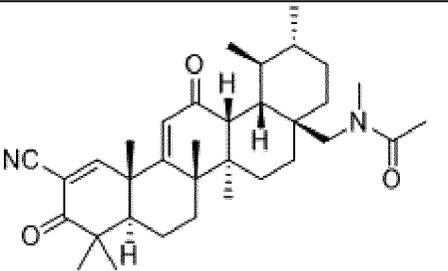
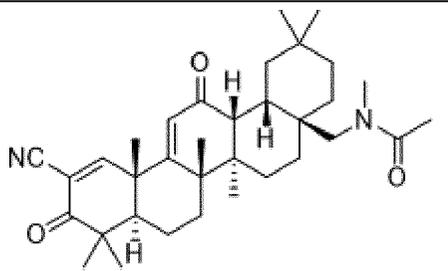
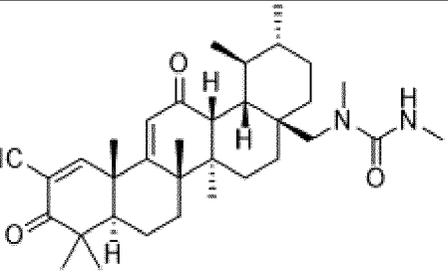
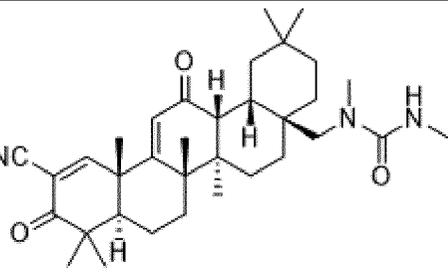
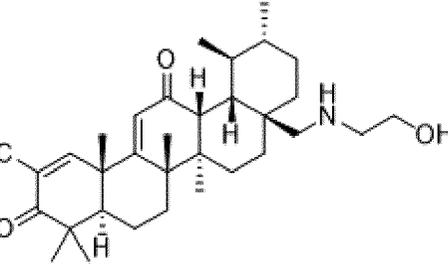
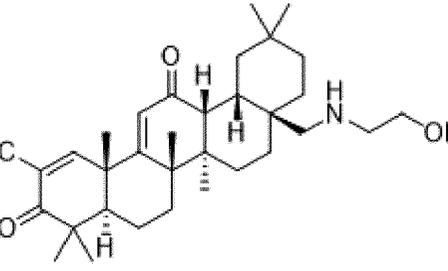
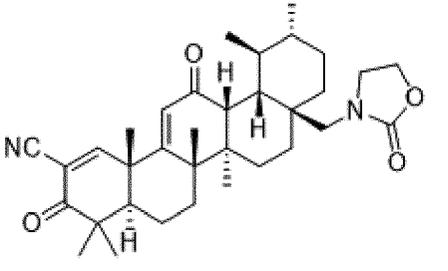
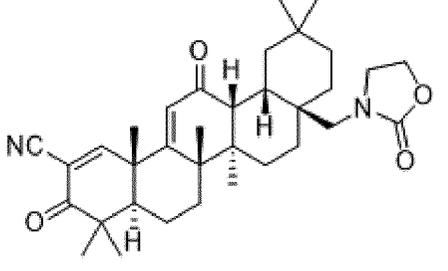
Таблица 3: Данные ингибирования оксида азота и EC2X AREc32 для производных урсоловой кислоты и производных аналогов олеаноловой кислоты

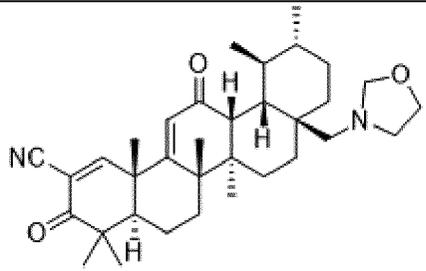
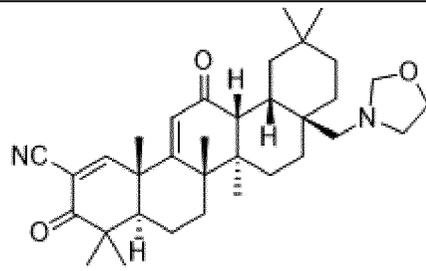
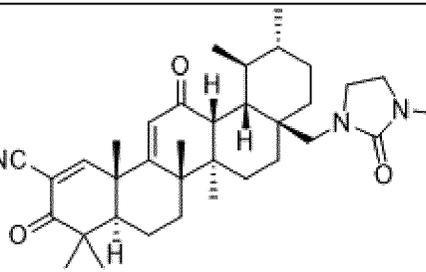
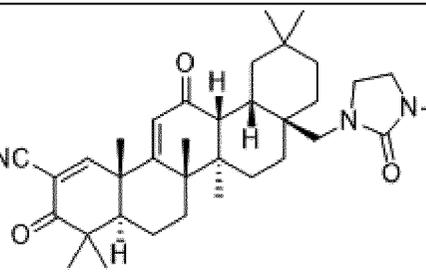
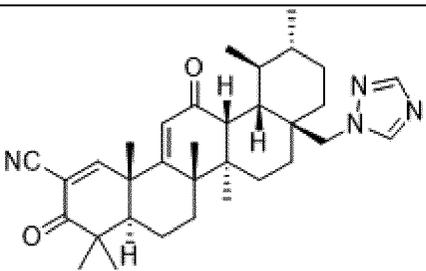
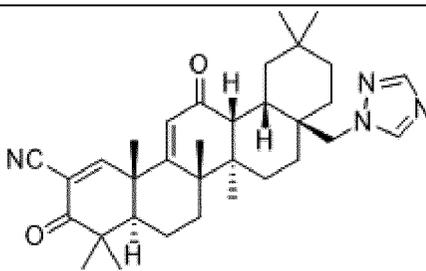
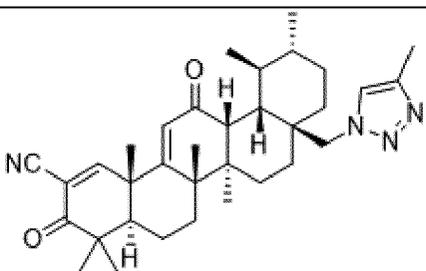
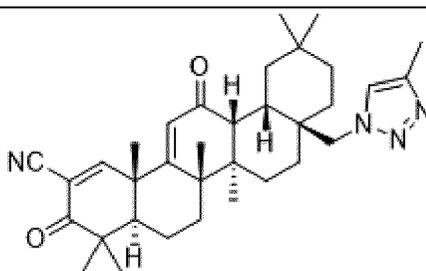
ID соединения	Структура	Средняя IC50 NO (нМ) (среднее ± CO)	Средняя EC-2X ARE (нМ) (среднее ± CO)	ID аналога олеаноловой кислоты	Структура	Средняя IC50 NO (нМ)	Средняя EC-2X ARE (нМ)
T2		21,3± 7,4	35± 2	CC2		4,03	43,7
T4		14,8± 2,9	19,9± 0,2	CC4		5,3	21,4

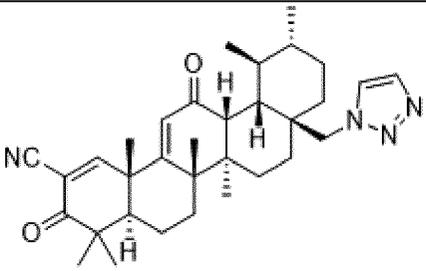
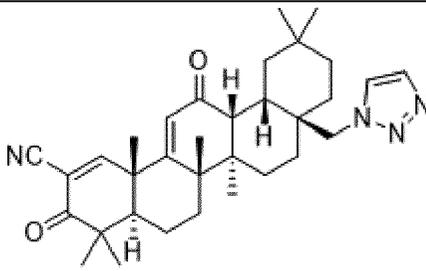
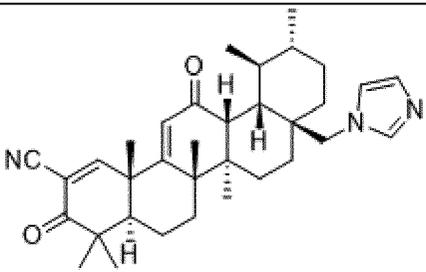
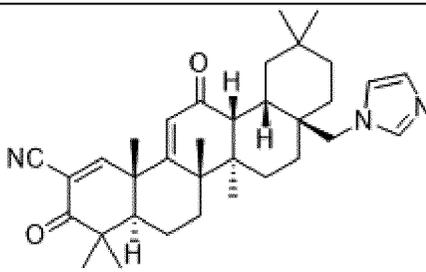
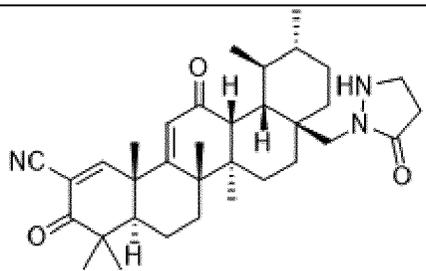
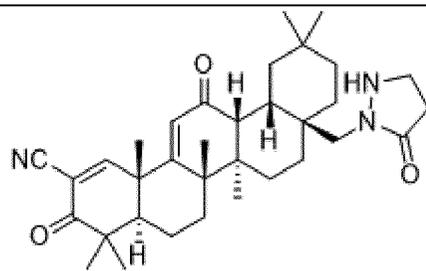
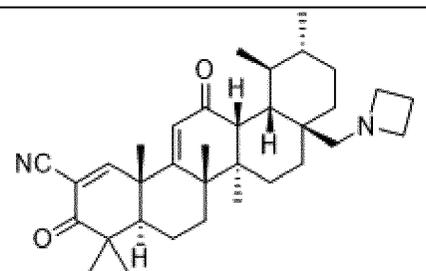
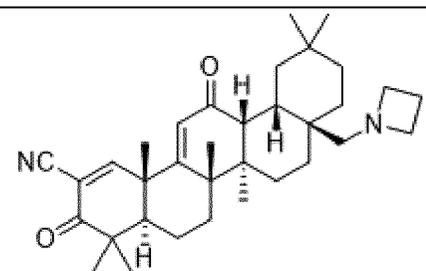
T8		3,33± 0,68	3,72± 0,97	CC8		3,3	3,72
T10		2,08± 0,14	2,4± 0,3	CC10		2,1	3,39
T13		1,86± 0,32	4,95± 0,63	CC13		0,5	8,82
T14		2,4± 1,2	3,91± 0,52	CC14		1,1	5,24

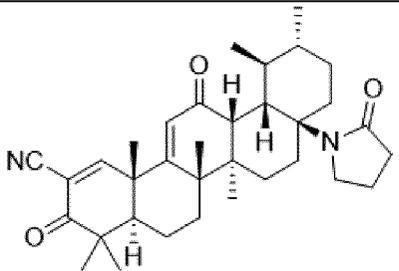
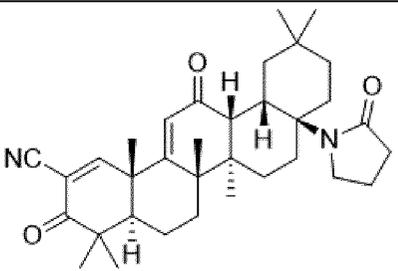
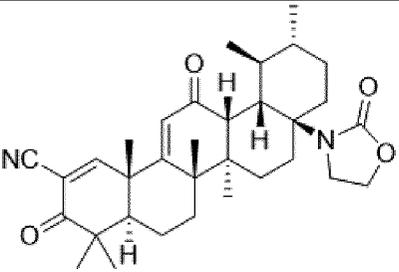
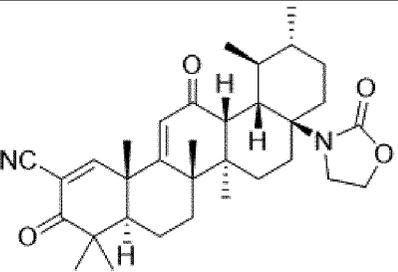
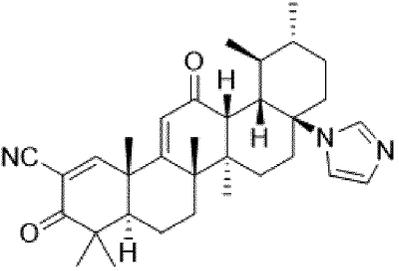
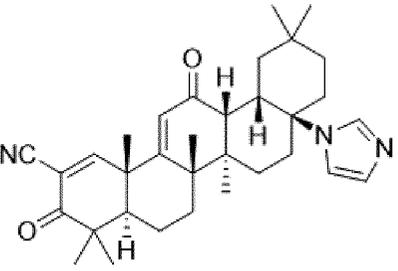
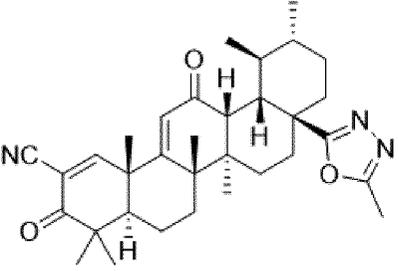
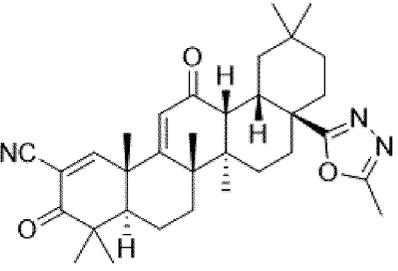
T15		4,2± 2,4	5,21± 1,11	CC15		1,1	6,66
T16		15± 3,7	20,5± 6,0	CC16		3,5	27,7
T19		2,33± 1,47	2,27± 0,52	CC19		0,5	3,22
T20		12,9± 4,6	21,5± 4,6	CC20		5,0	21,1

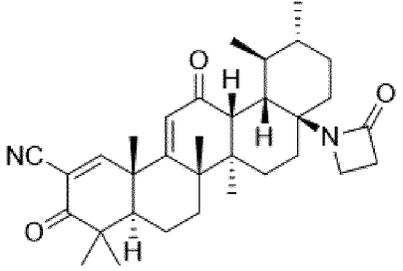
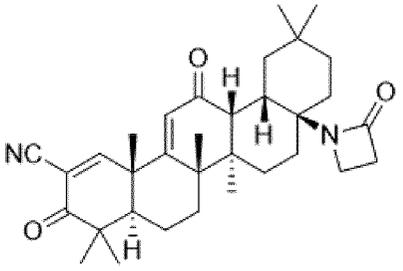
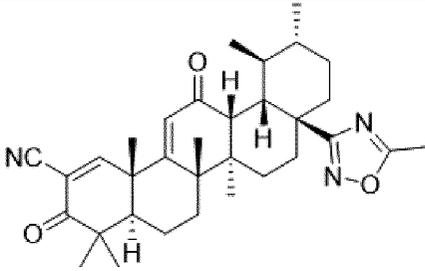
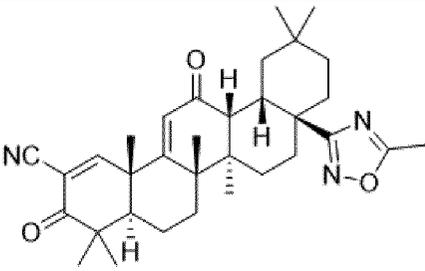
T21		26± 7,6	14,7± 1,3	CC21		3,2	15,8
T23		3,07± 1,43	1,89± 0,91	CC23		0,4	2,37
T24		2,87± 1,67	1,49± 0,31	CC24		0,5	2,96
T26		5,12± 2,22	2,23± 0,29	CC26		0,5	2,75

T35		5,57± 2	5,05± 1,1	CC35		0,8	6,81
T36		5,08± 1,51	5,21± 1,17	CC36		0,7	7,23
T40		25,8± 9,3	16,1± 1,5	CC40		7,5	21,8
T41		5,41± 2,52	4,73± 2,12	CC41		1,7	5,12

T42		38,2± 10,0	26,3± 6,0	CC42		17,3	122
T44		5,5± 1,8	5,73± 1,79	CC44		1,2	6,07
T47		8,19± 2	7,1± 1,2	CC47		1,2	10,7
T49		11,5± 2,6	7,97± 0,73	CC49		2,5	13,8

T50		9,81± 2,79	8,26± 1,39	CC50		1,1	9,57
T51		17,4± 2,5	15,3± 3,6	CC51		3,9	18
T54		6,42± 1,07	4,92± 1,14	CC54		8,6	11,7
T55		14,6± 3,0	14,4± 1,3	CC55		2,5	22

T58		26± 8,8	33,6± 3,3	CC58		3,6	37,9
T59		16± 5	15,4± 1,2	CC59		2,2	23,6
T62		23,4± 5,4	19,7± 2,0	CC62		3,2	26,8
T69		16,9± 5,0	8,08± 1,98	CC69		2,2	9,81

T74		$21 \pm 7,6$	$20 \pm 2,0$	CC74		4,3	36,1
T82		$5,58 \pm 0,32$	$10 \pm 3,0$	CC82		3,8	22,1

Все соединения, лекарственные формы и способы, описанные и заявленные в данном документе, могут быть реализованы и осуществлены без излишних экспериментов в свете данного изобретения. Несмотря на то, что соединения, лекарственные формы и способы по данному изобретению были описаны в отношении предпочтительных вариантов реализации, специалистам в данной области техники понятно, что в отношении представленных соединений, лекарственных форм и способов, а также стадий или последовательности стадий способа, описанного в данном документе, могут быть применены изменения, без отступления от концепции, сущности и объема данного изобретения. Более конкретно, очевидно, что некоторые агенты, которые являются химически и физиологически родственными, могут быть использованы вместо агентов, описанных в данном документе, с получением таких же или подобных результатов. Все такие подобные замены и модификации, понятные специалистам в данной области техники, считаются входящими в сущность, объем и концепцию данного изобретения, которые определяются прилагаемой формулой изобретения.

#### Ссылки

Следующие ссылки в той мере, в какой они обеспечивают иллюстративные процедурные или другие подробности, дополняющие изложенные в данном документе, специально включены в настоящий документ посредством ссылки.

US 7915402

US 7943778

US 8071632

US 8124799

US 8129429

US 8338618

US 8993640

US 9512094

US 9701709

US 9889143

WO 2009/129546

WO 2012/125488

WO 2014/040056

Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-26, 2008.

Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2 изд., Academic Press, Нью-Йорк, 2012.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-80, 2003.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-32, 2006.

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

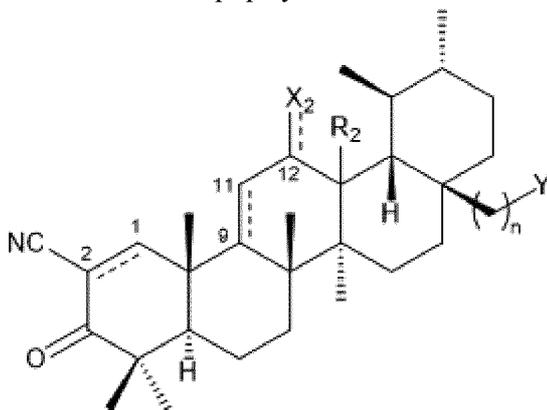
Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 марта 2007 г.

- Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-89, 2005.
- Dinkova-Kostova & Wang, *Chem. Biol. Interact.*, 192(1-2):101-6, 2011.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Favaloro *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:4801-05, 2002.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fu *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 12(28):5192-5200, 2014.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, под ред. Stahl and Wermuth, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-30, 2002.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-09, 2006.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-28, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-14, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-34, 1999.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-46, 2000a.
- Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-91, 2003.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-77, 2000b.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-78, 2011.
- Hong, *et al.*, 2012.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-36, 2001.
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-46, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-26, 2007.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-52, 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):4789-98, 2005.
- Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-19, 2007b.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-69, 2007a.
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-16, 2006.
- Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-69, 2005.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-70, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-25, 2007.
- Pergola *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 365(4):327-36, 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):659-61, 2008
- Reisman *et al.*, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-54, 2014.

- Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(доп.):S53-71, 2003.
- Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-85, 2003.
- Roubalová *et al.*, *Chem. Bio. Interact.*, 260:58-66, 2016.
- Roubalová *et al.*, *Fitoterapia*, 119:115-20, 2017.
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-63, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-11, 2005.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-47, 1994.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-79, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-73, 2006.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7 изд., Wiley, 2013.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-23, 1998.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-41, 1999.
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-80, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-37, 1997.
- Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Wang *et al.*, *Cancer Res.*, 66:10983-94, 2006.
- Wu *et al.*, *PloS One*, 7(10):e44686, 2012.
- Xie T *et al.*, *J Biol Chem.*, 270(12):6894-900, 1995.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I-A),

где:

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

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

связь между атомом 12 и  $X_2$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$n$  равен 0-6;

$X_2$  представляет собой оксо, или  $X_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше, при условии, что если  $X_2$  представляет собой оксо, то связь между атомом 12 и  $X_2$  представляет собой двойную связь, и если  $X_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше, то указанная связь между атомом 12 и  $X_2$  представляет собой одинарную связь

$R_2$  представляет собой водород или гидроксид; или  $R_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше; и

$Y$  представляет собой водород, гидроксид, галоген или амин; или

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

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O) $R_5$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O) $R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или амин; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>,

циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

–C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, –NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или –NHOR<sub>13</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>;

–NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, или

–CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

R<sub>10</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–C(O)R<sub>12</sub>, где:

R<sub>12</sub> представляет собой водород, амино, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–CH=NOR<sub>11</sub>, где:

R<sub>11</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

Y связан с R<sub>2</sub> и представляет собой –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sub>1</sub>–, где:

m равен 0-6; и

X<sub>1</sub> представляет собой –O–; или

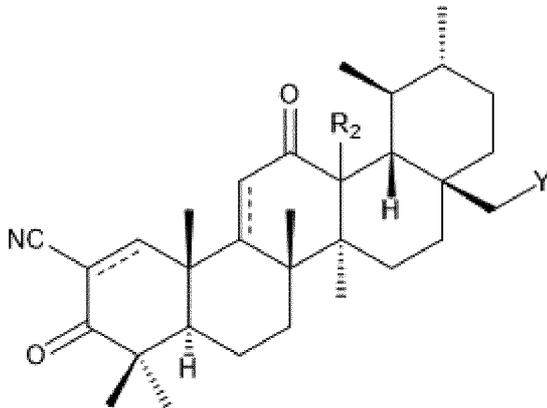
Y связан с X<sub>2</sub> и представляет собой –(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>C(O)–, где:

o равен 0-6; и

X<sub>2</sub> представляет собой –O–;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно определено как:



(I),

где:

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой одинарную связь, двойную

связь или эпоксидированную двойную связь;

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

$n$  равен 0-6;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксид; или  $R_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше; и

$Y$  представляет собой водород, гидроксид, галоген или амин; или

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

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или амин; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

– $C(O)R_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, – $NHC(NH)$ -алкил<sub>(C≤12)</sub> или – $NHOR_{13}$ , где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил или замещенный алкил;

– $NR_8R_9$ , где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

$R_9$  представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>,

– $CO_2R_{10}$ , где:

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

– $C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, амин, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

$-\text{CH}=\text{NOR}_{11}$ , где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил $_{(C\leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C\leq 12)}$ ; или

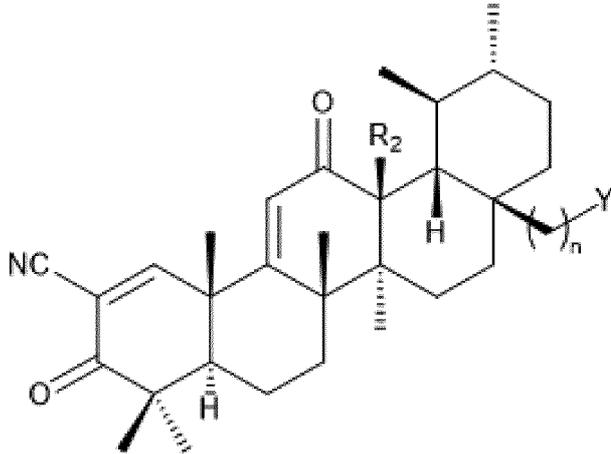
$Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_1-$ , где:

$m$  равен 0-6; и

$X_1$  представляет собой  $-\text{O}-$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что дополнительно определено как:



где:

$n$  равен 0-6;

$R_2$  представляет собой водород или гидроксигруппу; или  $R_2$  связан с  $Y$ , определение которого приведено выше; и

$Y$  представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген или аминогруппу; или

алкил $_{(C\leq 12)}$ , алкенил $_{(C\leq 12)}$ , алкинил $_{(C\leq 12)}$ , алкиламино $_{(C\leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 12)}$ , амидо $_{(C\leq 12)}$ , ацилокси $_{(C\leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$ , арил $_{(C\leq 12)}$ , гетероарил $_{(C\leq 12)}$ , аралкил $_{(C\leq 12)}$ , гетероаралкил $_{(C\leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{арендиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_3$ , замещенный  $-\text{арендиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_3$ ,  $-\text{гетероарендиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_3$  или замещенный  $-\text{гетероарендиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил $_{(C\leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{алкандиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_4$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C\leq 12)}-\text{R}_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси $_{(C\leq 12)}$ , алкиламино $_{(C\leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{алкандиил}_{(C\leq 12)}-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$  или замещенный  $-\text{алкандиил}_{(C\leq 12)}-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксигруппу или аминогруппу; или

алкокси $_{(C\leq 12)}$ , алкиламино $_{(C\leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C\leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C\leq 12)}$ , циклоалкокси $_{(C\leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C\leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$ , замещенный

гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, -NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или -NHOR<sub>13</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил или замещенный алкил;

-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>,

-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

R<sub>10</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

-C(O)R<sub>12</sub>, где:

R<sub>12</sub> представляет собой водород, амино, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

-CH=NOR<sub>11</sub>, где:

R<sub>11</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; или

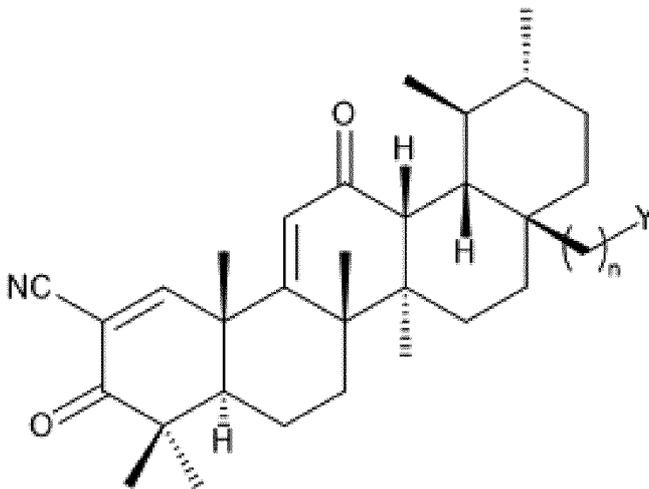
Y связан с R<sub>2</sub> и представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sub>1</sub>-, где:

m равен 0-6; и

X<sub>1</sub> представляет собой -O;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что дополнительно определено как:



(III),

где:

n равен 0-6;

Y представляет собой водород, гидрокси, галоген или амино; или

алкил<sub>(C≤12)</sub>, алкенил<sub>(C≤12)</sub>, алкинил<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, амидо<sub>(C≤12)</sub>, ацилокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, арил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤12)</sub>, аралкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероаралкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из

указанных групп; или

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>, замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>, –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub> или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>, где:

R<sub>3</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>4</sub> или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>4</sub>, где:

R<sub>4</sub> представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O)R<sub>5</sub> или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O)R<sub>5</sub>, где:

R<sub>5</sub> представляет собой гидроксид или амин; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, –NHC(NH)–алкил<sub>(C≤12)</sub> или –NHOR<sub>13</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил или замещенный алкил;

–NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>,

–CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

R<sub>10</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–C(O)R<sub>12</sub>, где:

R<sub>12</sub> представляет собой водород, амин, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп;

–CH=NOR<sub>11</sub>, где:

R<sub>11</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой двойную связь или эпоксицированную двойную связь.

6. Соединение по п. 1, 2 или 5, отличающееся тем, что связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой двойную связь.

7. Соединение по п. 1, 2 или 5, отличающееся тем, что связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой эпоксицированную двойную связь.

8. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что связь между атомом 9 и атомом 11 представляет собой одинарную связь.

9. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что связь между атомом 9 и атомом 11 представляет собой двойную связь.

10. Соединение по любому из пп. 1 или 5-11, отличающееся тем, что  $X_2$  представляет собой оксо.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что  $n$  равен 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что  $n$  равен 0.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что  $n$  равен 1.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что  $n$  равен 2.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой водород, гидроксид, галоген или амино; или

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

–арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , замещенный –арендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O)– $R_5$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>–C(O)– $R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или амино; или

алкокси<sub>(C≤12)</sub>, алкиламино<sub>(C≤12)</sub>, диалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкокси<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой амино; или

алкил<sub>(C≤12)</sub>, амидо<sub>(C≤12)</sub>, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, гетероарил<sub>(C≤12)</sub> или замещенную версию любой из указанных групп; или

–гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$  или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_3$ , где:

$R_3$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>; или

–алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$  или замещенный –алкандиил<sub>(C≤12)</sub>– $R_4$ , где:

$R_4$  представляет собой алкокси<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкокси<sub>(C≤12)</sub>.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой амино.

18. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

19. Соединение по любому из пп. 1-16 и 18, отличающееся тем, что  $Y$  представляет

собой замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

20. Соединение по любому из пп. 1-16, 18 и 19, отличающееся тем, что Y представляет собой гидроксиметил или метиламинометил.

21. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Y представляет собой амидо<sub>(C≤12)</sub> или замещенный амидо<sub>(C≤12)</sub>.

22. Соединение по любому из пп. 1-16 и 21, отличающееся тем, что Y представляет собой амидо<sub>(C≤12)</sub>.

23. Соединение по любому из пп. 1-16, 21 и 22, отличающееся тем, что Y представляет собой ацетамидо или пропионамидо.

24. Соединение по любому из пп. 1-16 и 21, отличающееся тем, что Y представляет собой замещенный амидо<sub>(C≤12)</sub>.

25. Соединение по любому из пп. 1-16, 21 и 24, отличающееся тем, что Y представляет собой 2,2-дифторпропионамидо.

26. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Y представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

27. Соединение по любому из пп. 1-16 и 26, отличающееся тем, что Y представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

28. Соединение по любому из пп. 1-16, 26 и 27, отличающееся тем, что Y представляет собой оксазолидин-3-ил или азетидин-1-ил.

29. Соединение по любому из пп. 1-16 и 26, отличающееся тем, что Y представляет собой замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

30. Соединение по любому из пп. 1-16, 26 и 29, отличающееся тем, что Y выбран из группы: 2-оксооксазолидин-3-ила, 3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ила, 2-оксоимидазолидин-1-ила, 2,5-диоксопирролидин-1-ила, метил-3-оксопиразолидин-1-карбоксилата, 5-оксопиразолидин-1-ила, 2-оксоазетидин-1-ила и 2-оксопирролидин-1-ила.

31. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Y представляет собой гетероарил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероарил<sub>(C≤12)</sub>.

32. Соединение по любому из пп. 1-16 и 31, отличающееся тем, что Y представляет собой гетероарил<sub>(C≤12)</sub>.

33. Соединение по любому из пп. 1-16, 31 и 32, отличающееся тем, что Y представляет собой 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-тетразол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-имидазол-1-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил.

34. Соединение по любому из пп. 1-16 и 31, отличающееся тем, что Y представляет собой замещенный гетероарил<sub>(C≤12)</sub>.

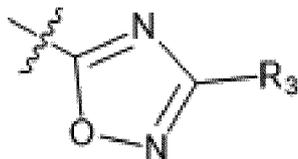
35. Соединение по любому из пп. 1-16, 31 и 34, отличающееся тем, что Y представляет собой 4-бром-1H-пиразол-1-ил, 3-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 3-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил,

3-(1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил или 3-(фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

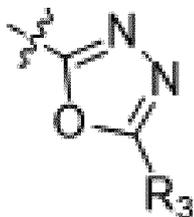
36. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что Y представляет собой –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub> или замещенный –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>.

37. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36, отличающееся тем, что Y представляет собой –гетероарендиил<sub>(C≤12)</sub>–R<sub>3</sub>.

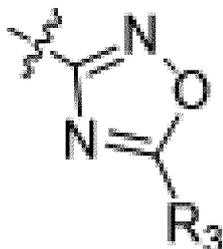
38. Соединение по любому из пп. 1-16, 36 и 37, отличающееся тем, что Y представляет собой группу формулы:



39. Соединение по любому из пп. 1-16, 36 и 37, отличающееся тем, что Y представляет собой группу формулы:



40. Соединение по любому из пп. 1-16, 36 и 37, отличающееся тем, что Y представляет собой группу формулы:



41. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

42. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-41, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой алкил<sub>(C≤12)</sub>.

43. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-42, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой метил или этил.

44. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-41, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

45. Соединение по любому из пп. 1-16, 36-41 и 44, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой 2-метоксиэтил, метоксиметил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, (диметиламино)метил, 1-метоксиэтил или фторметил.

46. Соединение по любому из пп. 1-16, 41 и 44, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой полярно-замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>.

47. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой монополярно-замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

48. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 46 и 47 44, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой моноаминоалкил $_{(C \leq 12)}$ , монофторалкил $_{(C \leq 12)}$  или моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ .

49. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46-48, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой монофторалкил $_{(C \leq 12)}$  или моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ .

50. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46-49, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой моногидроксиалкил $_{(C \leq 12)}$ .

51. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46-50, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой 2-гидроксиэтил или гидроксиметил.

52. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46-49, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой монофторалкил $_{(C \leq 12)}$ .

53. Соединение по любому из пп. 1-16, 41, 44 и 46-50, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой фторметил.

54. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой циклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

55. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40 и 54, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

56. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40, 54 и 55, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой циклопропил.

57. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой  $\text{-алкандиил}_{(C \leq 12)}\text{-}R_4$  или замещенный  $\text{-алкандиил}_{(C \leq 12)}\text{-}R_4$ .

58. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40 и 57, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой  $\text{-метандиил-}R_4$ .

59. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40, 57 и 58, отличающееся тем, что  $R_4$  представляет собой алкокси $_{(C \leq 12)}$ .

60. Соединение по любому из пп. 1-16 и 36-40 и 57-59, отличающееся тем, что  $R_4$  представляет собой *трет*-бутоксид.

61. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой  $\text{-алкандиил}_{(C \leq 12)}\text{-}C(O)R_5$  или замещенный  $\text{-алкандиил}_{(C \leq 12)}\text{-}C(O)R_5$ , где:

$R_5$  представляет собой гидроксид или аминид; или алкокси $_{(C \leq 12)}$ , алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкоксид $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

62. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что  $R_5$  представляет собой гидроксид.

63. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что  $R_5$  представляет собой аминид.

64. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что  $R_5$  представляет

собой алкокси<sub>(C≤12)</sub>.

65. Соединение по любому из пп. 1-15, 57 или 64, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой метокси.

66. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой алкиламино<sub>(C≤12)</sub>.

67. Соединение по любому из пп. 1-15, 61 или 66, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой метиламино или этиламино.

68. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой замещенный алкиламино<sub>(C≤12)</sub>.

69. Соединение по любому из пп. 1-15, 61 и 68, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой 2,2-дифторэтан-1-амино.

70. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>

71. Соединение по любому из пп. 1-15, 61 и 70, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

72. Соединение по любому из пп. 1-15, 61, 70 и 71, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклопропил<sub>(C≤12)</sub>.

73. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>.

74. Соединение по любому из пп. 1-15, 61 и 73, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>

75. Соединение по любому из пп. 1-15, 61, 73 и 74, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклопропиламино.

76. Соединение по любому из пп. 1-15 и 61, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

77. Соединение по любому из пп. 1-15, 61 и 76, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>.

78. Соединение по любому из пп. 1-15, 61, 76 и 77, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой азетидин или пирролидин.

79. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что Y представляет собой:  
-C(O)R<sub>7</sub>, где:

R<sub>7</sub> представляет собой водород, гетероциклоалкил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub> или замещенный циклоалкиламино<sub>(C≤12)</sub>, -NHC(NH)-алкил<sub>(C≤12)</sub> или -NHOR<sub>13</sub>, где:

R<sub>13</sub> представляет собой водород, алкил или замещенный алкил;

-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, где:

R<sub>8</sub> представляет собой водород, алкил<sub>(C≤12)</sub> или замещенный алкил<sub>(C≤12)</sub>; и

R<sub>9</sub> представляет собой ацил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный ацил<sub>(C≤12)</sub>, алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный алкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub>, замещенный циклоалкилсульфонил<sub>(C≤12)</sub> или

-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, где:

$R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-CH=NOR_{11}$ , где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

80. Соединение по любому из пп. 1-14 и 79, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой:

$-C(O)R_7$ , где:

$R_7$  представляет собой водород, гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ ,  $-NHC(NH)$ -алкил $_{(C \leq 12)}$  или  $-NHOR_{13(C \leq 12)}$ , где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил или замещенный алкил.

81. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 80, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой водород.

82. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 80, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

83. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80 и 82, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

84. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80, 82 и 83, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой циклопропиламино.

85. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 80, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

86. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80 и 85, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

87. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80, 85 и 86, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой азетидин или пирролидин.

88. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 80, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой  $-NHC(NH)$ -алкил $_{(C \leq 12)}$ ,

89. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80 и 88, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой  $-NHC(NH)CH_3$ .

90. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 80, отличающееся тем, что  $R_7$  представляет собой  $-NHOR_{13(C \leq 12)}$ , где:

$R_{13}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

91. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80 и 90, отличающееся тем, что  $R_{13}$  представляет собой водород.

92. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80 и 90, отличающееся тем, что  $R_{13}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ .

93 Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 80, 90 и 92, отличающееся тем, что  $R_{13}$  представляет собой метил.

94. Соединение по любому из пп. 1-14 и 79, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой:

$-NR_8R_9$ , где:

$R_8$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ ; и

$R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ , алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ ; или  $-CO_2R_{10}$ , где  $R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп; или

$-C(O)R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

95. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94, отличающееся тем, что  $R_8$  представляет собой водород.

96. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94, отличающееся тем, что  $R_8$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

97. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94 и 96, отличающееся тем, что  $R_8$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ .

98. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94, 96 и 97, отличающееся тем, что  $R_8$  представляет собой метил.

99. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-98, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ .

100. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-99, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой ацил $_{(C \leq 12)}$ .

101. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-100, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой ацетил, метилацетил, циклопропанкарбоксил или циклобутанкарбоксил.

102. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-99, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой замещенный ацил $_{(C \leq 12)}$ .

103. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-99 и 102, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой метиламинокарбонил, дифторацетил или дифторметилацетил.

104. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-98, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , замещенный алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ .

105. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 104, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой алкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ .

106. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 104 и 105, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой метилсульфонил или этилсульфонил.

107. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 104, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой циклоалкилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ .

108. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 104 и 107, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой циклопропилсульфонил $_{(C \leq 12)}$ .

109. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-98, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой  $-\text{CO}_2R_{10}$ , где  $R_{10}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

110. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 109, отличающееся тем, что  $R_{10}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

111. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 109 и 110, отличающееся тем, что  $R_{10}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ .

112. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 109-111, отличающееся тем, что  $R_{10}$  представляет собой метил или *трет*-бутил.

113. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 94-98, отличающееся тем, что  $R_9$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})R_{12}$ , где:

$R_{12}$  представляет собой водород, amino, алкиламино $_{(C \leq 12)}$ , диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ , гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенную версию любой из указанных групп.

114. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой водород.

115. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой amino.

116. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой алкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

117. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113 и 116, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой алкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

118. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113, 116 и 117, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой метиламино или этиламино.

119. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой диалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный диалкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

120. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$  или замещенный циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

121. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113 и 120, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой циклоалкиламино $_{(C \leq 12)}$ .

122. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113, 120 и 121, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой циклопропиламино.

123. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98 и 113, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

124. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113 и 123, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой гетероциклоалкил $_{(C \leq 12)}$ .

125. Соединение по любому из пп. 1-14, 79, 94-98, 113, 123 и 124, отличающееся тем, что  $R_{12}$  представляет собой азетидин.

126. Соединение по любому из пп. 1-14 и 79, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой:  $-CH=NOR_{11}$ , где:

$R_{11}$  представляет собой водород, алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

127. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 126, отличающееся тем, что  $R_{11}$  представляет собой водород.

128. Соединение по любому из пп. 1-14, 79 и 126, отличающееся тем, что  $R_{11}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$  или замещенный алкил $_{(C \leq 12)}$ .

129. Соединение по п. 128, отличающееся тем, что  $R_{11}$  представляет собой алкил $_{(C \leq 12)}$ .

130. Соединение по п. 129, отличающееся тем, что  $R_{11}$  представляет собой метил.

131. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-14, отличающееся тем, что  $Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

$m$  равен 0-6; и

$X_1$  представляет собой  $-O-$ .

132. Соединение по п. 94, отличающееся тем, что  $Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

$m$  равен 1, и

$X_1$  представляет собой  $-O-$ .

133. Соединение по п. 94, отличающееся тем, что  $Y$  связан с  $R_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_mX_1-$ , где:

$m$  равен 2,

$X_1$  представляет собой  $-O-$ .

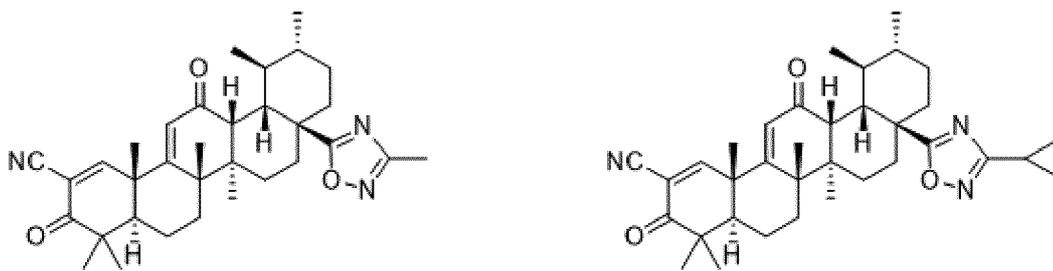
134. Соединение по любому из пп. 1 и 5-14, отличающееся тем, что  $Y$  связан с  $X_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)-$ , где:

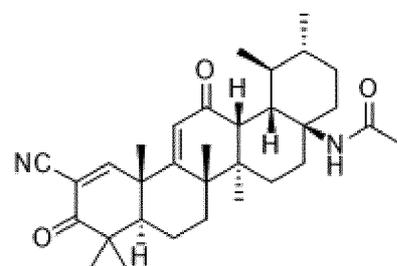
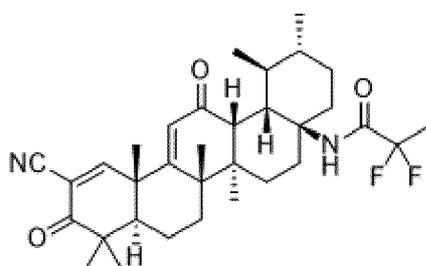
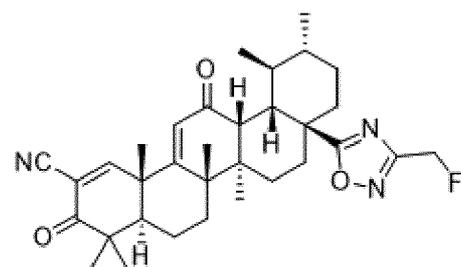
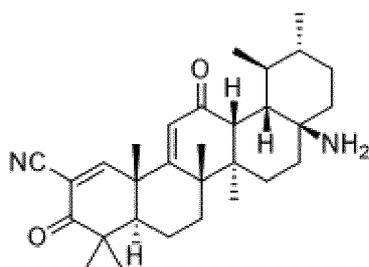
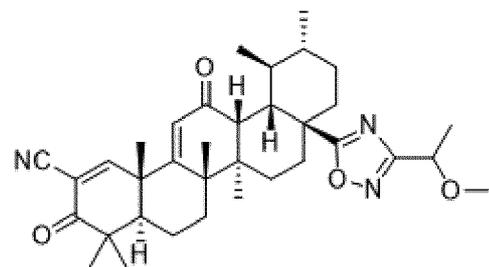
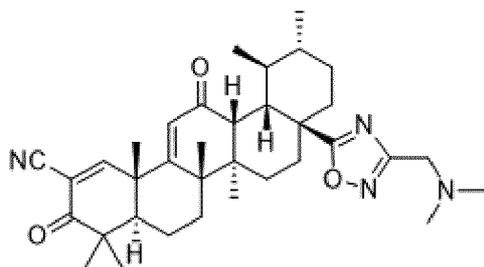
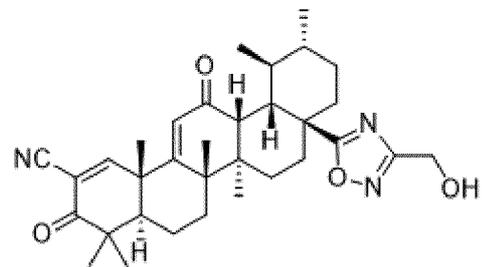
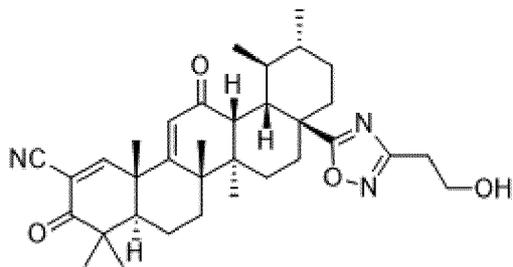
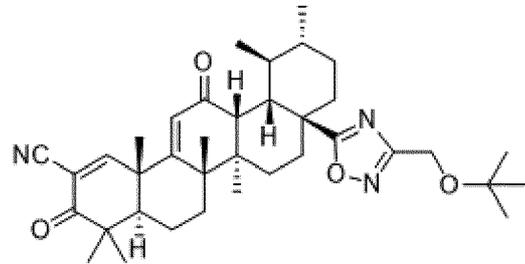
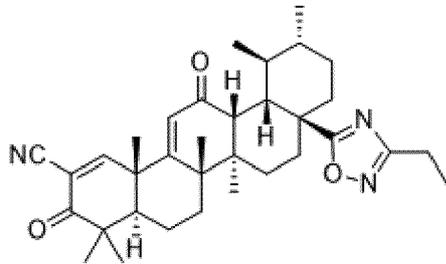
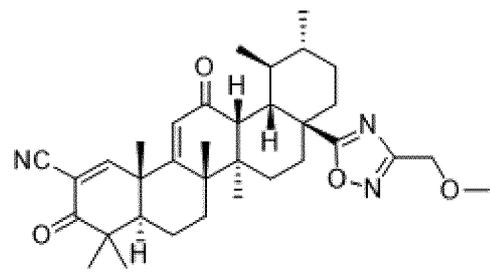
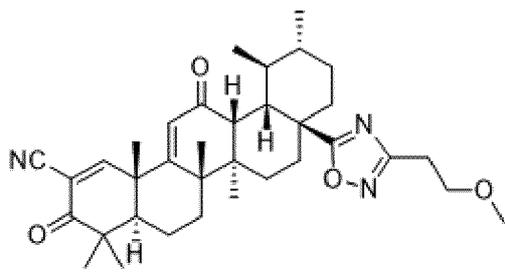
$o$  равен 0-6.

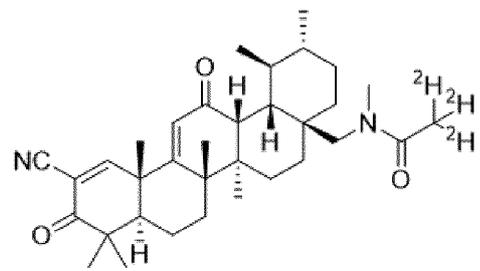
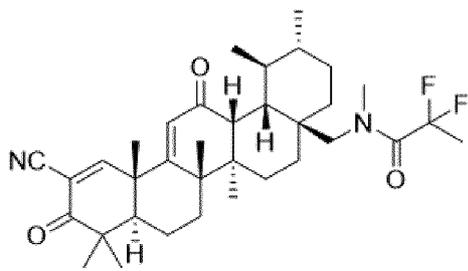
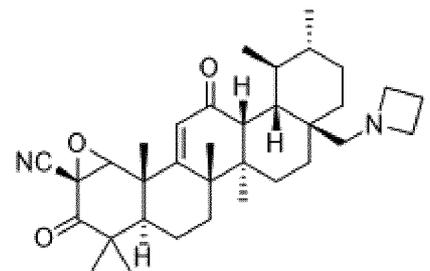
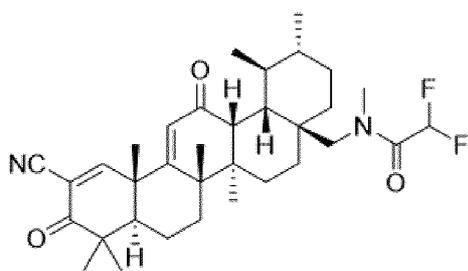
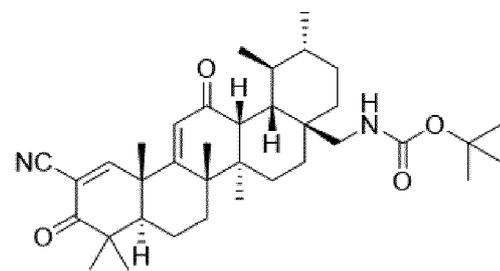
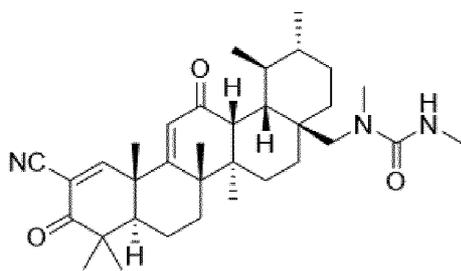
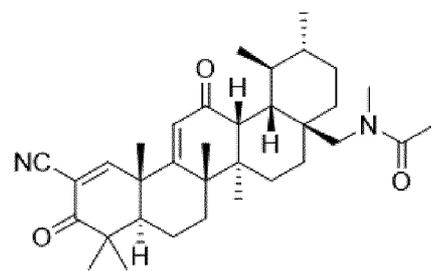
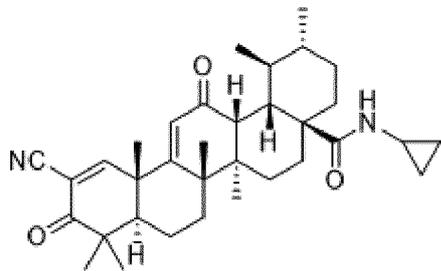
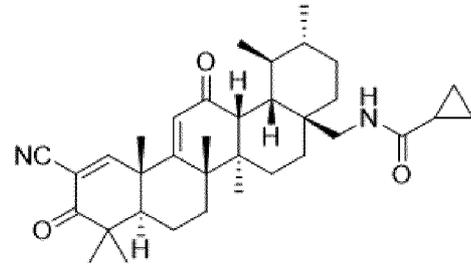
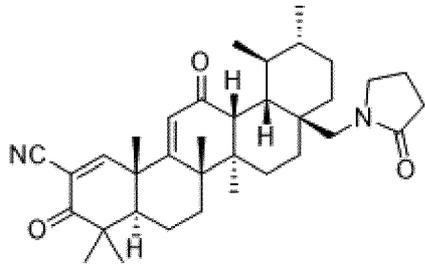
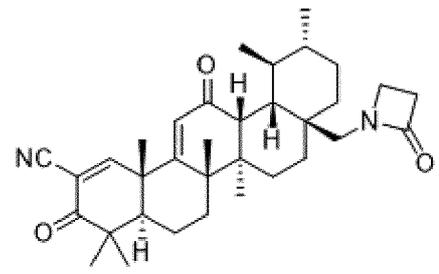
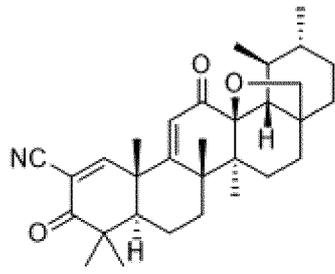
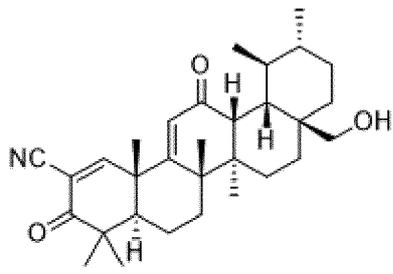
135. Соединение по любому из пп. 1 и 5-14, отличающееся тем, что  $Y$  связан с  $X_2$  и представляет собой  $-(CH_2)_oC(O)-$ , где:

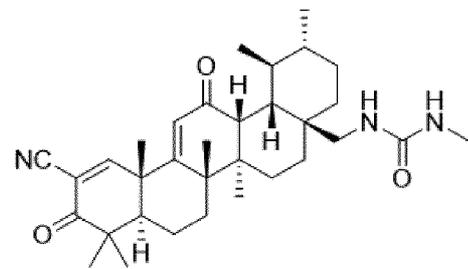
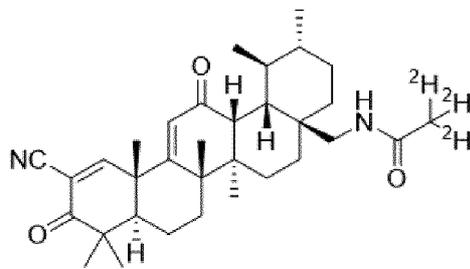
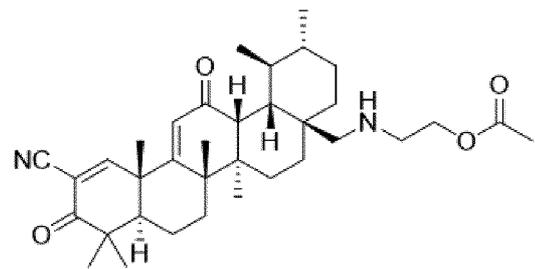
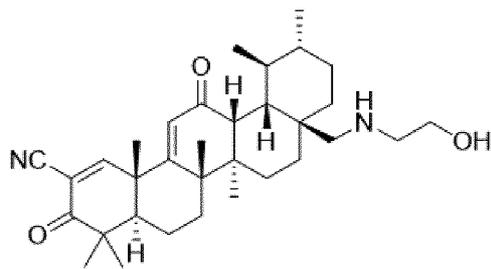
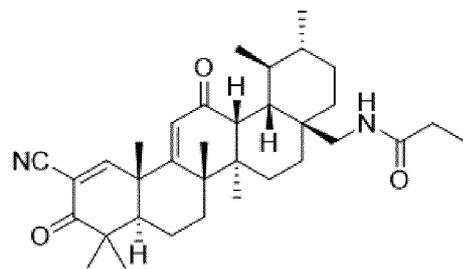
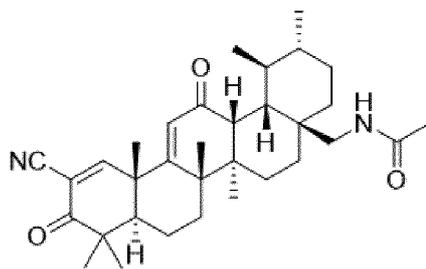
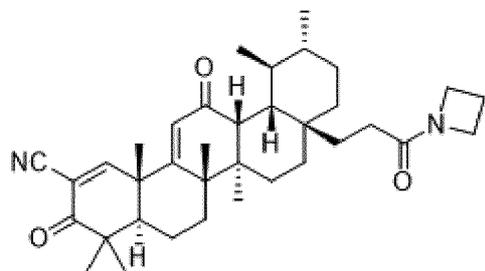
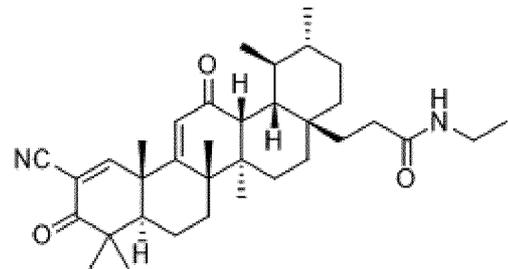
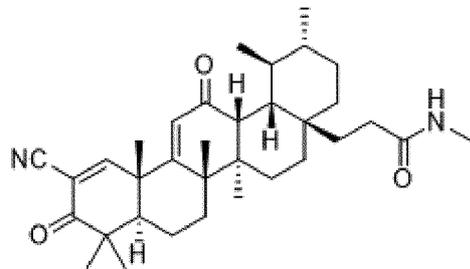
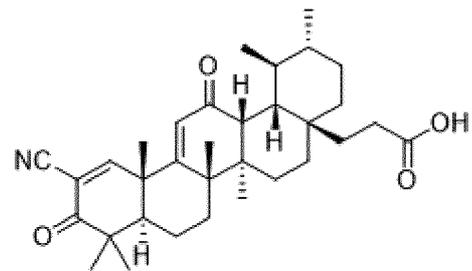
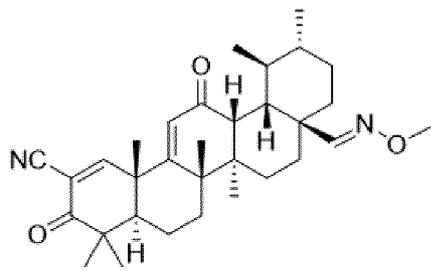
$o$  равен 1.

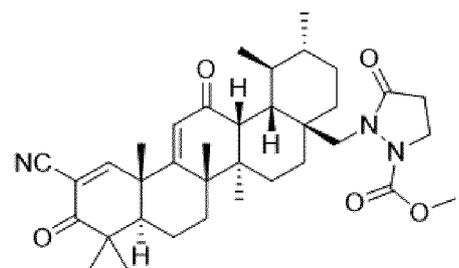
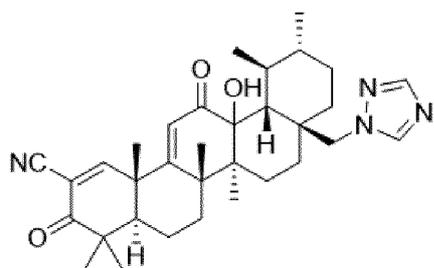
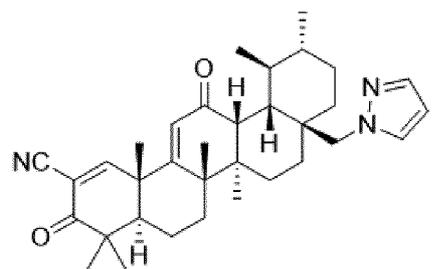
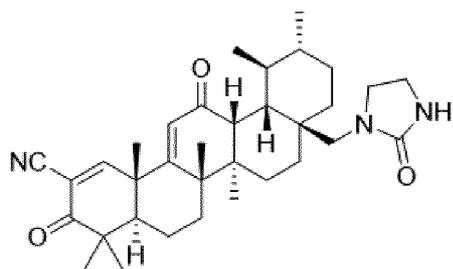
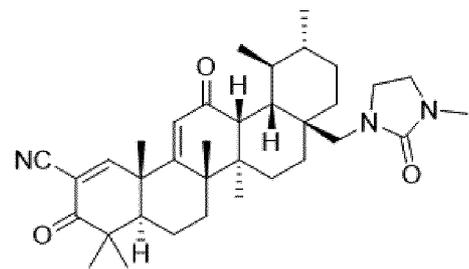
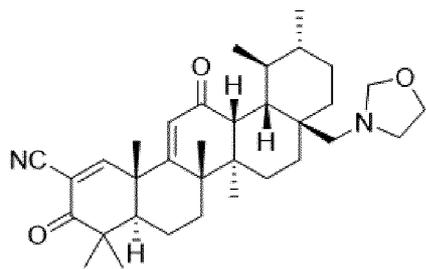
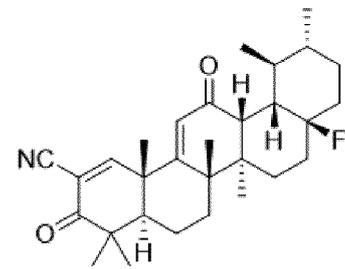
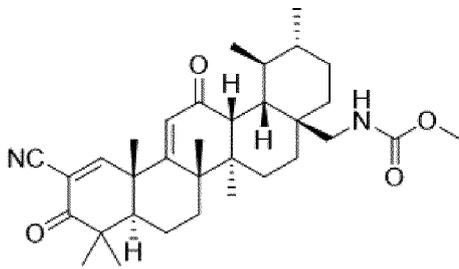
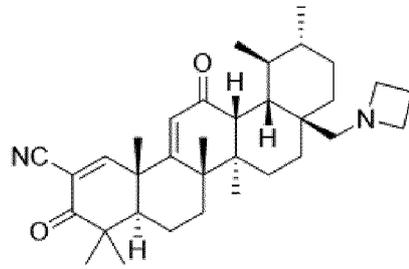
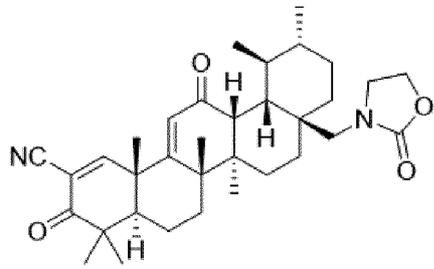
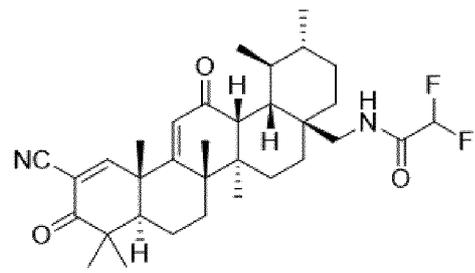
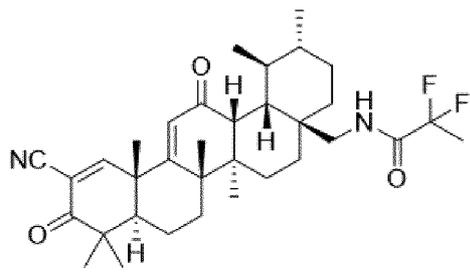
136. Соединение по любому из пп. 1-135, отличающееся тем, что дополнительно определено как:

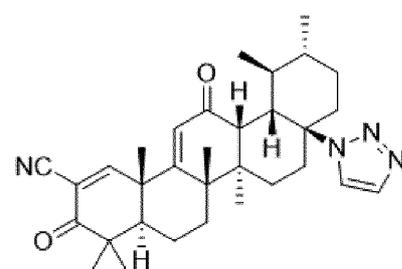
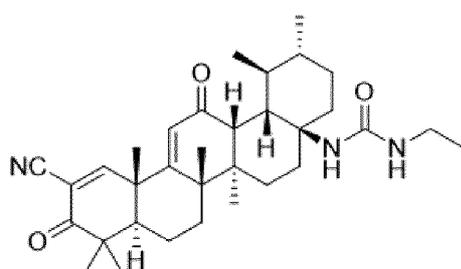
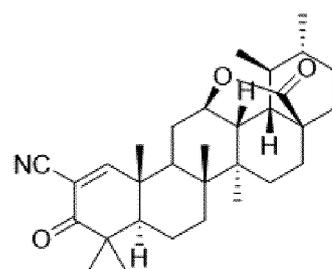
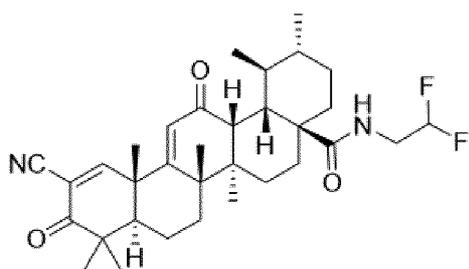
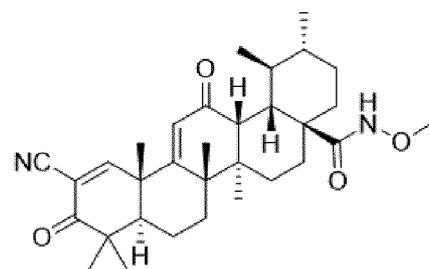
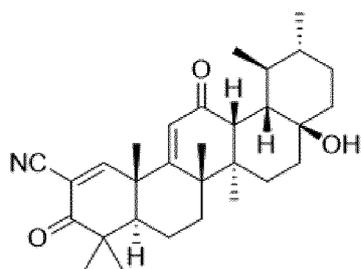
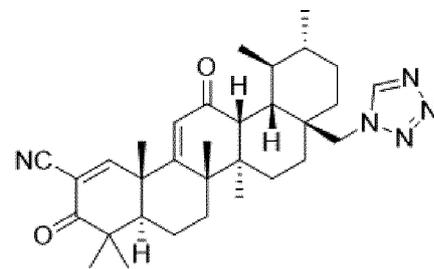
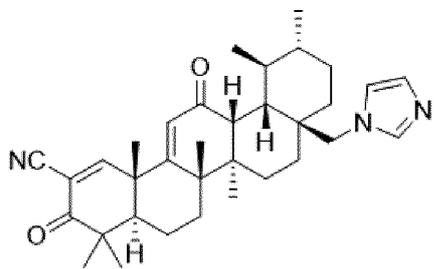
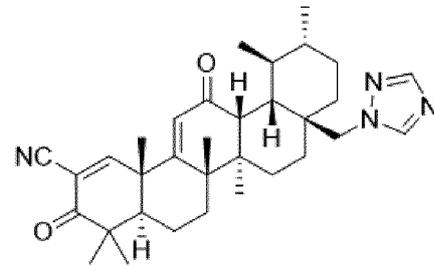
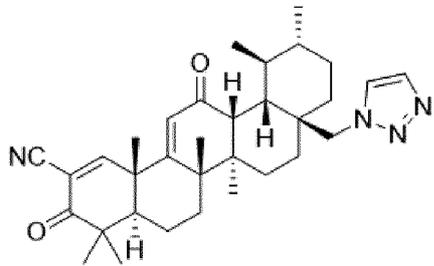
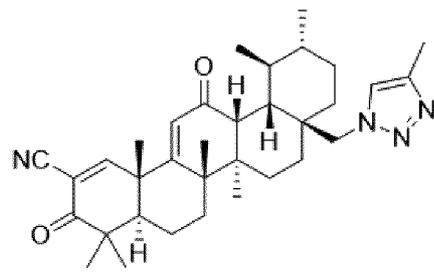
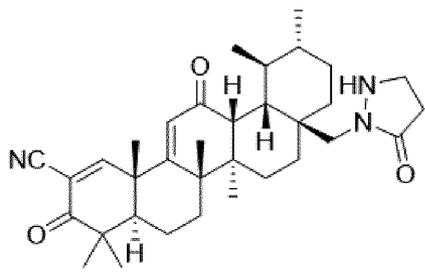


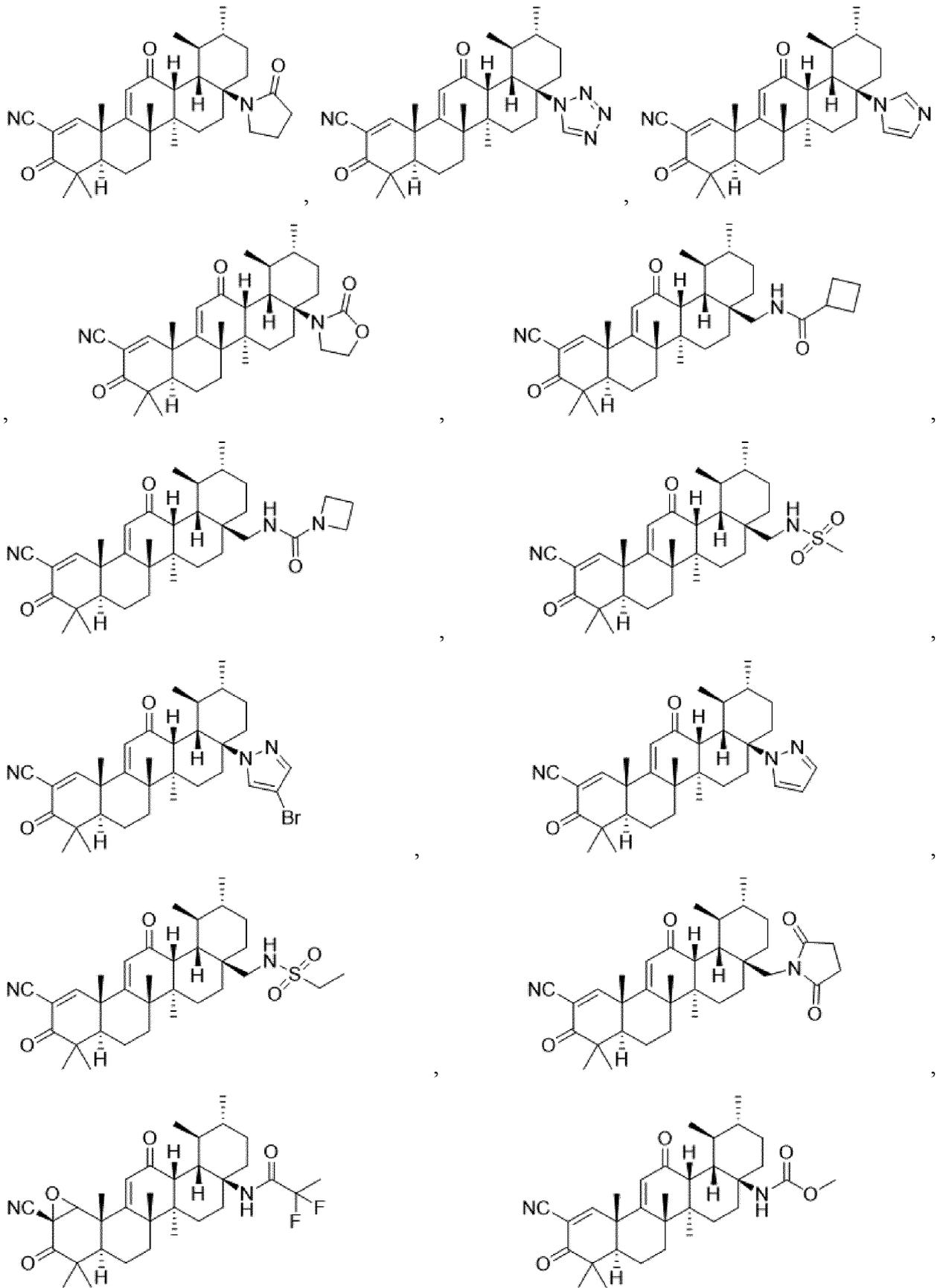


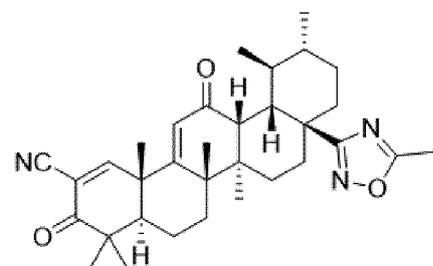
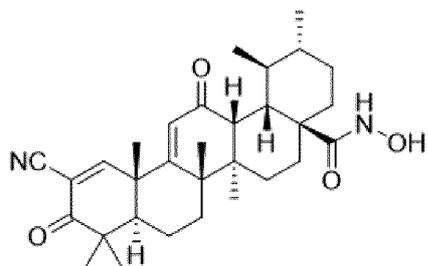
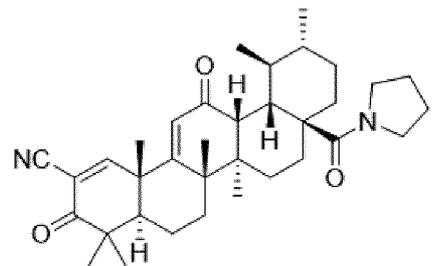
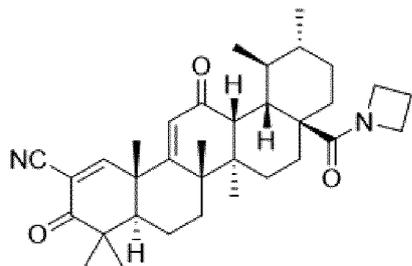
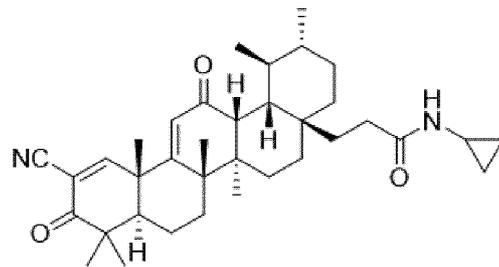
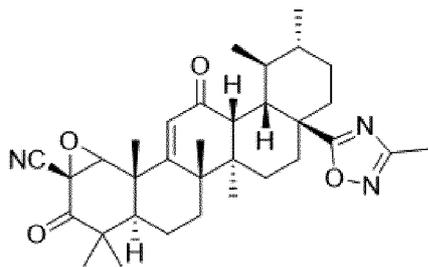
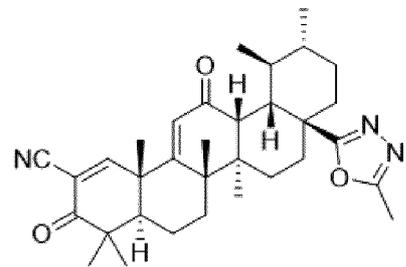
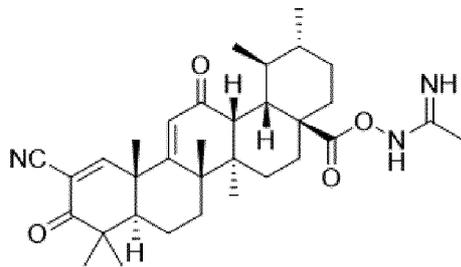
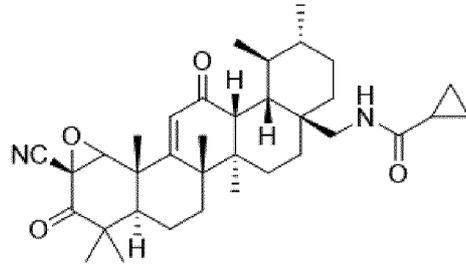
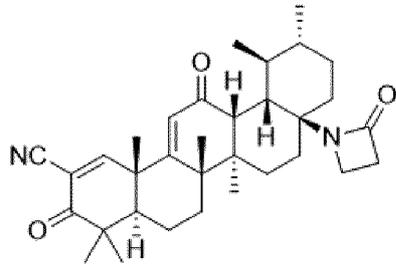
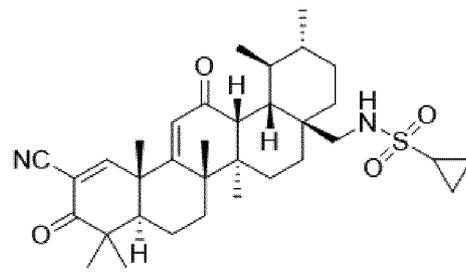
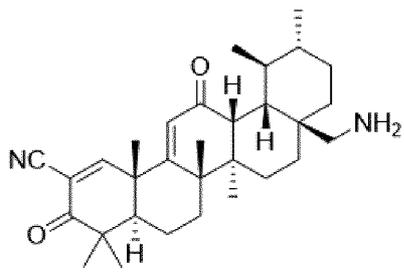


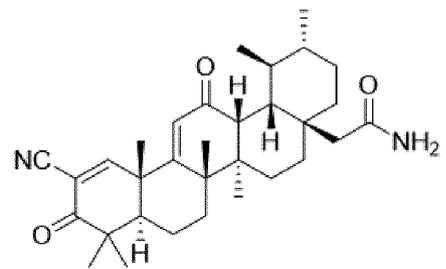
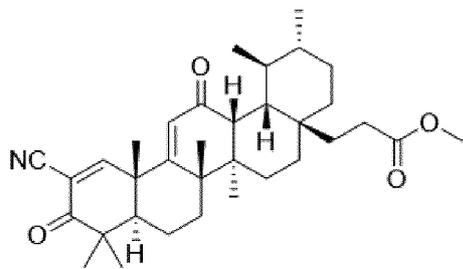
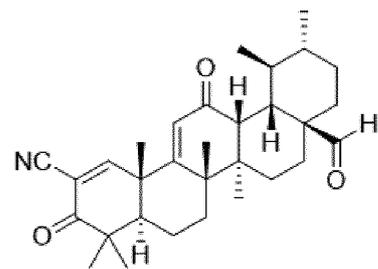
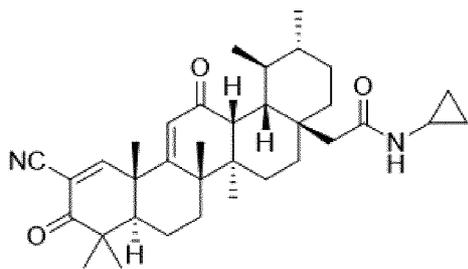
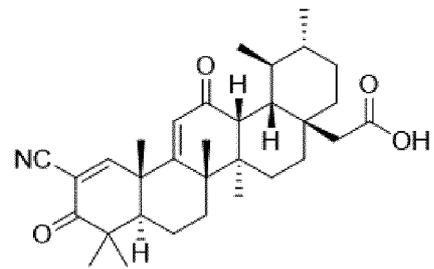
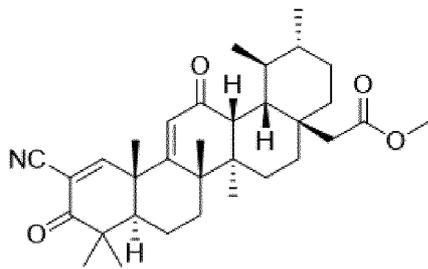
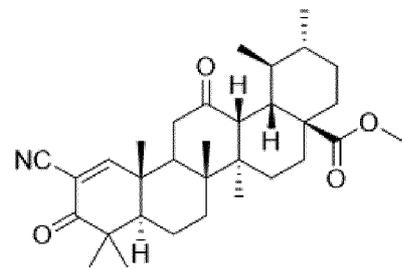
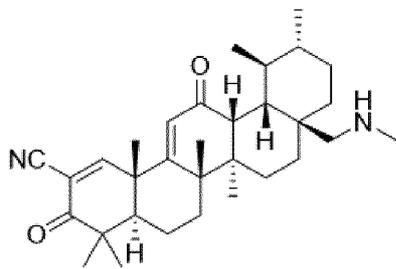
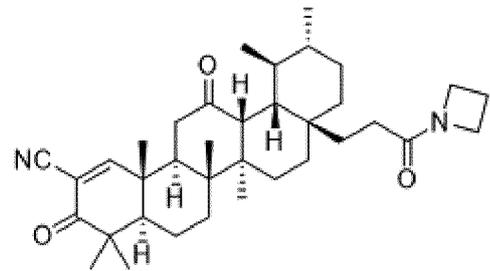
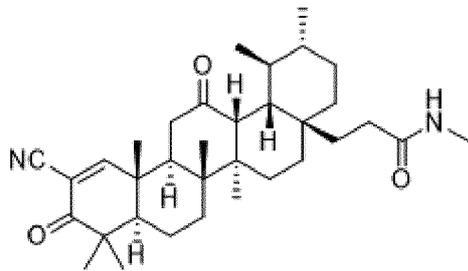
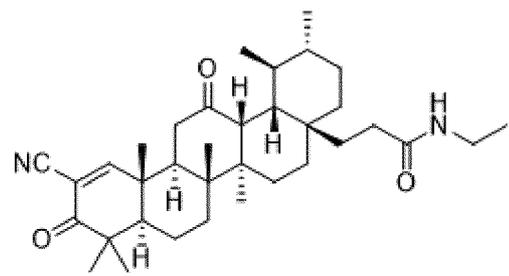
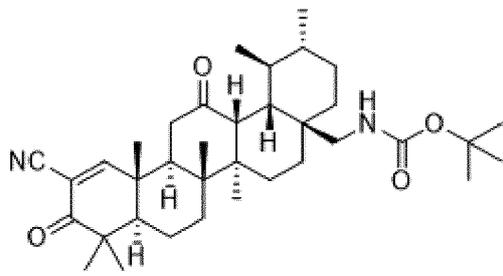


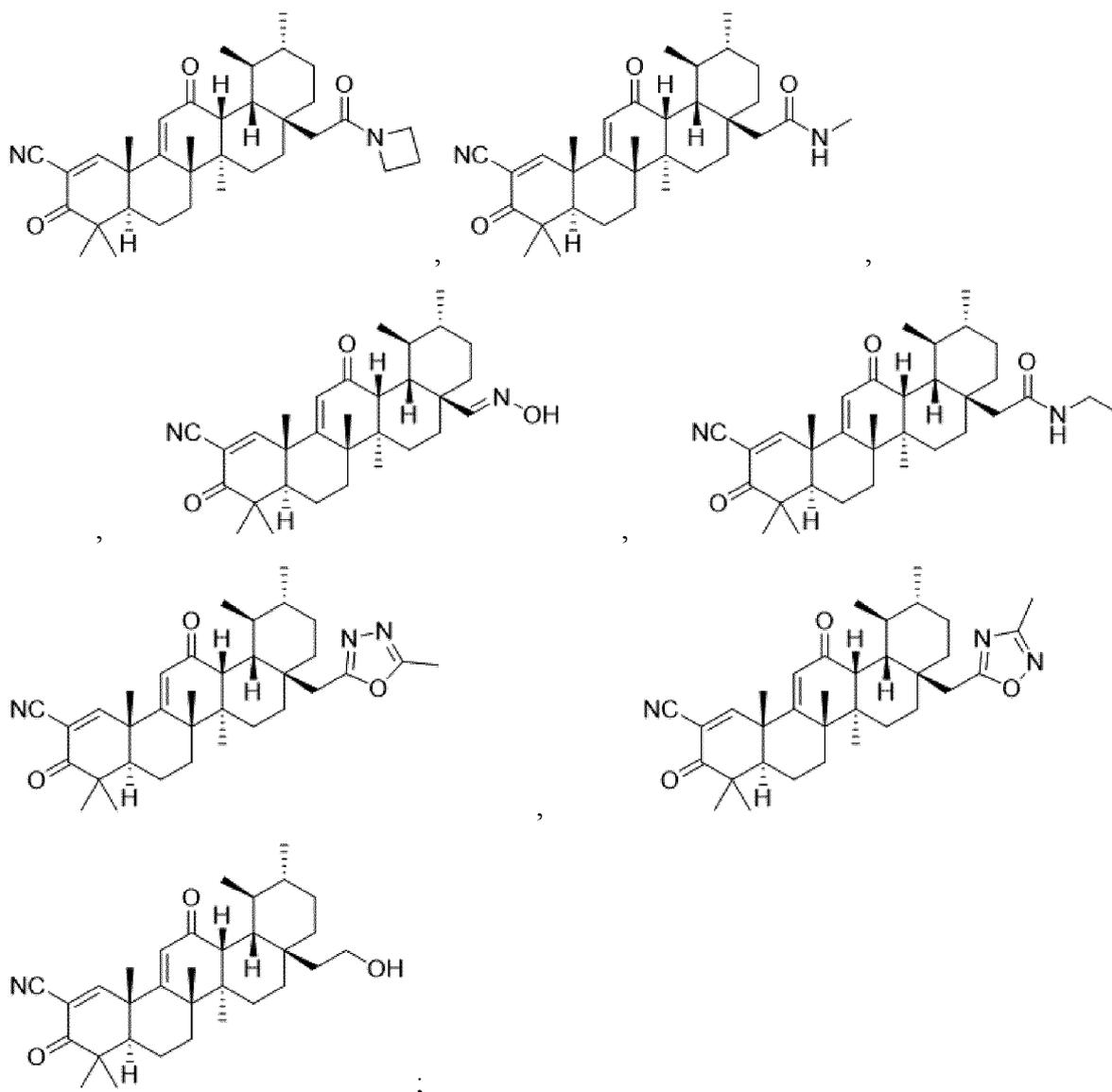






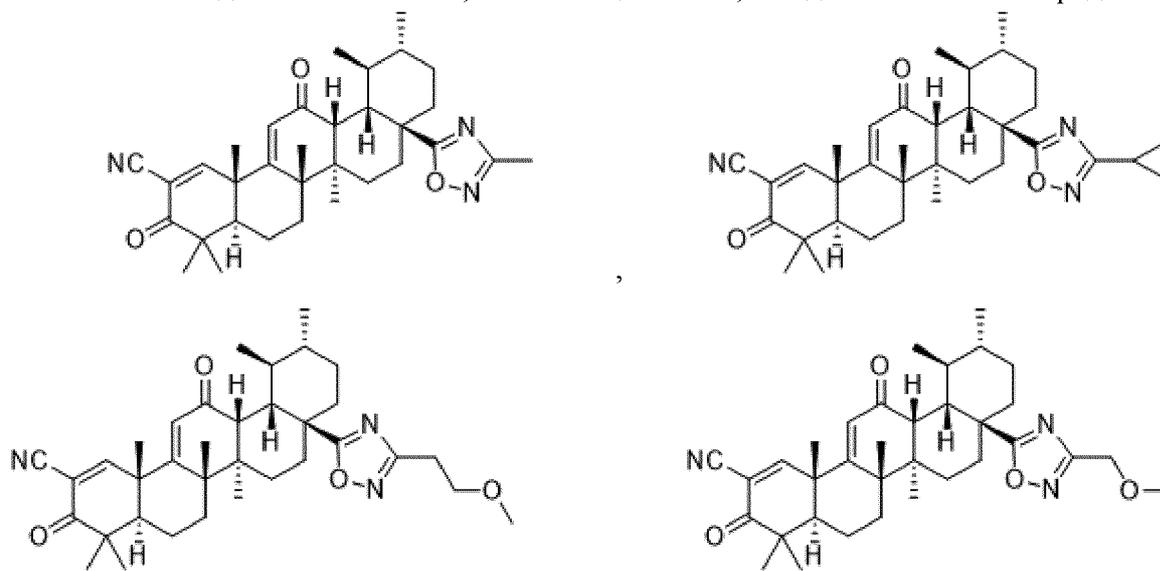


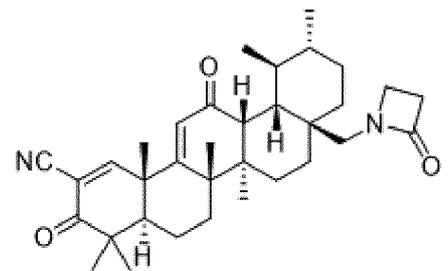
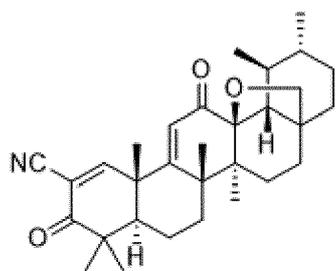
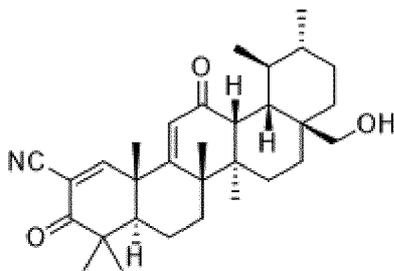
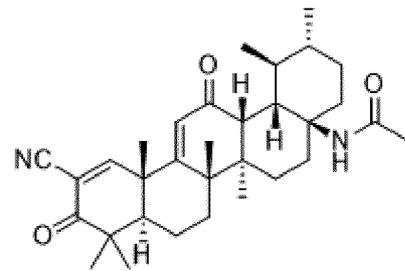
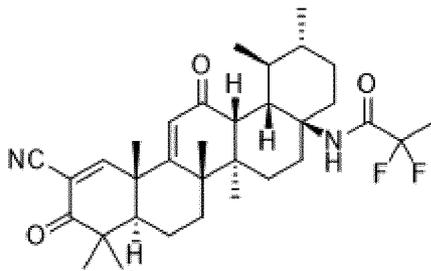
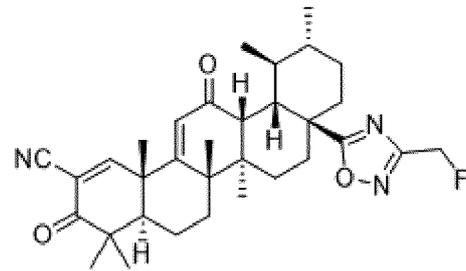
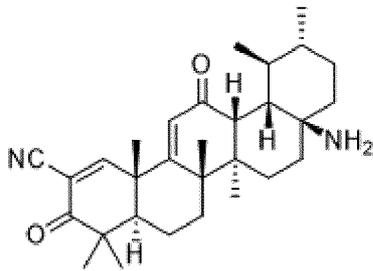
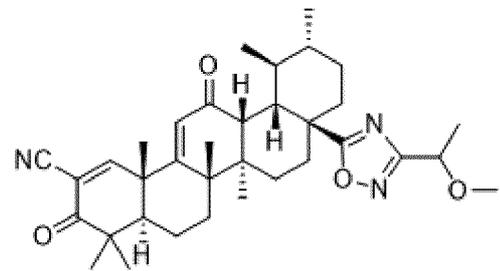
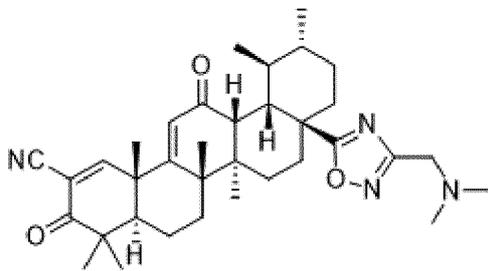
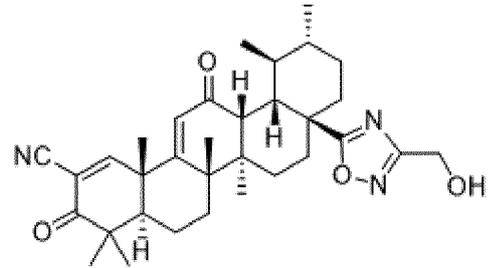
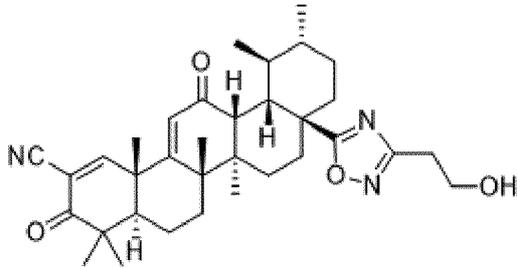
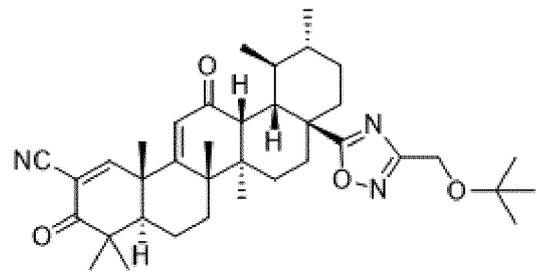
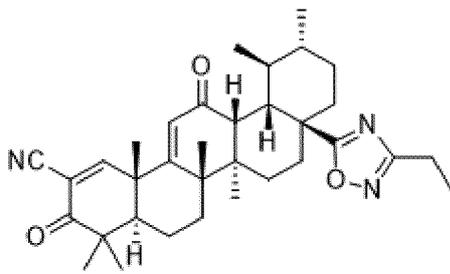


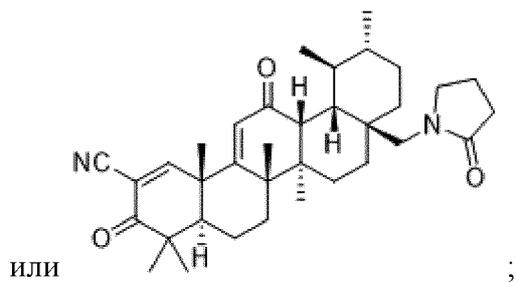


или его фармацевтически приемлемая соль.

137. Соединение по п. 136, отличающееся тем, что дополнительно определено как:

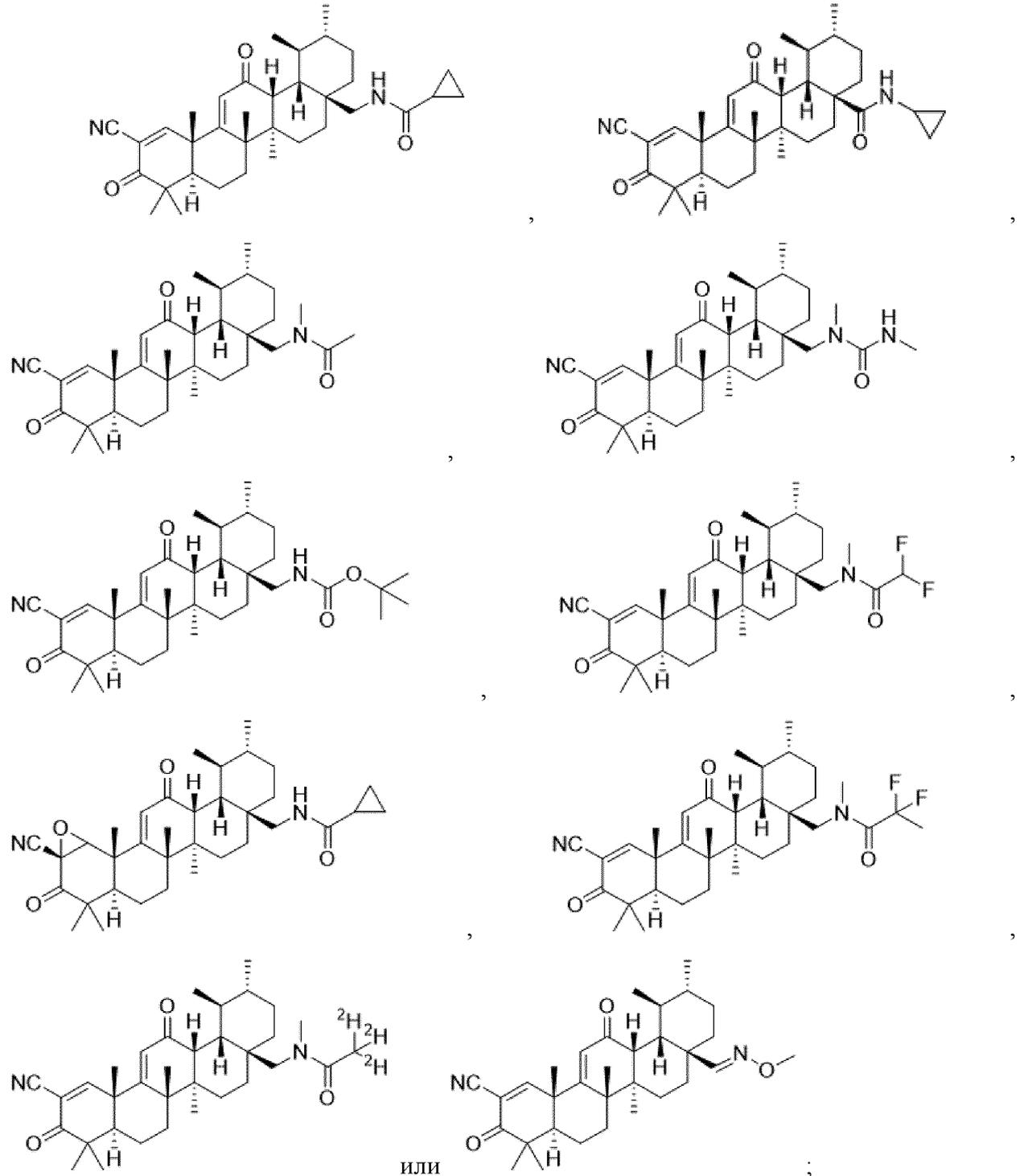






или его фармацевтически приемлемая соль.

138. Соединение по п. 136, отличающееся тем, что дополнительно определено как:



или его фармацевтически приемлемая соль.

139. Соединение по любому из пп. 1-135, отличающееся тем, что дополнительно определено как:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-амино-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

2,2-дифторпропанамид;

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

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

(4aR,6aR,6bS,11R,12S,12aR,12bS,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-тетрадекагидро-3H,9H-12b,8a-(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-фтор-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-8a-(оксазолидин-3-илметил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(азетидин-1-илметил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)ацетамид-2,2,2-d3;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-((5-оксопиразолидин-1-ил)метил)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

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

(3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-7a-(азетидин-1-илметил)-3,3,5a,5b,10,11,13b-гептаметил-2,12-диоксо-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-1a(2H)-карбонитрил;

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

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)-N-метилацетамид-d3;

(4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-12b-гидрокси-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(метоксиимино)метил)-

4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-  
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N-метокси-1,2,6a,6b,9,9,12a-  
гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-  
4a(2H)-карбоксамид;  
(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N-(2,2-дифторэтил)-  
1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-  
гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамид;  
(4aR,6aR,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,13R,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-  
3,16-диоксо-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидро-3H-13,8a-  
(эпоксиметано)пицен-2-карбонитрил;  
1-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)-3-  
этилмочевина;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
диоксо-8a-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
диоксо-8a-(2-оксопирролидин-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
диоксо-8a-(1H-тетразол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(1H-имидазол-1-ил)-  
4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-  
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
диоксо-8a-(2-оксооксазолидин-3-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
ил)метил)циклобутанкарбоксамид;  
N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
ил)метил)азетидин-1-карбоксамид;  
N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
ил)метил)метансульфонамид;  
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-  
4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-  
 диоксо-8a-(1H-пиразол-1-ил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
 октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(аминометил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-  
 гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-  
 октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

N-(((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-циано-3,3,5a,5b,10,11,13b-  
 гептаметил-2,12-диоксо-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-  
 октадекагидропицено[1,2-b]оксирен-7a(2H)-ил)метил)циклопропанкарбоксамид;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
 10,14-диоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a-  
 карбонил)окси)ацетимидамид;

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

3-(((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-  
 10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-  
 ил)пропановая кислота;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(азетидин-1-карбонил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-(пирролидин-1-карбонил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

трет-бутил-(((1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)метил)карбамат;

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)-N-этилпропанамид;

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-ил)-N-метилпропанамид;

(4aR,6aR,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bR)-8a-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-икосагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-8a-((метиламино)метил)-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

метил-(1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидропицен-4a(2H)-карбоксилат;

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

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)уксусная кислота;

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-формил-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-ил)пропановая кислота;

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

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

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-

4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

140. Соединение по п. 103, отличающееся тем, что дополнительно определено как:

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

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(трет-бутоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-амино-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-

октадекагидропицен-2-карбонитрил;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

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

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

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

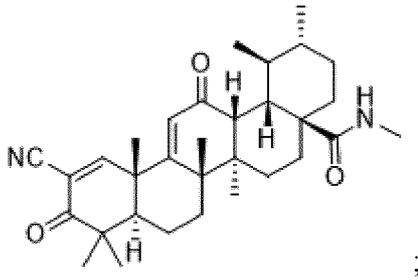
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-((2-оксоазетидин-1-ил)метил)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил; или

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-гептаметил-3,13-диоксо-8a-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-октадекагидропицен-2-карбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

141. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

142. Соединение по п. 141, отличающееся тем, что дополнительно определено как: (1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-циано-N,1,2,6a,6b,9,9,12a-октаметил-10,14-диоксо-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-гексадекагидропицен-4a(2H)-карбоксамид

или его фармацевтически приемлемая соль.

143. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(А) соединение по любому из пп. 1-142; и

(В) вспомогательное вещество.

144. Фармацевтическая композиция по п. 143, составленная для перорального, интраадипозального, внутриартериального, внутрисуставного, внутричерепного, внутрикожного, внутриочагового, внутримышечного, интраназального, интраокулярного, интраперикардального, интраперитонеального, интраплеврального, интрапростатического, интаректального, интратекального, интратрахеального, внутриопухолевого, внутрипупочного, внутривагинального, внутривенного, интравезикулярного, интравитреального, липосомного, локального, мукозального, парентерального, ректального, субконъюнктивного, подкожного, сублигвального,

местного, трансбуккального, трансдермального, вагинального введения, в форме кремов, в липидных композициях, через катетер, в форме лаважа, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством локальной доставки или посредством локализованной перфузии.

145. Фармацевтическая композиция по п. 144, составленная для перорального введения.

146. Фармацевтическая композиция по п. 144, составленная для введения посредством инъекции.

147. Фармацевтическая композиция по п. 146, составленная для внутриартериального введения, внутримышечного введения, интраперитонеального введения или внутривенного введения.

148. Фармацевтическая композиция по п. 144, составленная для местного введения.

149. Фармацевтическая композиция по п. 148, составленная для местного нанесения на кожу или в глаз.

150. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 143-149, составленная в форме однократной дозы.

151. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения или композиции по любому из пп. 1-150.

152. Способ по п. 151, отличающийся тем, что пациентом является млекопитающее.

153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что пациентом является человек.

154. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой патологическое состояние, связанное с воспалением и/или окислительным стрессом.

155. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак.

156. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой сердечнососудистое заболевание.

157. Способ по п. 156, отличающийся тем, что сердечнососудистое заболевание представляет собой атеросклероз.

158. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание.

159. Способ по п. 158, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанку или псориаз.

160. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз или болезнь Хантингтона.

162. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство

представляет собой хроническую болезнь почек, диабет, мукозит, воспалительную болезнь кишечника, дерматит, сепсис, ишемически-реперфузионное повреждение (включая осложнения серповидно-клеточной анемии), грипп, остеоартрит, остеопороз, панкреатит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, муковисцидоз, идиопатических фиброз легких, рассеянный склероз, мышечную дистрофию, кахексию или болезнь «трансплантат против хозяина».

163. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой болезнь глаз.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что болезнь глаз представляет собой увеит, глаукому, дегенерацию желтого пятна или ретинопатию.

165. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство является нейропсихиатрическим.

166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что нейропсихиатрическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, эпилепсию, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство дефицита внимания, аутизм или нервную анорексию.

167. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство связано с митохондриальной дисфункцией.

168. Способ по п. 167, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с митохондриальной дисфункцией, представляет собой атаксию Фридриха.

169. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой хроническую боль.

170. Способ по п. 151, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой невропатическую боль.

171. Способ ингибирования выработки оксида азота, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, такого количества соединения или композиции по пп. 1-170, которого достаточно для инициации ингибирования выработки оксида азота, индуцированной IFN- $\gamma$ , в одной или более клетках пациента.

По доверенности