УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127376** (13) **C2**

(51) МПК (2023.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/00
A61K 31/517 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2019 08085**

(22) Дата подання заявки: **16.12.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **03.08.2023**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/435,588**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **16.12.2016**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **11.11.2019, Бюл.№ 21**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **02.08.2023, Бюл.№ 31**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2017/000094, 16.12.2017**

(72) Винахідник(и):
Цзян Сінь (US),
Бендер Крістофер Ф. (US),
Віснік Мелеен (US),
Хотема Марта Р. (US),
Шелдон Закарі С. (US),
Лі Чітасе (US),
Капрат Бредлі Вілльям (US),
Болтон Гарі (US),
Корнберг Брайан (US)

(73) Володілець (володільці):
РІТА ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК.,
2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, United States of America (US)

(74) Представник:
Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167

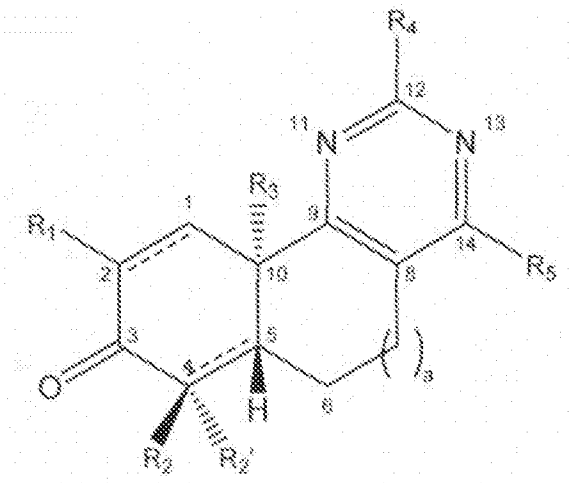
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2012/083306 A2, 21.06.2012
HUERTA CARLOS ET AL, "Characterization of novel small-molecule NRF2 activators: Structural and biochemical validation of stereospecific KEAP1 binding", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - GENERAL SUBJECTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20160727), vol. 1860, no. 11, doi:10.1016/J.BBAGEN.2016.07.026, ISSN 0304-4165, pages 2537 - 2552

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ЕНОНИ - ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ RORγ ТА ІНШИХ ЗАСТОСУВАНЬ

(57) Реферат:

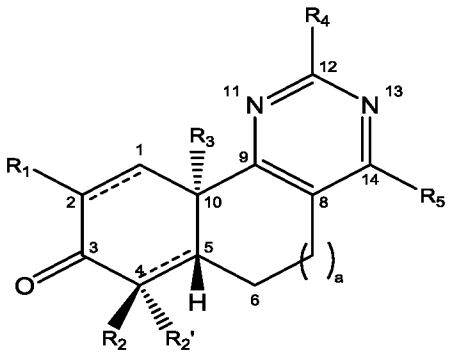
В даному документі розкриті сполуки формул

UA 127376 C2



, (I)

а також їхні аналоги, змінні яких визначені в даному документі. Також надані їхні фармацевтичні композиції. У деяких аспектах сполуки й композиції, надані в цьому документі, можуть бути використані для інгібування RORγ і/або зниження експресії IL-17. Також надані способи введення запропонованих в даному документі сполук і композицій пацієнту, який цього потребує, наприклад, для лікування або профілактики захворювань або розладів, пов'язаних із запальними або автоімунними розладами.



(I)

У даній заявці витребується перевага за попередньою заявкою на патент США № 62/435,588, поданою 16 грудня 2016 р., повний зміст якої включено в цей документ шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

I. Область винаходу

Винахід стосується в цілому областей біології й медицини. Більш конкретно, він стосується сполук, композицій і способів лікування та профілактики захворювань, як-от захворювань, пов'язаних з RAR-пов'язаним орфанним рецептором γ (RORγ) і надлишковим виробленням IL-17.

II. Попередній рівень техніки

Запальні захворювання, зокрема, автоімунні захворювання, як-от ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріаз і розсіяний склероз, часто мають серйозні й довгострокові небажані впливи на фізичне самопочуття й якість життя пацієнта. У багатьох пацієнтів ці захворювання викликають значну недієздатність, а в деяких випадках (наприклад, вовчак та розсіяний склероз) вони можуть бути небезпечними для життя. Останні досягнення в можливих способах лікування, як-от розробка терапевтичних антитіл до фактору некрозу пухлини (TNF), поліпшили результати й підвищили якість життя для багатьох пацієнтів. Проте, значна кількість пацієнтів не досягає достатнього полегшення симптомів при застосуванні таких способів лікування або не може їх переносити. Навіть у пацієнтів, що показують відповідь на терапію, можуть спостерігатися значні побічні ефекти, які можуть бути небезпечні для життя через пригнічення імунітету або інші ускладнення.

Недавні дослідження хронічного запалення й аутоімунітету виявили важливу роль субпопуляції Т-лімфоцитів, відомих як клітини Th17. Ці клітини виробляють запальний цитокін інтерлейкін 17 (IL-17). Повідомлялося про надмірні рівні IL-17 при різних автоімунних захворюваннях, включаючи розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальне захворювання кишечника, вітіліго, синдром Шегрена і анкілозуючий спондиліт (Miossec and Kolls, 2012; Yang et al., 2014; Gaffen et al., 2014). Наявні дані свідчать про те, що IL-17 також відіграє значну роль в патології васкуліту, атеросклерозу й запальних захворювань легень, як-от муковісцидоз і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). IL-17 також бере участь в патофізіології епілепсії й нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона і БАС. Підвищені рівні клітин IL-17 або Th17 були зареєстровані у пацієнтів з психіатричними та психоневрологічними станами, включаючи шизофренію, обсесивно-компульсивний розлад, біполярний розлад, посттравматичний стресовий розлад, велику депресію та аутизм. Підвищення рівня IL-17 було пов'язано з іншими станами, включаючи порушення регуляції запальної передачі сигналів, включаючи ожиріння, резистентність до інсуліну й ожиріння печінки.

Хоча Th17-клітини не є єдиним джерелом IL-17, повідомлялося, що ці клітини є основним джерелом цього цитокіну в тканинах, які отримують ушкодження від автоімунного захворювання, як-от суглоби з артритом. Повідомлялося, що підвищені рівні IL-17 сприяють деградації тканини, наприклад, шляхом стимуляції вироблення матричних металопротеїназ (джерела пошкодження сполучної тканини і хряща) і збільшення експресії рецепторного активатору ліганду NF-κB (RANKL), який стимулює активність остеокластів і сприяє пошкодженню кісток.

Невідповідна активність клітин Th17, включаючи підвищення вироблення IL-17, також бере участь в патологіях, пов'язаних з деякими вірусними й паразитарними інфекціями. Наприклад, IL-17 був залучений в розвиток важкого нейрозапалення, пов'язаного з інфекцією Toxoplasma gondii, і був пов'язаний з підвищеною вагою ушкоджень, пов'язаних з інфекцією Leishmania. У цих та інших випадках IL-17, мабуть, відіграє роль в збереженні інфекції, стимулюванні надмірної запальної відповіді й інгібуванні кліренсу інфекційного агента (Waite and Skokos, 2011). Відповідно, способи лікування, які запобігають або інгібують надлишкове вироблення IL-17 або іншим чином знижують циркулюючі рівні IL-17, будуть мати значний потенціал при широкому спектрі захворювань або розладів, в тому числі таких, що містять запальні й автоімунні компоненти.

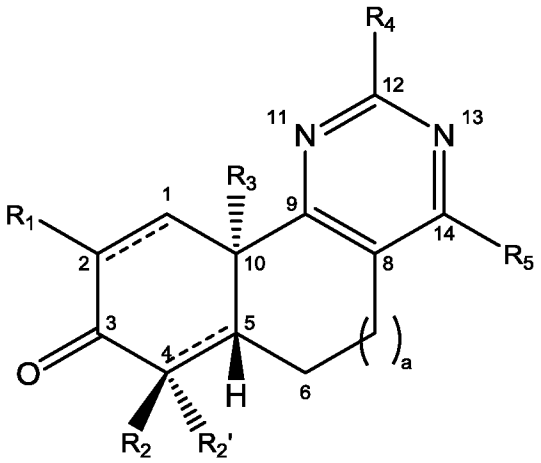
Диференціація клітин Th17 і вироблення ними IL-17 значною мірою регулюються RAR-пов'язаним орфанним рецептором RORγt, членом сімейства ядерних гормональних рецепторів. Експресія RORγt є спільною для всіх типів клітин Th17 і відіграє значну роль в їхньому диференціюванні та активності. RORγ також регулює вироблення IL-17 в клітинах інших типів, включаючи гамма-дельта-Т-клітини, вроджені лімфоїдні клітини й клітини-індуктори лімфоїдної тканини (Bronner et al., 2016).. Було показано, що гальмування активності RORγt призводить до зниження експресії IL-17. Таким чином, ідентифікація та синтез низькомолекулярних інгібіторів

RORγt становить великий інтерес.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Винахід стосується нових сполук, включаючи похідні піримідинтрициклічного енону з протизапальними і/або антіоксидантними властивостями, їх фармацевтичних композицій, способам їх виготовлення і способам їх застосування, включаючи інгібування ядерного рецептора RORγ, запобігання і лікування захворювання або розладу, пов'язаного з IL-17 і/або зайвої виробленням IL-17.

У деяких аспектах цього розкриття надані сполуки формули:



(I)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

a дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цих груп; за умови, що коли зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

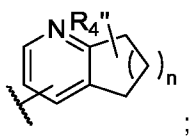
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амідо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкіламіно_{(C≤8)}$, $діалкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)-алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)-алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)-діалкіламіно_{(C≤8)}$, $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

де:

X_2 являє собою $арендиїл_{(C≤12)}$, заміщений $арендиїл_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, заміщений $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, $гетероарендиїл_{(C≤12)}$ або заміщений $гетероарендиїл_{(C≤12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амідо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)–діалкіламіно_{(C≤8)}$, $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкіл_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкіл_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкіл_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероаралкіл_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкіламіно_{(C≤12)}$, $діалкіламіно_{(C≤12)}$, $алкілсульфоніламіно_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою $алкандиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $алкандиїл_{(C≤8)}$; а також

A_1 являє собою $циклоалкіл_{(C≤8)}$ або заміщений $циклоалкіл_{(C≤8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_c–A_2$;

де:

Y_2 являє собою $арендиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $арендиїл_{(C≤8)}$;

R_c являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

A_2 являє собою $аралкіл_{(C≤12)}$ або заміщений $аралкіл_{(C≤12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

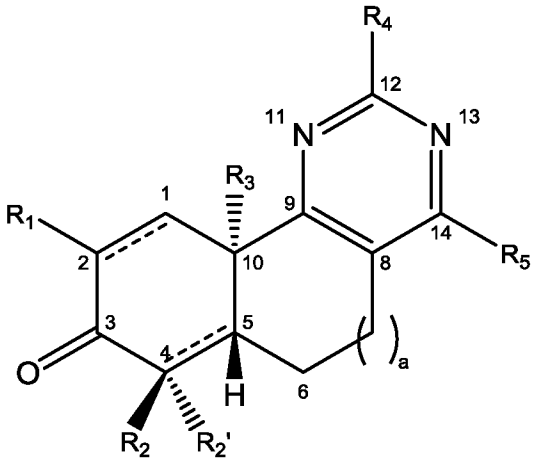
R_e являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

R_d являє собою $ацил_{(C≤12)}$ або заміщений $ацил_{(C≤12)}$;

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення це розкриття надає сполуки формули:



(I)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

а дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або $-$алкандиїл$_{(C\leq 8)}-$циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цих груп; за умови, що коли зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

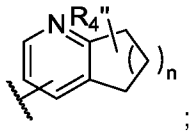
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$ алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх одинадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

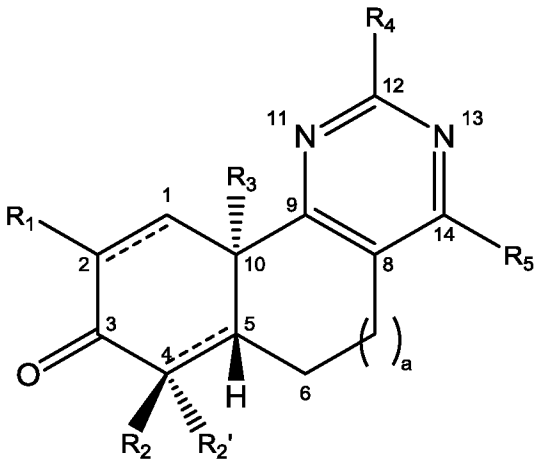
R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(I)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

a дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цих груп; за умови, що коли зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

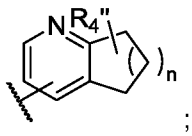
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-

алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

A_3 являє собою –O– або $-NR_e-$, де

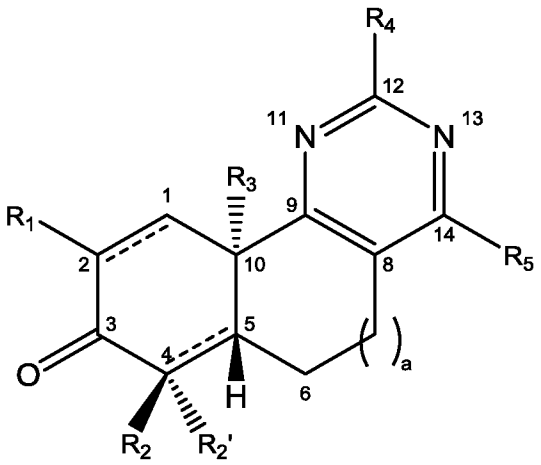
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(I)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

а дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з

цих груп, або −алкандиїл$_{(C≤8)}$−циклоалкіл$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C≤12)}$, циклоалкіл$_{(C≤12)}$, алкеніл$_{(C≤12)}$, алкініл$_{(C≤12)}$, арил$_{(C≤12)}$, аралкіл$_{(C≤12)}$, гетероарил$_{(C≤12)}$, гетероаралкіл$_{(C≤12)}$, ацил$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант цих груп; за умови, що коли зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C≤12)}$, алкеніл$_{(C≤12)}$, арил$_{(C≤12)}$, аралкіл$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C≤18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C≤18)}$, арил$_{(C≤18)}$, заміщений арил$_{(C≤18)}$, аралкіл$_{(C≤18)}$, заміщений аралкіл$_{(C≤18)}$, гетероарил$_{(C≤18)}$, заміщений гетероарил$_{(C≤18)}$, гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$, амідо$_{(C ≤18)}$, заміщений амідо$_{(C≤18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

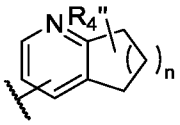
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C≤18)}$, арил$_{(C≤18)}$, аралкіл$_{(C≤18)}$, гетероарил$_{(C≤18)}$, гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C≤8)}$, циклоалкіл$_{(C≤8)}$, арил$_{(C≤8)}$, гетероарил$_{(C≤8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤8)}$, ацил$_{(C≤8)}$, амідо$_{(C≤8)}$, алкокси$_{(C≤8)}$, ацилокси$_{(C≤8)}$, алкіламіно$_{(C≤8)}$, діалкіламіно$_{(C≤8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C≤8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C≤8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C≤8)}$, алкілсульфоніл$_{(C≤8)}$, арилсульфоніл$_{(C≤8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C≤12)}$, заміщений арендиїл$_{(C≤12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C≤12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C≤12)}$, гетероарендиїл$_{(C≤12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C≤12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C≤8)}$, циклоалкіл$_{(C≤8)}$, арил$_{(C≤8)}$, гетероарил$_{(C≤8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤8)}$, ацил$_{(C≤8)}$, амідо$_{(C≤ 8)}$ алкокси$_{(C≤8)}$, ацилокси$_{(C≤8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C≤8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C≤8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C≤8)}$, алкілсульфоніл$_{(C≤8)}$, арилсульфоніл$_{(C≤8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C≤12)}$, алкокси$_{(C≤12)}$, циклоалкіл$_{(C≤12)}$, циклоалкокси$_{(C≤12)}$, арил$_{(C≤12)}$, аралкіл$_{(C≤12)}$, гетероарил$_{(C≤12)}$, гетероаралкіл$_{(C≤12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤12)}$, ацил$_{(C≤12)}$, ацилокси$_{(C≤12)}$, алкіламіно$_{(C ≤12)}$, діалкіламіно$_{(C≤12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C≤8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C≤8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C≤8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C≤8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C≤8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C≤8)}$;

R_c являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C≤12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C≤12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

A_3 являє собою −O− або $–NR_e–$, де

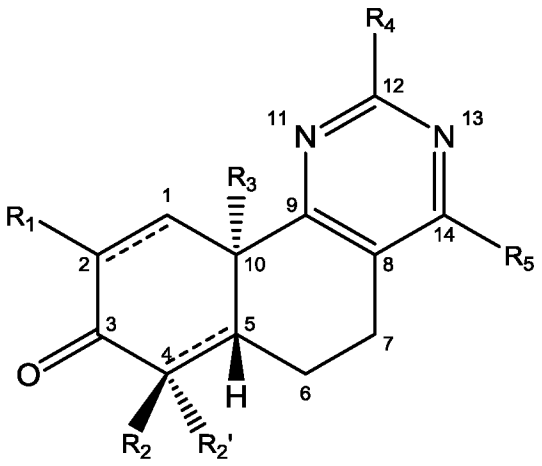
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C≤12)}$ або заміщений ацил$_{(C≤12)}$;

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(II)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант останніх чотирьох груп; за умови, що коли зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

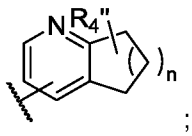
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-

алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

A_3 являє собою –O– або $-NR_e-$, де

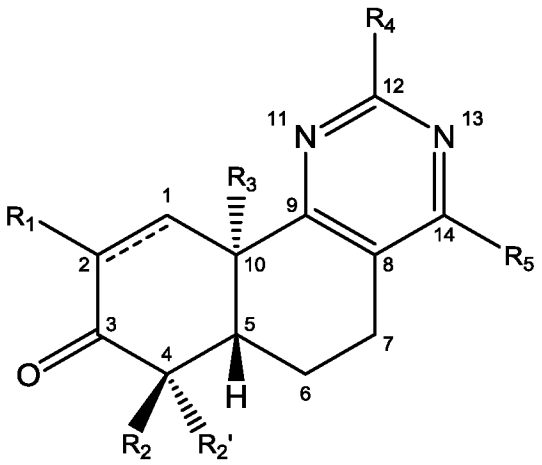
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(III)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або $-$алкандиїл$_{(C\leq 8)}-$циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений

варіант останніх чотирьох груп;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, заміщений арил$_{(C\leq18)}$, аралкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, алкіламіно$_{(C\leq18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq18)}$, алкілтіо$_{(C\leq18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq18)}$, амідо$_{(C\leq18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

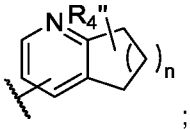
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq12)}$, алкокси$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$; або

$-Y_2–C(O)NR_b-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

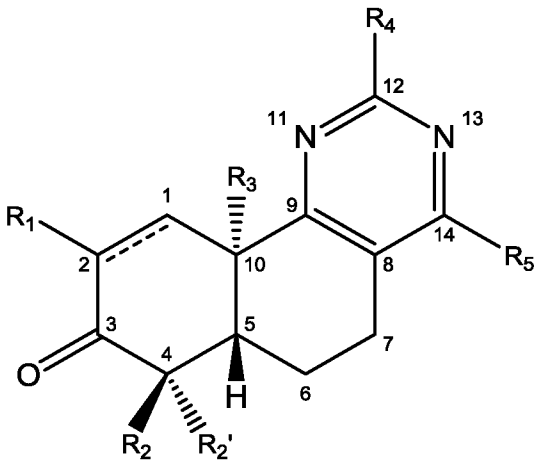
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(III)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант останніх чотирьох груп;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

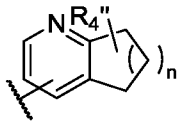
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2–C(O)NR_b-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

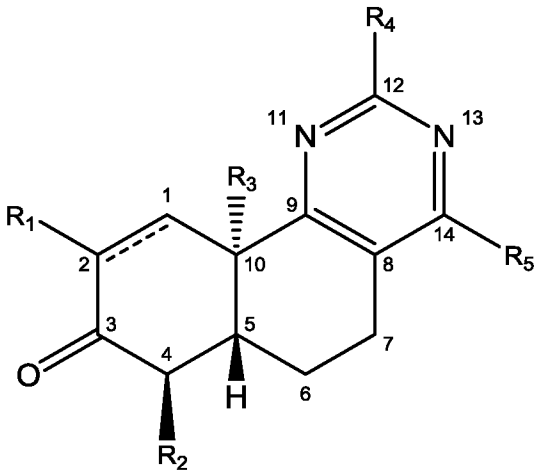
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(IV)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $–CF_3$ або $–C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або $-$алкандиїл$_{(C\leq 8)}-$циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

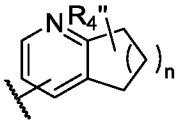
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

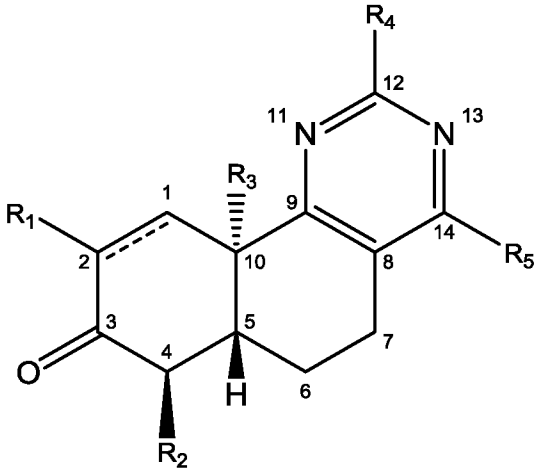
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(IV)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

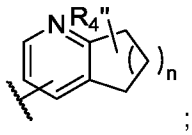
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$,

ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

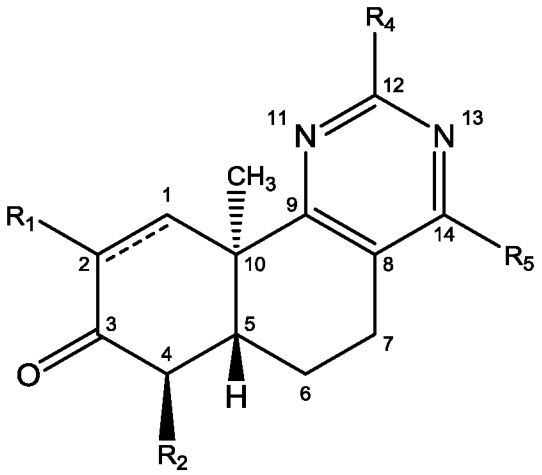
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(V)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $–CF_3$ або $–C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або –алкандиїл$_{(C\leq 8)}$–циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$–X_1–(CH_2)_m–R_4'$;

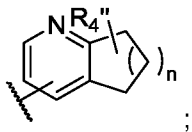
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

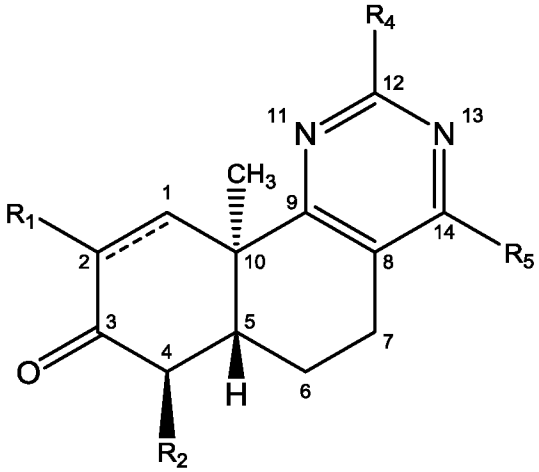
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(V)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq 8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

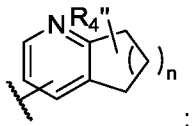
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–

діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$-A_3R_d$;

де:

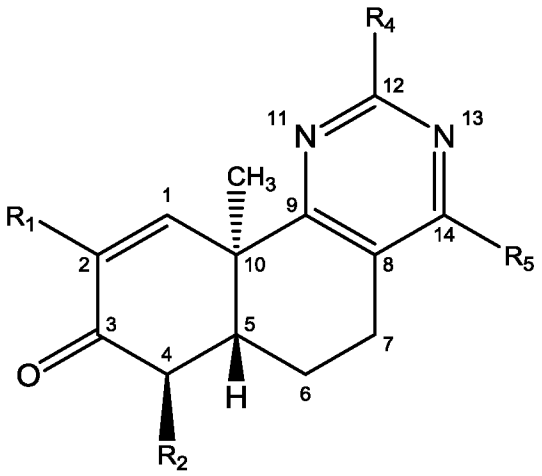
A_3 являє собою $-O-$ або $-NR_e-$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(VI)

де:

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або $-$алкандиїл$_{(C\leq 8)}-$циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq 18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

де:

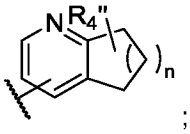
X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови,

що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амідо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкіламіно_{(C≤8)}$, $діалкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)-алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)-алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)-діалкіламіно_{(C≤8)}$, $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

де:

X_2 являє собою $арендиїл_{(C≤12)}$, заміщений $арендиїл_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, заміщений $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, $гетероарендиїл_{(C≤12)}$ або заміщений $гетероарендиїл_{(C≤12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амідо_{(C≤8)}$ $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)–діалкіламіно_{(C≤8)}$, $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкіл_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкіл_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкіл_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкіламіно_{(C≤12)}$, $діалкіламіно_{(C≤12)}$, $алкілсульфоніламіно_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою $алкандиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $алкандиїл_{(C≤8)}$; а також

A_1 являє собою $циклоалкіл_{(C≤8)}$ або заміщений $циклоалкіл_{(C≤8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою $арендиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $арендиїл_{(C≤8)}$;

R_b являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

A_2 являє собою $аралкіл_{(C≤12)}$ або заміщений $аралкіл_{(C≤12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

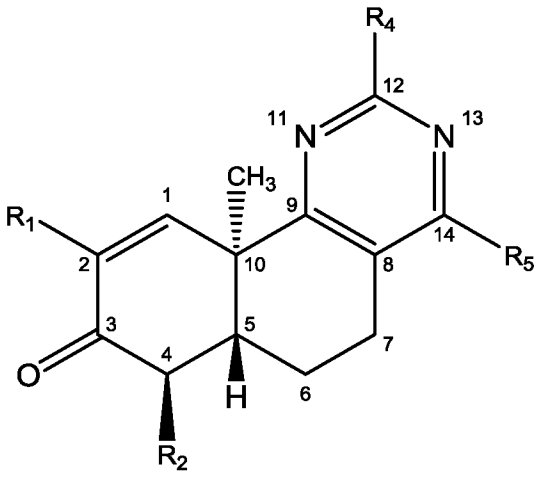
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

R_d являє собою $ацил_{(C≤12)}$ або заміщений $ацил_{(C≤12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(VI)

де:

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або $-$алкандиїл$_{(C\leq 8)}-$циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq 18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq 18)}$, алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

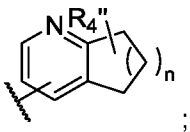
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкокси$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкокси$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

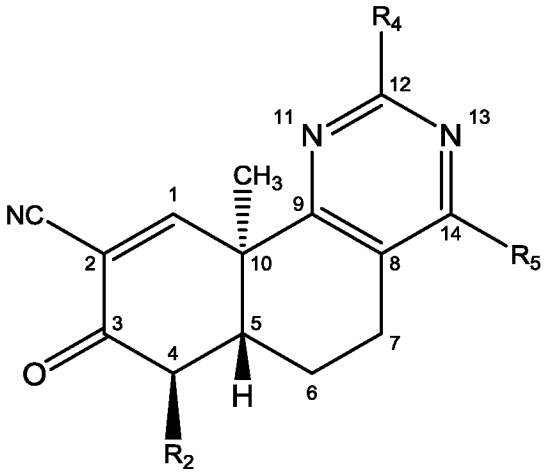
$-A_3R_d$;

де:

A_3 являє собою $-O-$ або $-NR_e-$, де

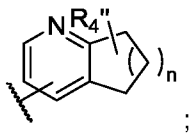
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;
або їхня фармацевтично прийнятна сіль.
У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(VII)

де:
R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, алкеніл$_{(C\leq12)}$, алкініл$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або −алкандиїл$_{(C\leq8)}$−циклоалкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант цієї групи;
R_4 являє собою водень, аміно, алкіл$_{(C2\text{-}18)}$, заміщений алкіл$_{(C\leq18)}$, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, заміщений арил$_{(C\leq18)}$, аралкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, алкіламіно$_{(C\leq18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C\leq18)}$, діалкіламіно$_{(C\leq18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C\leq18)}$, алкілтіо$_{(C\leq18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C\leq18)}$, амідо$_{(C\leq18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq18)}$ або
$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;
де:
X_1 являє собою NR_b, O або S; де:
R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$;
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, аралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом; або



;

де:
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або
$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;
де:
X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq12)}$;
p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$ алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений

варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, алкіл$_{(C≤12)}$, алкокси$_{(C≤12)}$, циклоалкіл$_{(C≤12)}$, циклоалкокси$_{(C≤12)}$, арил$_{(C≤12)}$, аралкіл$_{(C≤12)}$, гетероарил$_{(C≤12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤12)}$, ацил$_{(C≤12)}$, ацилокси $_{(C≤12)}$, алкіламіно$_{(C≤12)}$, діалкіламіно$_{(C ≤12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C≤8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C≤8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C≤8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C≤8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C≤8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C≤8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$; а також

A_2 являє собою аралкіл$_{(C≤12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C≤12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

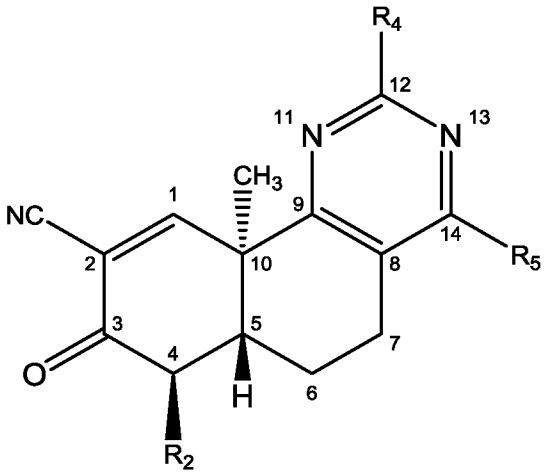
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$; а також

R_d являє собою ацил$_{(C≤12)}$ або заміщений ацил$_{(C≤12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення сполуки додатково визначаються як:



(VII)

де:

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C≤12)}$, циклоалкіл$_{(C≤12)}$, алкеніл$_{(C≤12)}$, алкініл$_{(C≤12)}$, арил$_{(C≤12)}$, аралкіл$_{(C≤12)}$, гетероарил$_{(C ≤12)}$, гетероаралкіл$_{(C≤12)}$, ацил$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або –алкандиїл$_{(C≤8)}$–циклоалкіл$_{(C≤12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою водень, аміно, циклоалкіл$_{(C≤18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C≤18)}$, арил$_{(C≤18)}$, заміщений арил$_{(C≤18)}$, аралкіл$_{(C≤18)}$, заміщений аралкіл$_{(C≤18)}$, гетероарил$_{(C≤18)}$, заміщений гетероарил$_{(C≤18)}$, гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$, алкіламіно$_{(C ≤18)}$, заміщений алкіламіно$_{(C≤18)}$, діалкіламіно$_{(C≤18)}$, заміщений діалкіламіно$_{(C≤18)}$, алкілтіо$_{(C≤18)}$, заміщений алкілтіо$_{(C≤18)}$, амідо$_{(C≤18)}$, заміщений амідо$_{(C≤18)}$ або

$–X_1–(CH_2)_m–R_4'$;

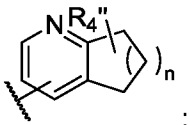
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C≤6)}$ або заміщений алкіл$_{(C≤6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C≤18)}$, арил$_{(C≤18)}$, аралкіл$_{(C≤18)}$, гетероарил$_{(C≤18)}$, гетероаралкіл$_{(C≤18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C≤18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$ або $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $амідо_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $алкіламіно_{(C≤8)}$, $діалкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)\text{-}алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)\text{-}алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)\text{-}діалкіламіно_{(C≤8)}$, $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

де:

X_2 являє собою $арендиїл_{(C≤12)}$, заміщений $арендиїл_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, заміщений $гетероциклоалкандиїл_{(C≤12)}$, $гетероарендиїл_{(C≤12)}$ або заміщений $гетероарендиїл_{(C≤12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою $алкіл_{(C≤8)}$, $циклоалкіл_{(C≤8)}$, $арил_{(C≤8)}$, $гетероарил_{(C≤8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤8)}$, $ацил_{(C≤8)}$, $алкокси_{(C≤8)}$, $ацилокси_{(C≤8)}$, $–C(O)\text{-}алкокси_{(C≤8)}$, $–C(O)–алкіламіно_{(C≤8)}$, $–C(O)–діалкіламіно_{(C≤8)}$ $алкілсульфоніл_{(C≤8)}$, $арилсульфоніл_{(C≤8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C≤8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $алкіл_{(C≤12)}$, $алкокси_{(C≤12)}$, $циклоалкіл_{(C≤12)}$, $циклоалкокси_{(C≤12)}$, $арил_{(C≤12)}$, $аралкіл_{(C≤12)}$, $гетероарил_{(C≤12)}$, $гетероциклоалкіл_{(C≤12)}$, $ацил_{(C≤12)}$, $ацилокси_{(C≤12)}$, $алкіламіно_{(C≤12)}$, $діалкіламіно_{(C≤12)}$, $алкілсульфоніламіно_{(C≤12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх чотирнадцяти груп, або

$–OY_1–A_1$;

де:

Y_1 являє собою $алкандиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $алкандиїл_{(C≤8)}$; а також

A_1 являє собою $циклоалкіл_{(C≤8)}$ або заміщений $циклоалкіл_{(C≤8)}$; або

$–Y_2–C(O)NR_b–A_2$;

де:

Y_2 являє собою $арендиїл_{(C≤8)}$ або заміщений $арендиїл_{(C≤8)}$;

R_b являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

A_2 являє собою $аралкіл_{(C≤12)}$ або заміщений $аралкіл_{(C≤12)}$; або

$–A_3R_d$;

де:

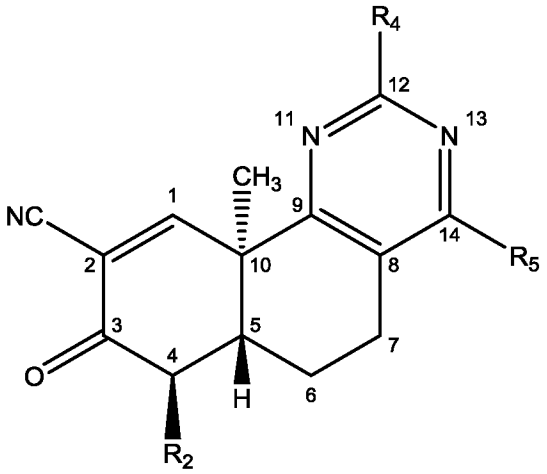
A_3 являє собою –O– або $–NR_e–$, де

R_e являє собою водень, $алкіл_{(C≤6)}$ або заміщений $алкіл_{(C≤6)}$; а також

R_d являє собою $ацил_{(C≤12)}$ або заміщений $ацил_{(C≤12)}$;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:

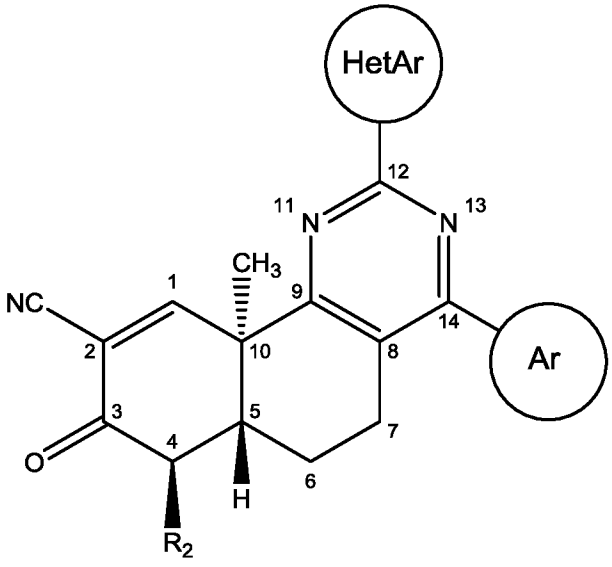


(VII)

де:

R_2 являє собою водень, алкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq12)}$;
R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$; а також
R_5 являє собою арил$_{(C\leq12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq12)}$;
або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

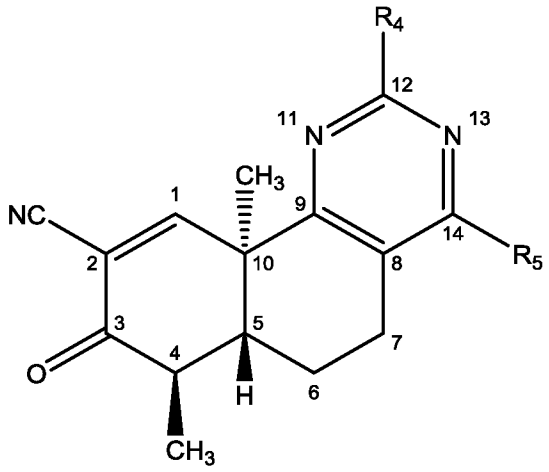
У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(VIII)

де:
R_2 являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq12)}$;
HetAr являє собою гетероарил$_{(C\leq18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$; а також
Ar являє собою арил$_{(C\leq12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq12)}$;
або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

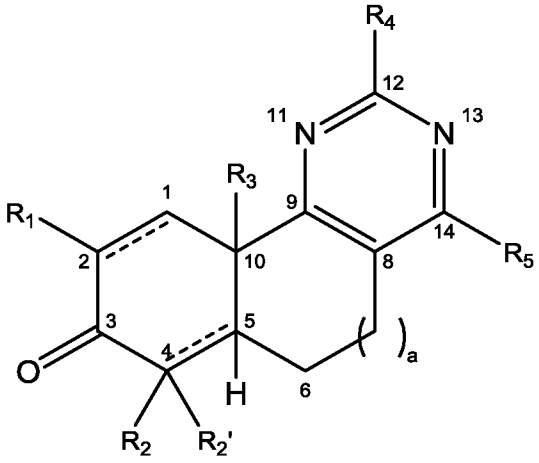
У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:



(IX)

де:
R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$; а також
R_5 являє собою арил$_{(C\leq12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq12)}$;
або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

В інших варіантах здійснення це розкриття надає сполуки формули:



(X)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 и 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

a дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант останніх чотирьох груп, або -алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ -циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант останніх чотирьох груп, за умови, що, коли зв'язок між атомами вуглецю 4 и 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

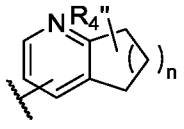
де:

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або



;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -–C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

де:

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$,

ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$ алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; а також

R_5 являє собою циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з трьох останніх груп, або

$-OY_1-A_1$;

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq 8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

за умови, що коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню у атомі вуглецю 5 відсутні;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення зв'язок між атомом вуглецю 1 і атомом вуглецю 2 являє собою епоксидований подвійний зв'язок. В інших варіантах здійснення зв'язок між атомом вуглецю 1 и атомом вуглецю 2 являє собою подвійний зв'язок. В деяких варіантах здійснення зв'язок між атомом вуглецю 4 и атомом вуглецю 5 являє собою одинарний зв'язок. В інших варіантах здійснення зв'язок між атомом вуглецю 4 и атомом вуглецю 5 являє собою подвійний зв'язок. У деяких варіантах здійснення a дорівнює 1. В деяких варіантах здійснення R_1 являє собою ціано.

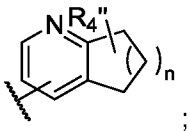
В деяких варіантах здійснення R_2 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_2 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от метил, етил або пропіл. В деяких варіантах здійснення R_2 являє собою метил. В деяких варіантах здійснення R_2 являє собою заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от 3-гідроксипропіл. В інших варіантах здійснення R_2 являє собою алкеніл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкеніл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_2 являє собою алкеніл$_{(C\leq 12)}$, як-от 2-пропеніл. В деяких варіантах здійснення R_2' являє собою водень. В інших варіантах здійснення R_2' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_2' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от метил.

В деяких варіантах здійснення R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от метил, пропіл або ізопентил. В деяких варіантах здійснення R_3 являє собою метил. В інших варіантах здійснення R_3 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от феніл.

В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою алкіл$_{(C2\text{-}18)}$ або заміщений алкіл$_{(C2\text{-}18)}$. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq 18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою гетероарильну$_{(C\leq 12)}$ або заміщену гетероарильну$_{(C\leq 12)}$ групу, причому щонайменше один з гетероатомів в ароматичному кільці являє собою атом азоту. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq 18)}$, як-от 3-піридиніл, 4-піридиніл, 4-(2-циклопропіл)піридиніл, 5-(2-циклопропіл)піридиніл, 4-(2-морфоліно)піридиніл, 4-(2-феніл)піридиніл, 3-(5-метил)піридиніл, 3-(6-метил)піридиніл, 4-(2-метил)піридиніл, 4-(3-метил)-піридиніл, 3-піразоло[1,5-a]піридиніл, 3-(N-метил)піроло[2,3-b]піридиніл, 5-ізохінолінил, 2-ізохінолінил, 1-ізохінолінил, 4-(2-феніл)піридиніл, 5-(2-феніл)піридиніл, 3-(5-метил)піридиніл, 4-(3-метил)піридиніл, 4-(3,5-диметил)ізоксазоліл, 4-(2-метил)піридиніл, 4-(3-метил)піридиніл, 3-(4-метил)піридиніл, 4-(6-метил)піримідиніл, 6-(4-метил)піримідиніл, 4-піридазиніл, 2-хіназолінил, 4-хіназолінил, 2-хінолінил, 3-хінолінил, 4-хінолінил, 5-хінолінил, 6-хінолінил, 8-хінолінил, 4-ізохінолінил, 3-(8-метил)-хінолінил, 3-(1-метил)хінолінил, 4-(2-метил)хінолінил, 4-(2-ізопропіл)хінолінил, 4-(6-метил)хінолінил, 4-(7-метил)хінолінил, 4-(8-метил)хінолінил, 2-(N-метил)-індоліл, 5-(2,4-диметил)тіазоліл або 5-(3-метил)оксадизоліл. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, як-от 4-(2-трифторметил)піридиніл, 4-(3-фтор)піридиніл, 4-(2-метокси)піридиніл, 4-(2-гідроксиметил)піридиніл, 4-(2-ацетиламіно)піридиніл, 4-(2-фторметил)піридиніл, 4-(2-ацетамідилетил)піридиніл, 4-(2-фторметил)хінолінил, 4-(2-ацетоксиметил)хінолінил, 4-(2-форміл)хінолінил, 4-(6-фтор)хінолінил, 4-(7-фтор)хінолінил, 4-(8-фтор)хінолінил, 4-(6,8-дифтор)хінолінил, 4-(6-фтор-2-метил)хінолінил або 4-(8-фтор-2-метил)хінолінил.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от феніл. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою заміщений арил$_{(C\leq 12)}$, як-от 2-фторфеніл або 4-трифторметилфеніл. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, як-от циклогексил.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою:



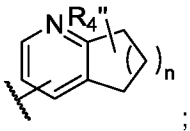
;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або $алкіл_{(C\leq 8)}$, $циклоалкіл_{(C\leq 8)}$, $арил_{(C\leq 8)}$, $гетероарил_{(C\leq 8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C\leq 8)}$, $ацил_{(C\leq 8)}$, $амідо_{(C\leq 8)}$, $алкокси_{(C\leq 8)}$, $ацилокси_{(C\leq 8)}$, $алкіламіно_{(C\leq 8)}$, $діалкіламіно_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-алкокси_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-алкіламіно_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-діалкіламіно_{(C\leq 8)}$, $алкілсульфоніл_{(C\leq 8)}$, $арилсульфоніл_{(C\leq 8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп,

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою:



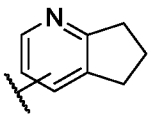
;

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

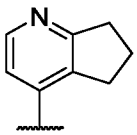
R_4'' являє собою −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$ або $алкіл_{(C\leq 8)}$, $циклоалкіл_{(C\leq 8)}$, $арил_{(C\leq 8)}$, $гетероарил_{(C\leq 8)}$, $гетероциклоалкіл_{(C\leq 8)}$, $ацил_{(C\leq 8)}$, $амідо_{(C\leq 8)}$, $алкокси_{(C\leq 8)}$, $ацилокси_{(C\leq 8)}$, $алкіламіно_{(C\leq 8)}$, $діалкіламіно_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-алкокси_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-алкиламіно_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-діалкіламіно_{(C\leq 8)}$, $алкілсульфоніл_{(C\leq 8)}$, $арилсульфоніл_{(C\leq 8)}$, $алкоксисульфоніл_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп.

В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою:



.

В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою:



.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою $гетероциклоалкіл_{(C\leq 18)}$ або заміщений $гетероциклоалкіл_{(C\leq 18)}$. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою $гетероциклоалкіл_{(C\leq 12)}$, як-от морфолініл, 4-піперидиніл, 3-(5-метил-)1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або 4–N-метилпіперазиніл. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою заміщений $гетероциклоалкіл_{(C\leq 12)}$, як-от N- трет-бутилоксикарбоніл-4-піперидиніл, N-ацетил-4-піперидиніл, N-трет-бутилоксикарбоніл-5-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, N-ацетил-5-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридиніл або 4- N-ацетилпіперазиніл. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою водень.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; в якому

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

R_b являє собою водень, $алкіл_{(C\leq 6)}$ або заміщений $алкіл_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою $алкіл_{(C\leq 12)}$, $циклоалкіл_{(C\leq 18)}$, $арил_{(C\leq 18)}$, $аралкіл_{(C\leq 18)}$, $гетероарил_{(C\leq 18)}$, $гетероаралкіл_{(C\leq 18)}$, $гетероциклоалкіл_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, за умови, що коли X_1 являє собою O, R_4' не є метилом.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; в якому

X_1 являє собою NR_b, O або S; де:

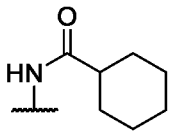
R_b являє собою водень, $алкіл_{(C\leq 6)}$ або заміщений $алкіл_{(C\leq 6)}$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4' являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп.

В деяких варіантах здійснення X_1 являє собою NR_b, де: R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$. В деяких варіантах здійснення R_b являє собою водень. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 0. В деяких варіантах здійснення R_4' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп. В деяких варіантах здійснення R_4' являє собою гетероарил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_4' являє собою гетероарил$_{(C\leq 12)}$, як-от 4-піридиніл.

В інших варіантах здійснення R_4 являє собою аміно. В інших варіантах здійснення R_4 являє собою амідо$_{(C\leq 12)}$ або заміщений амідо$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_4 являє собою амідо$_{(C\leq 12)}$, як-от:



.

В іншому варіанті здійснення R_4 являє собою $–X_2–(CH_2)_p– R_4'''$; в якому

X_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$ алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп.

В інших варіантах здійснення $–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$; в якому:

X_2 являє собою гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, –C(O)–діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$ алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп.

В деяких варіантах здійснення X_2 являє собою гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення X_2 являє собою гетероарендиїл$_{(C\leq 12)}$,як-от піридин-2,4-диїл або піридин-2,5-диїл. В інших варіантах здійснення X_2 являє собою гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення X_2 являє собою гетероциклоалкандиїл$_{(C\leq 12)}$, як-от піперидин-1,4-диїл, піперазин-1,4-диїл або 1,2,3,6-тетрагідропіперидин-1,5-диїл. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0, 1 або 2. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0. В інших варіантах здійснення p дорівнює 1. В інших варіантах здійснення p дорівнює 2.

В деяких варіантах здійснення R_4''' являє собою ацил$_{(C\leq 8)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 8)}$. В деяких варіантах здійснення R_4''' являє собою ацил$_{(C\leq 8)}$, як-от ацетил. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою амідо$_{(C\leq 8)}$ або заміщений амідо$_{(C\leq 8)}$. В деяких варіантах здійснення R_4''' являє собою амідо$_{(C\leq 8)}$, як-от ацетамідил. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою заміщений ацил$_{(C\leq 8)}$, як-от карбокси. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою циклоалкіл $_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл $_{(C\leq 8)}$. В деяких варіантах здійснення R_4''' являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, як-от циклопропіл. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$. В деяких варіантах здійснення R_4''' являє собою алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, як-от $–S(O)_2CH_3$ або $–S(O)_2CH_2CH_3$. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою –C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, як-от –C(O)OEt. В інших варіантах здійснення R_4''' являє собою –C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, як-от –C(O)NMe $_2$.

В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$, як-от феніл, 4-метилфеніл, 3-ізопропілфеніл, 4-ізопропілфеніл, 1,3-біфеніл або 1,4-біфеніл. В інших варіантах здійснення R_5 додатково містить один або кілька атомів фтору. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою заміщений арил$_{(C\leq 12)}$, як-от 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 4-гідроксиметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-хлорфеніл або 3,4-дихлорфеніл. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$

або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, як-от циклопропіл. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою циклоалкокси$_{(C\leq12)}$ або заміщений циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, як-от циклобутилокси, циклопентилокси або циклогексилокси. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою діалкіламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений діалкіламіно$_{(C\leq12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою діалкіламіно$_{(C\leq8)}$ або заміщений діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, як-от диметиламіно. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$, як-от метилсульфоніламіно. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою $-OY_1-A_1$.

де:

Y_1 являє собою алкандиїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандиїл$_{(C\leq8)}$; а також

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$.

В деяких варіантах здійснення Y_1 являє собою метилен. В деяких варіантах здійснення A_1 являє собою циклобутил. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою:

В інших варіантах здійснення R_5 являє собою $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$; в якому

Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендиїл$_{(C\leq8)}$;

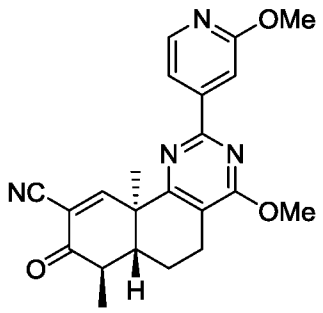
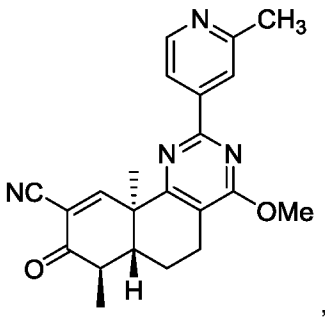
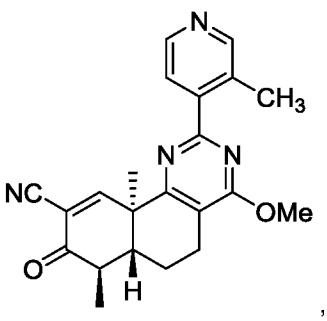
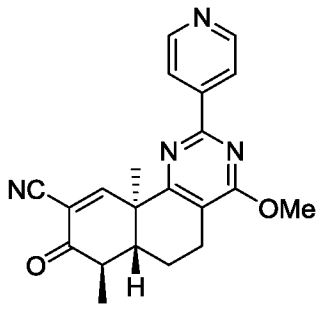
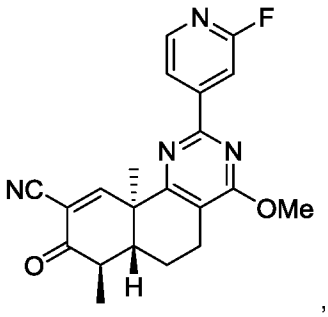
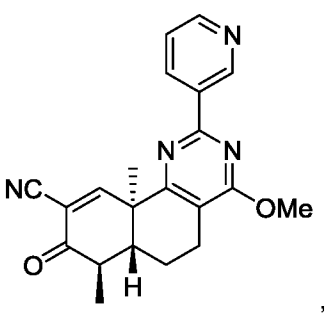
R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; а також

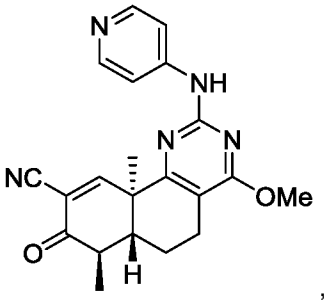
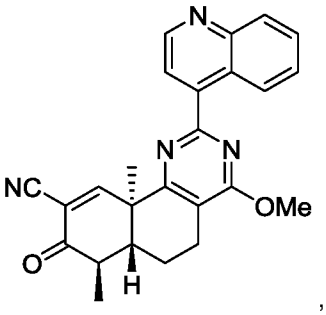
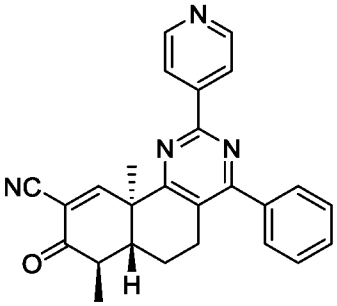
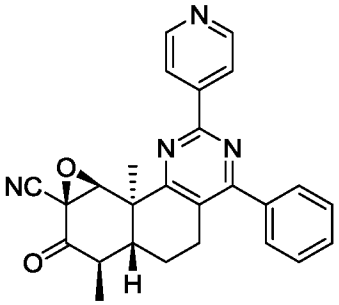
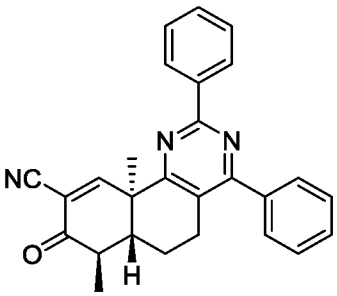
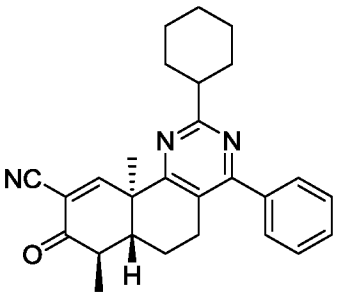
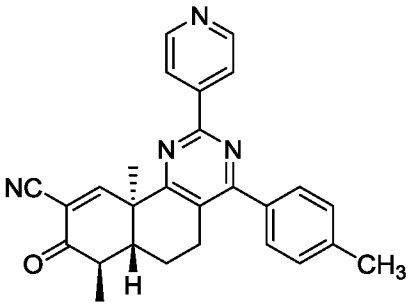
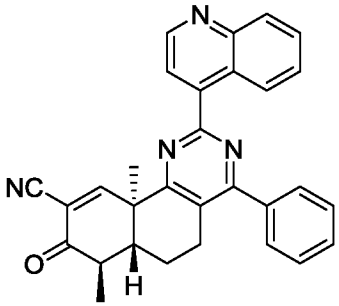
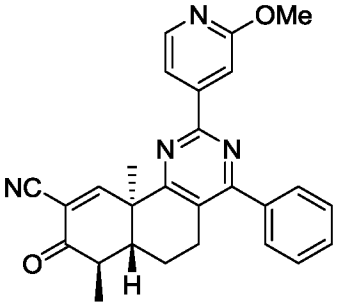
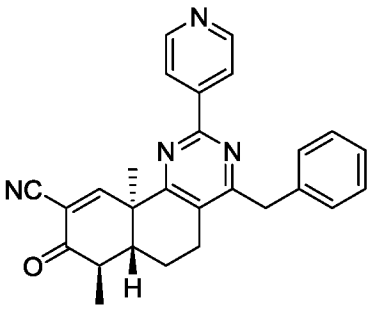
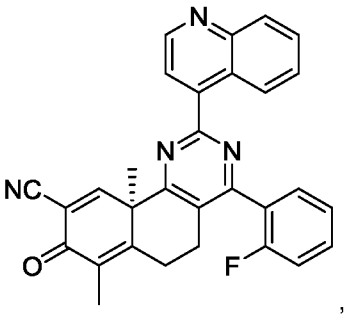
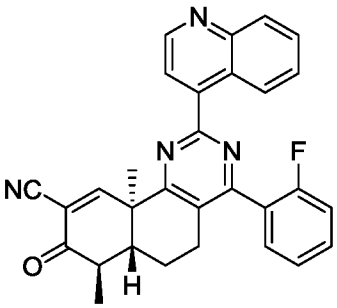
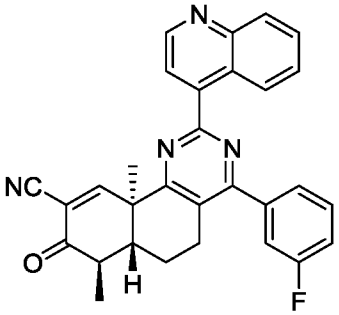
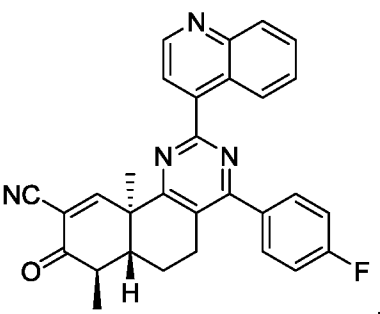
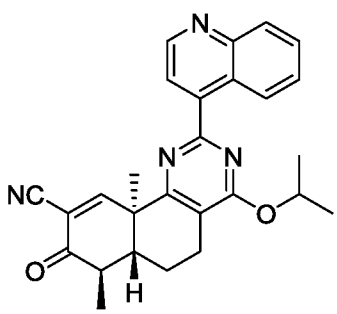
A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$.

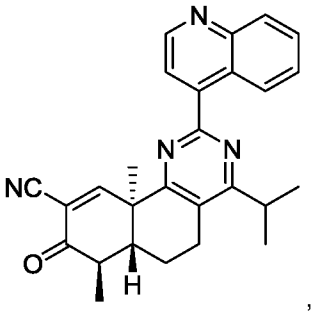
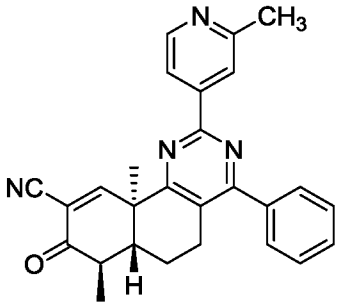
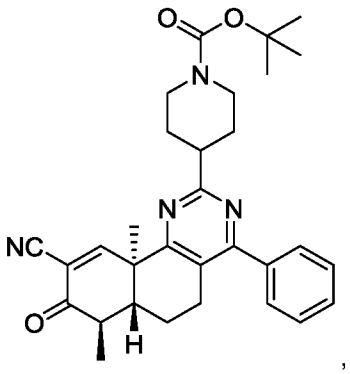
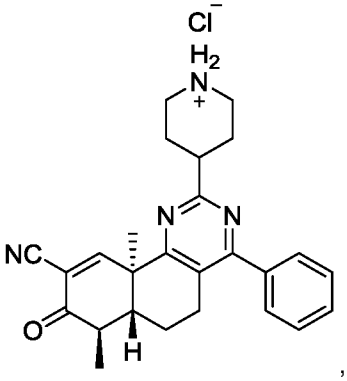
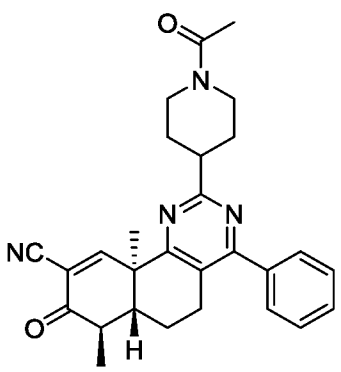
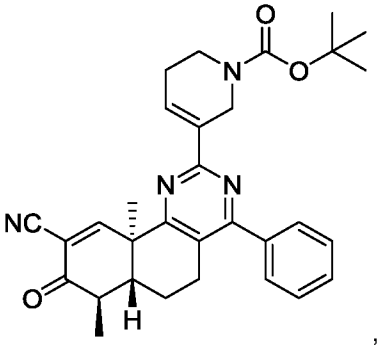
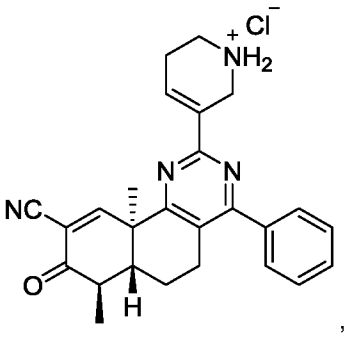
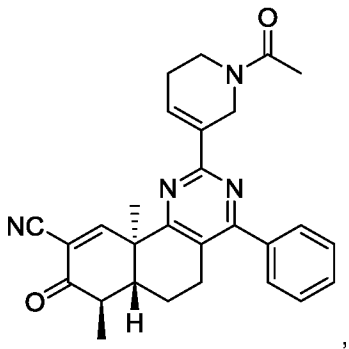
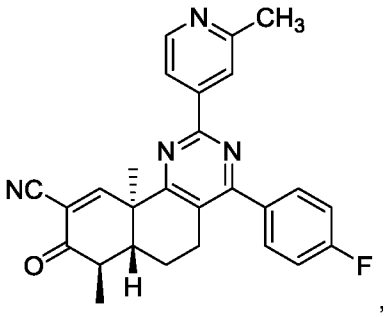
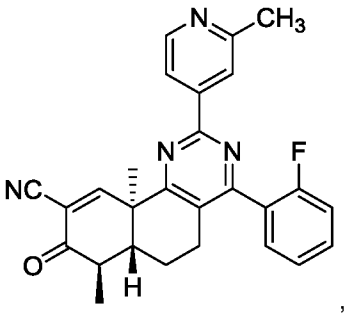
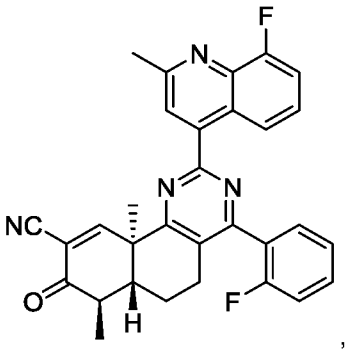
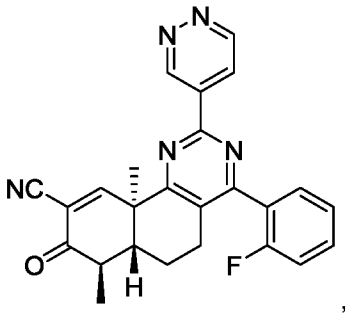
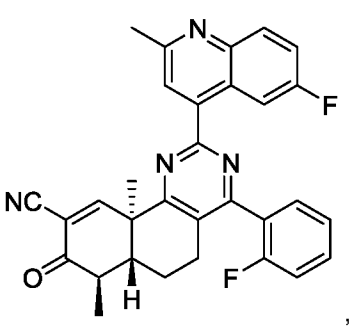
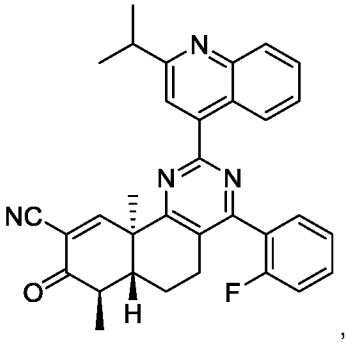
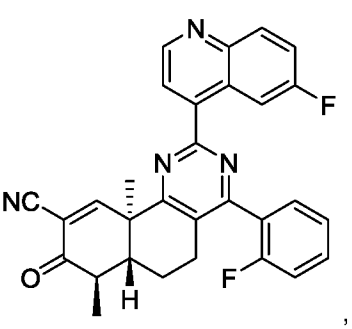
В деяких варіантах здійснення Y_2 являє собою арендиїл$_{(C\leq8)}$, як-от бензолдиїл. В деяких варіантах здійснення R_c являє собою алкіл $_{(C\leq6)}$, як-от метил. В деяких варіантах здійснення A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$, як-от бензил.

В інших варіантах здійснення R_5 являє собою гетероарил$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою гетероарил$_{(C\leq12)}$, як-от 5-(3-метил)-оксадіазоліл, 4-(3,5-диметил)ізоксазоліл, фураніл, бензофураніл, 2-тіазоліл, 5-(2-метил)фураніл, 3-піридиніл або 4-піридиніл. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою водень. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, як-от піролідиніл. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою алкокси$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкокси$_{(C\leq12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою алкокси$_{(C\leq12)}$, як-от метокси або ізопропокси. В інших варіантах здійснення R_5 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$. В деяких варіантах здійснення R_5 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$, як-от бензил.

У деяких варіантах здійснення сполуки додатково визначені як:


,

,

,

,

,

,

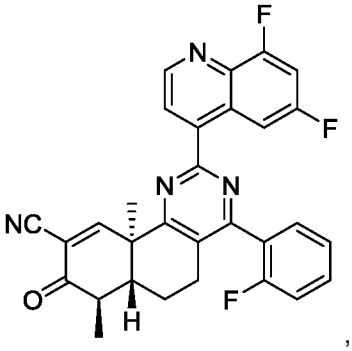
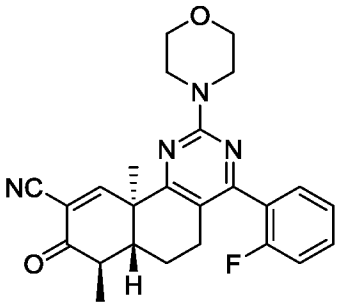
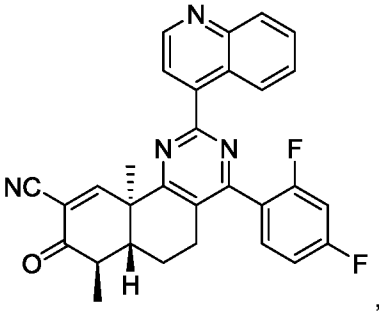
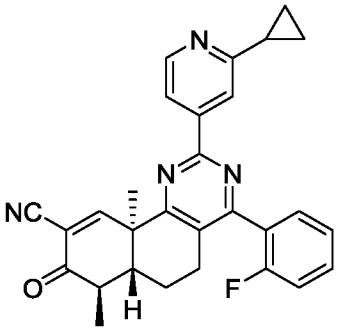
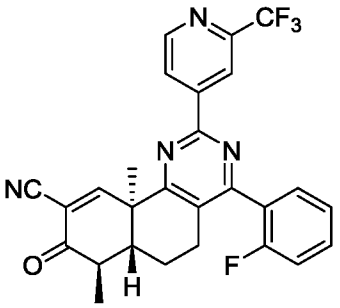
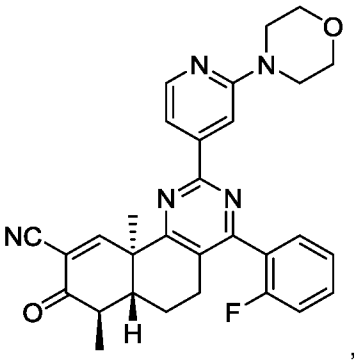
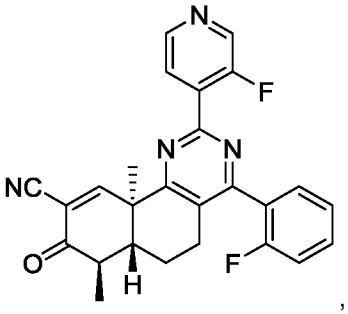
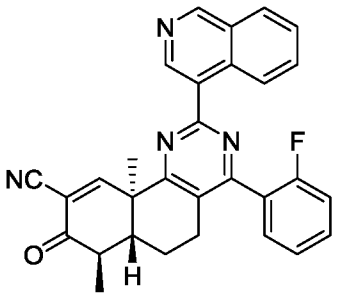
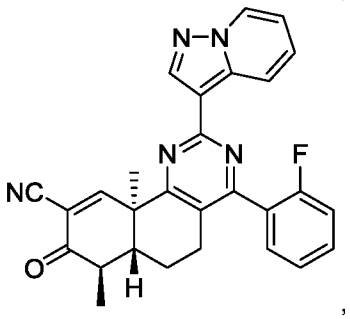
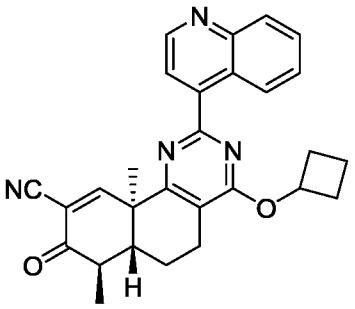
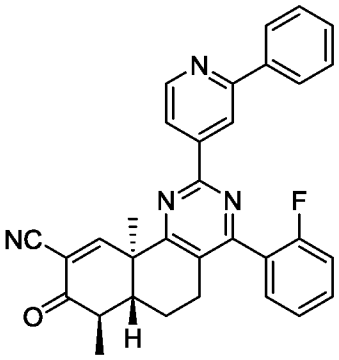
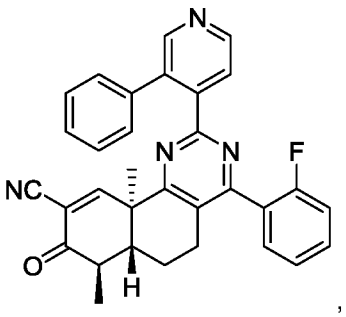
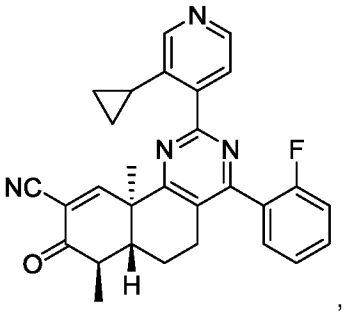
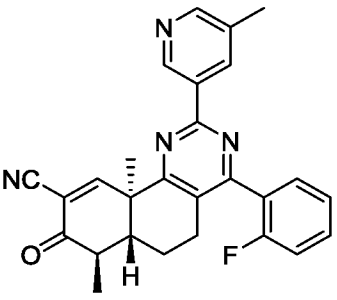
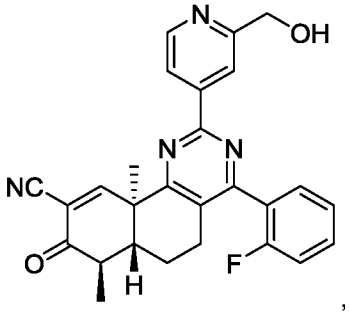

















,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

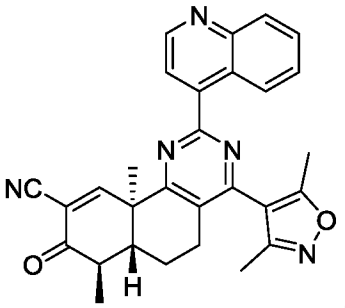
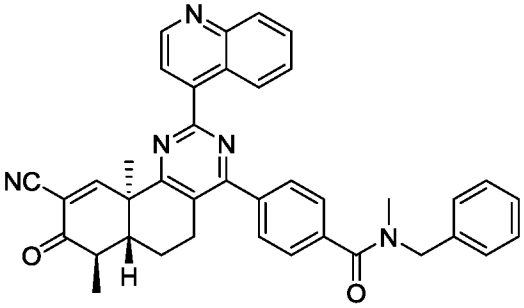
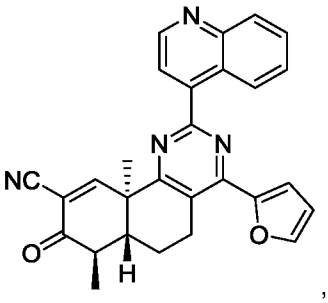
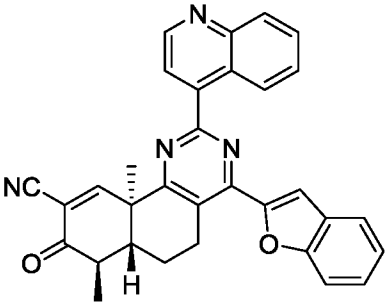
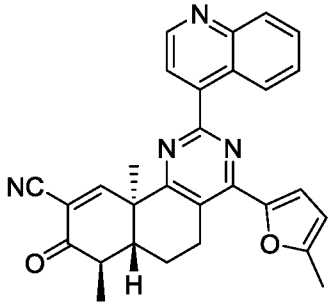
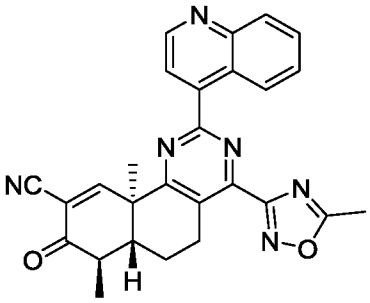
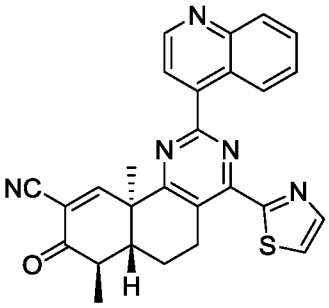
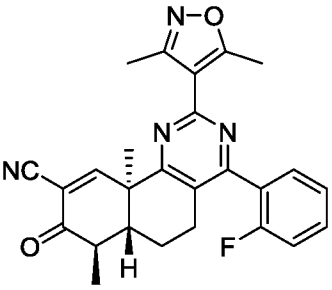
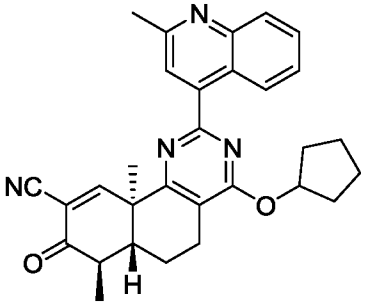
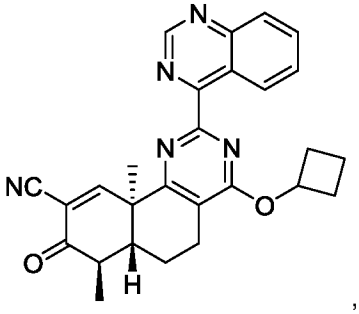
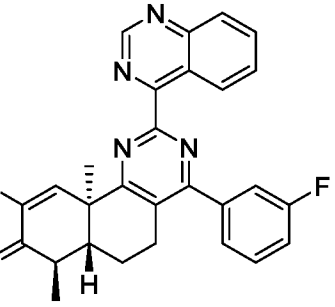
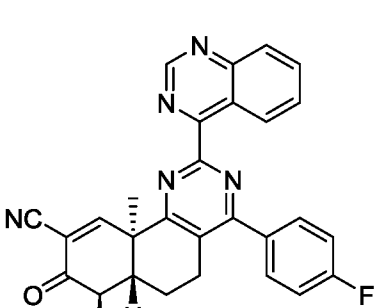
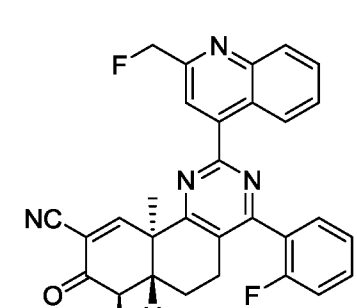
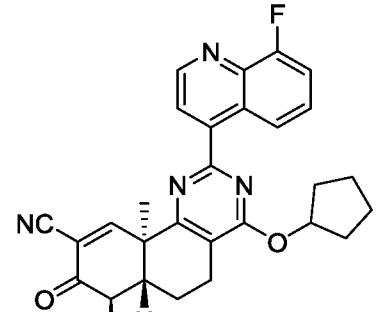
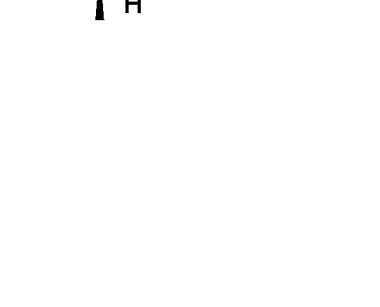
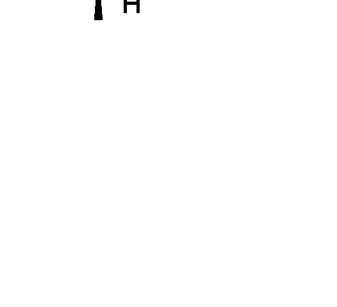
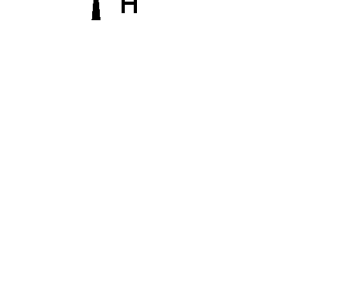
,

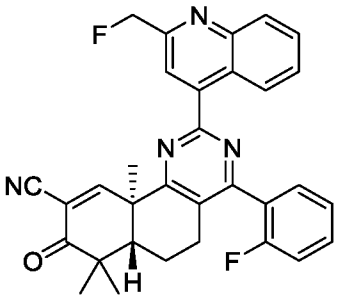
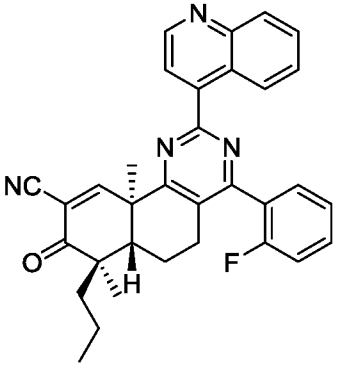
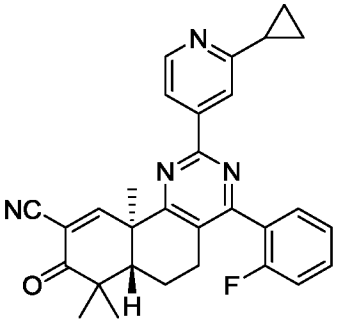
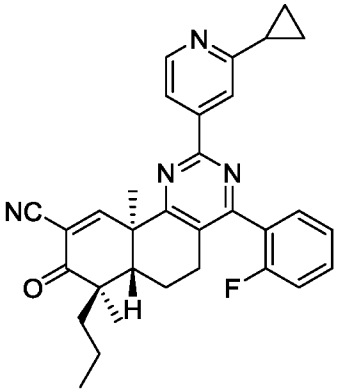
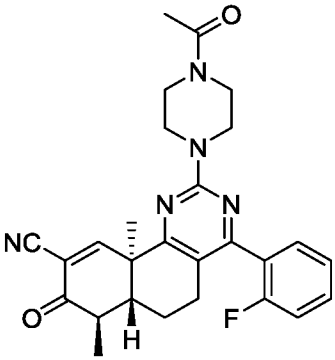
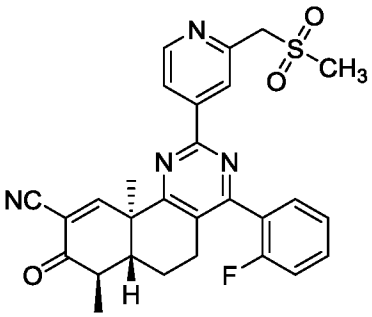
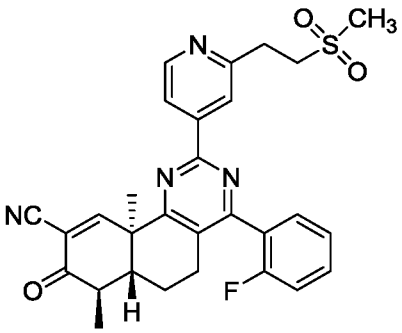
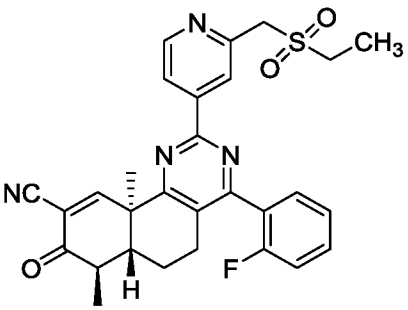
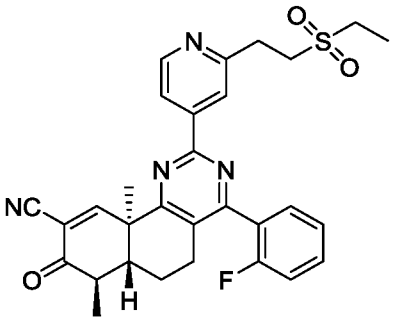
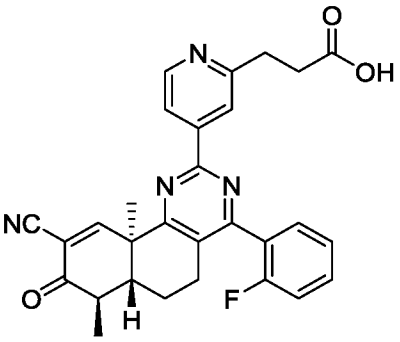
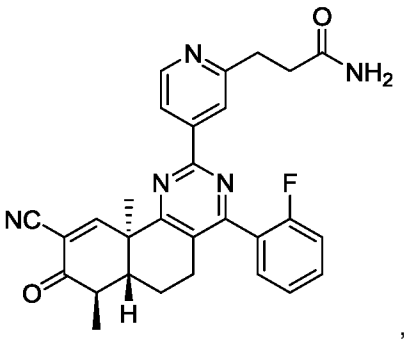
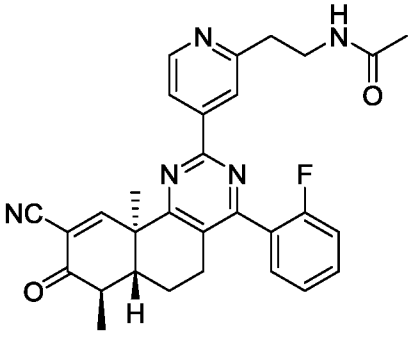
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

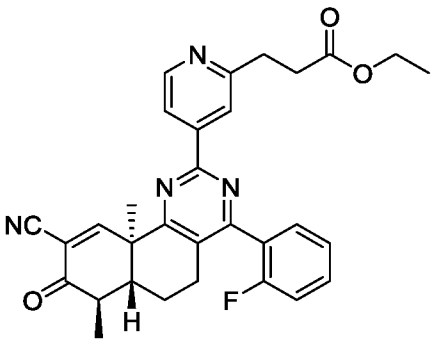
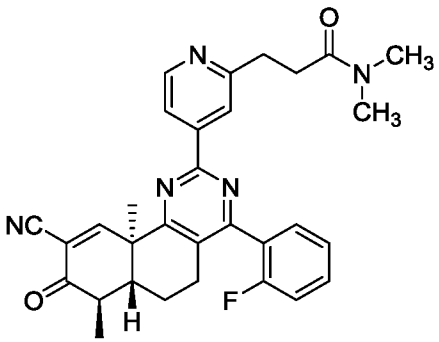
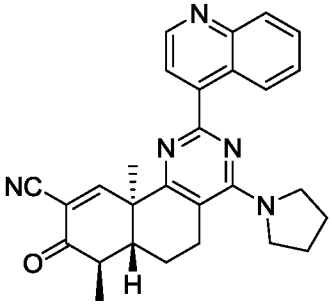
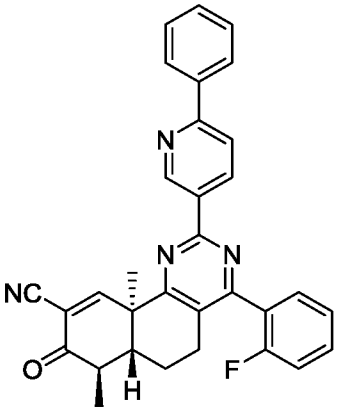
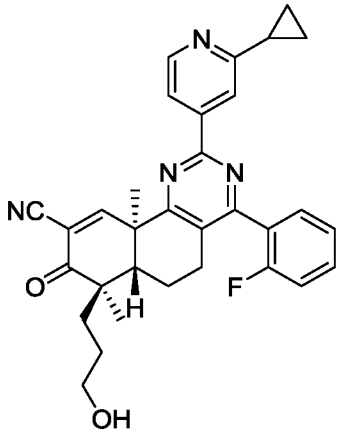
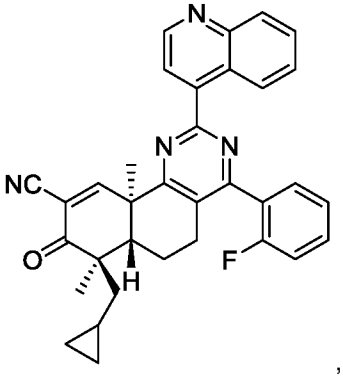
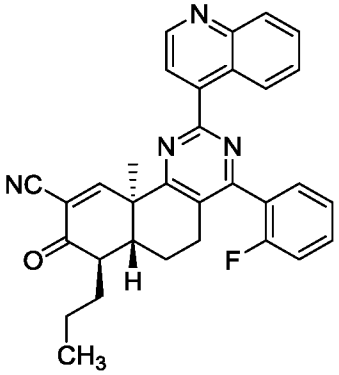
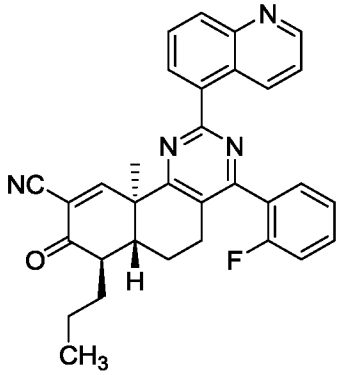
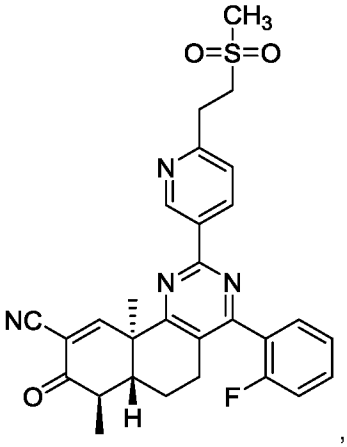
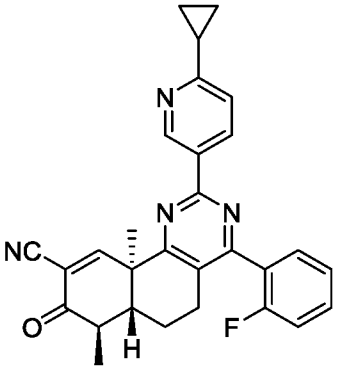
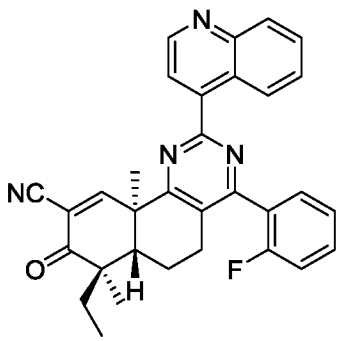
5

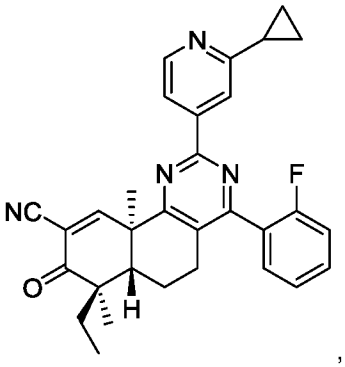
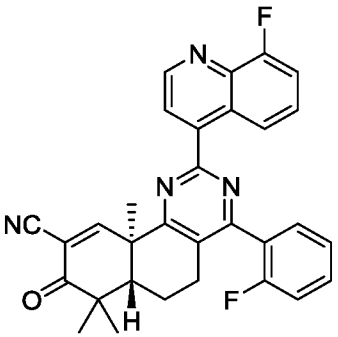
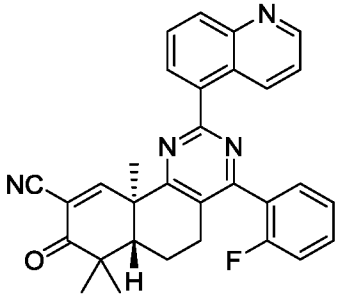
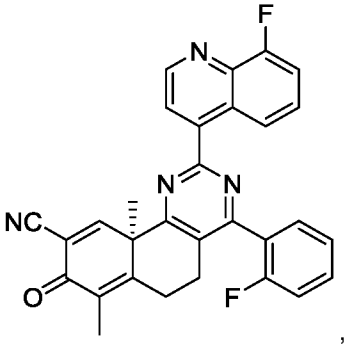
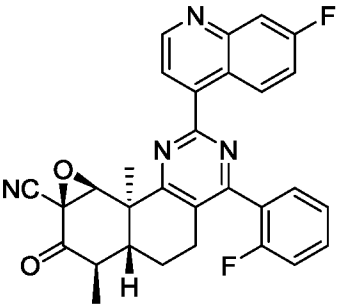
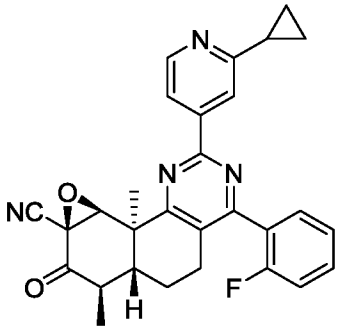
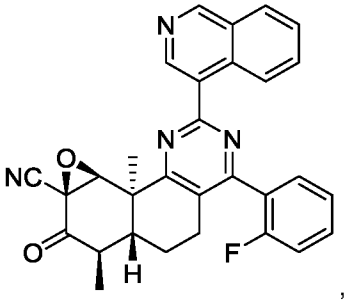
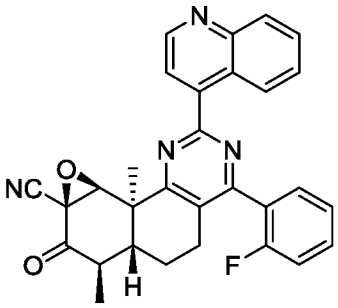
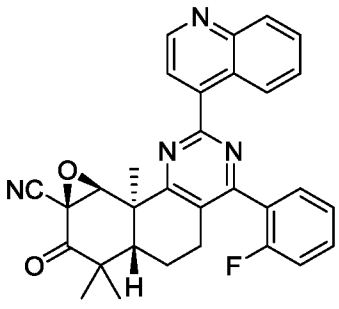
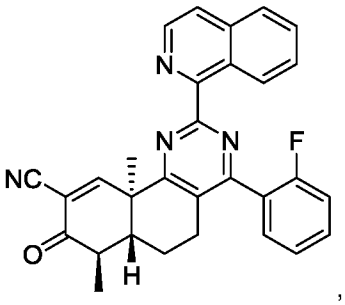
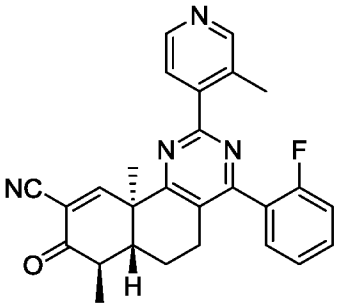
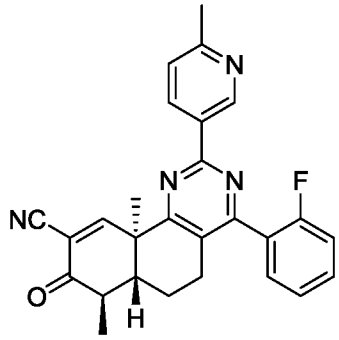
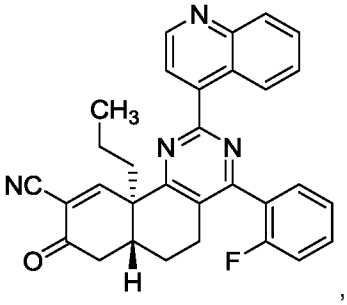
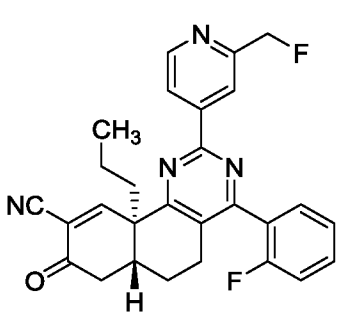
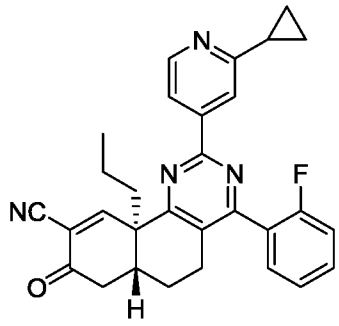

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

,

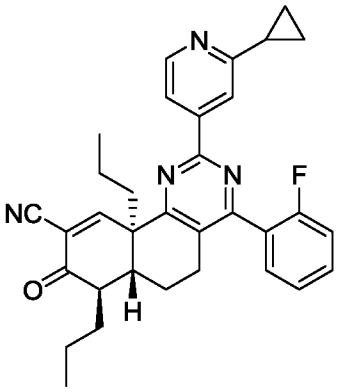
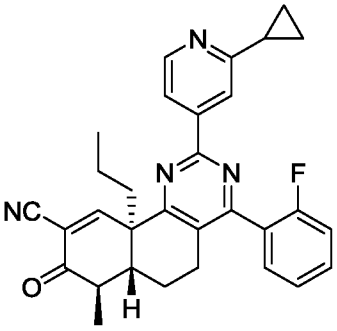
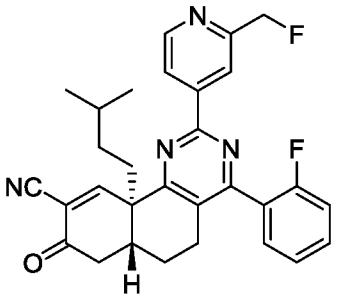
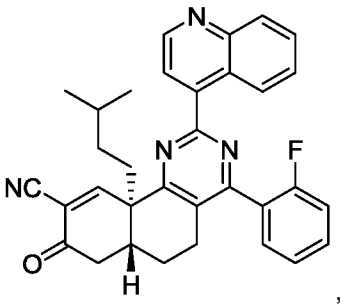
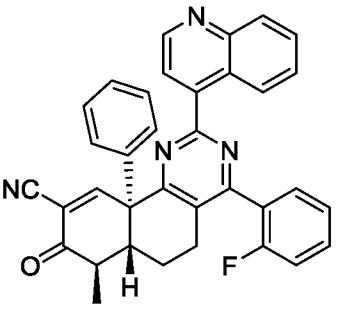
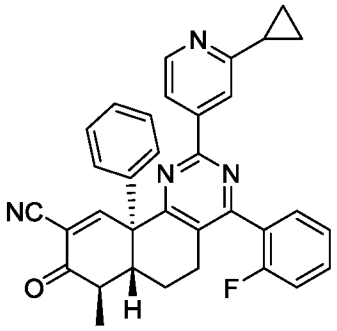
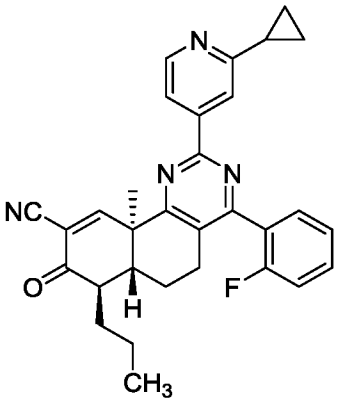
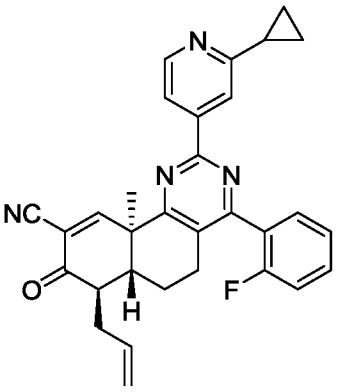
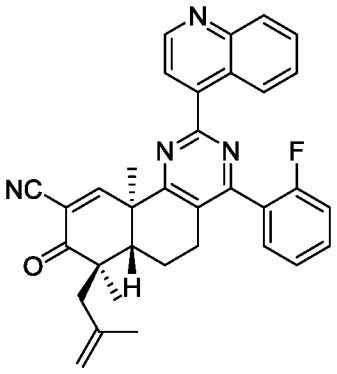
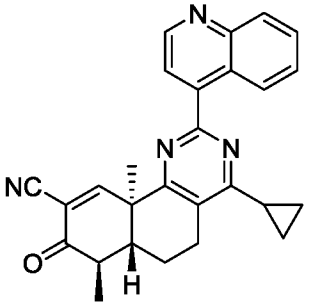
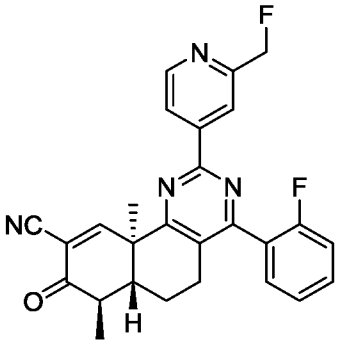
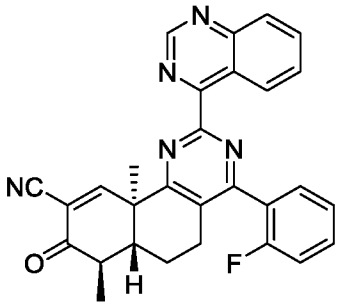
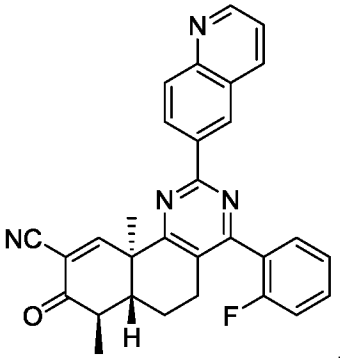
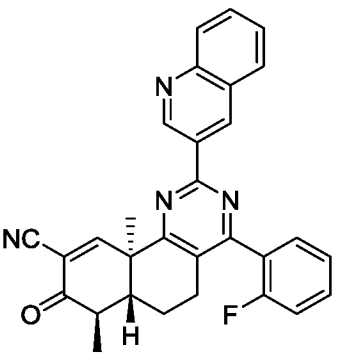
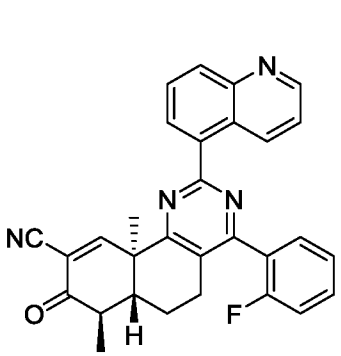

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

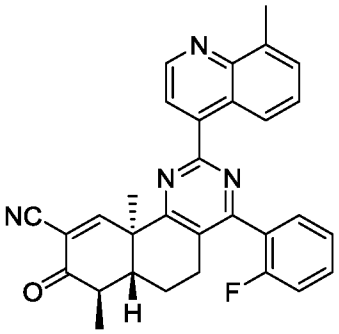
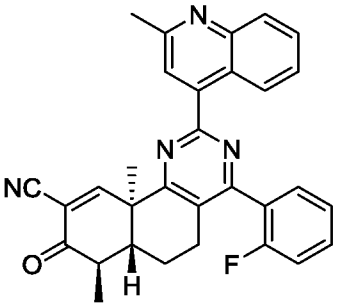
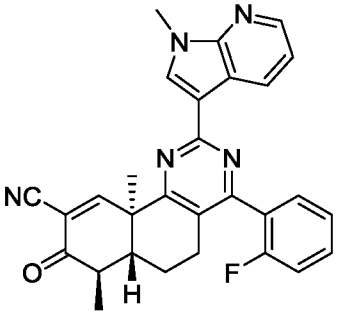
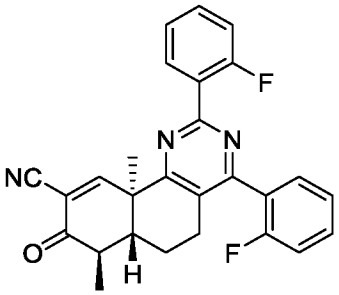
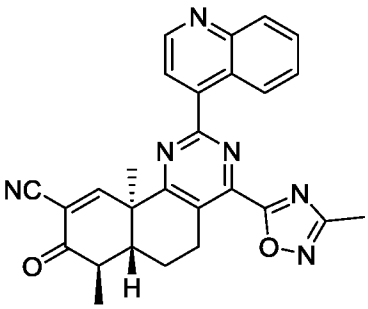
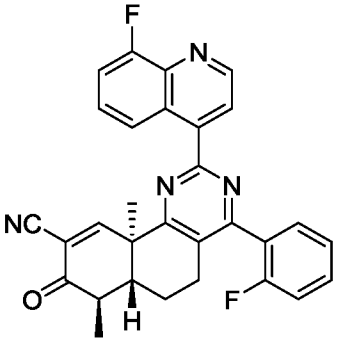
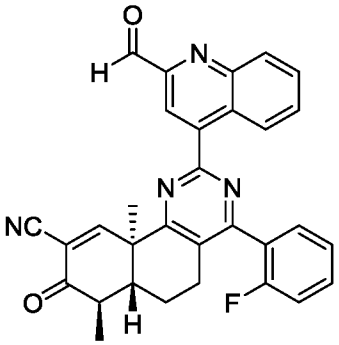
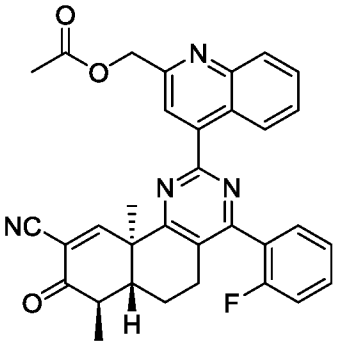
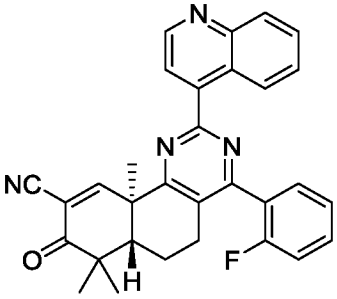
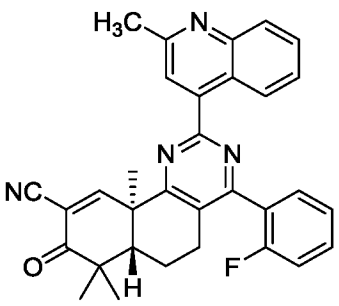
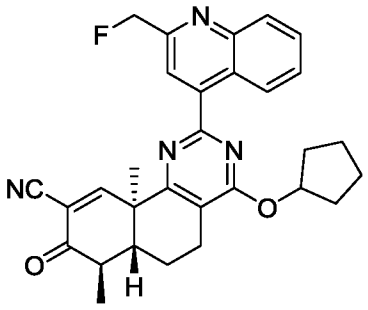
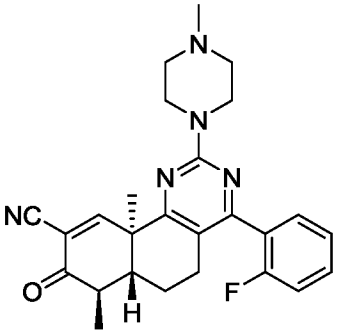
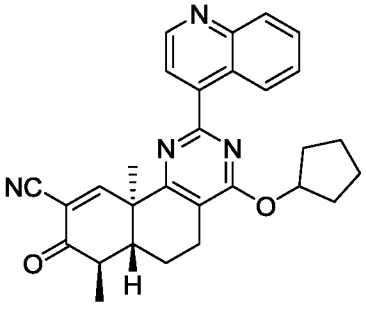
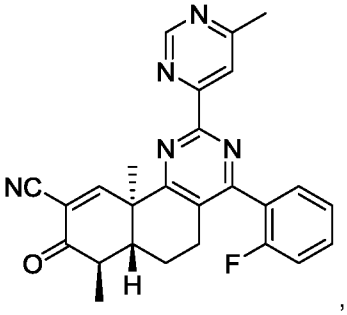
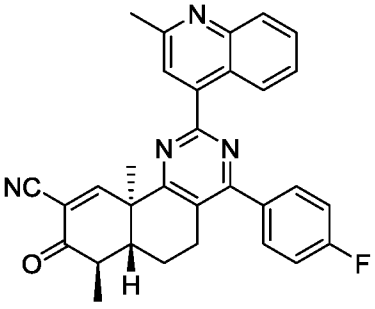
,

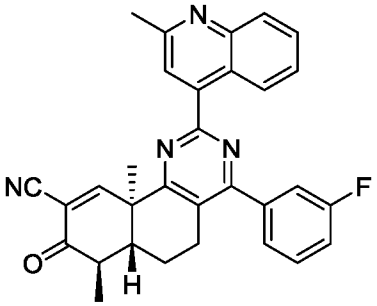
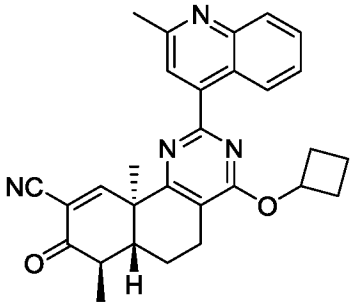
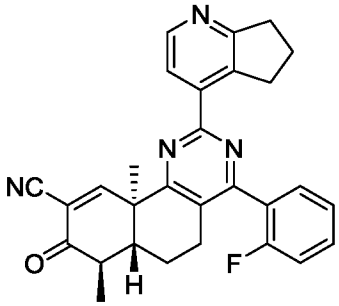
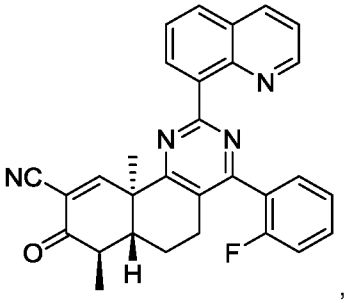
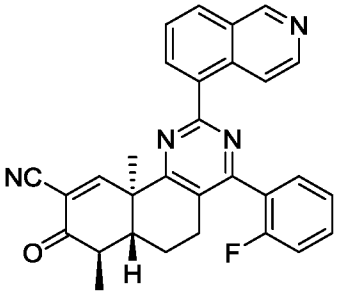
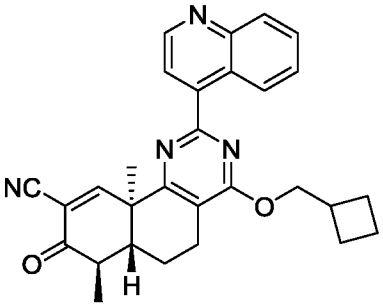
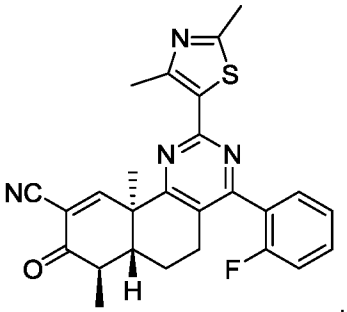
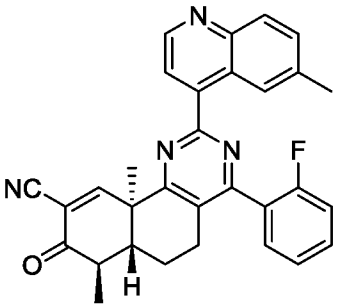
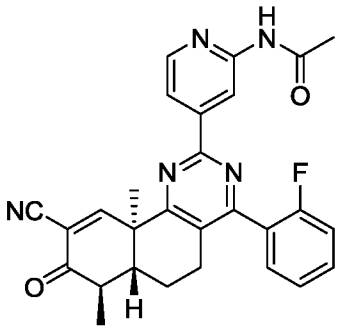
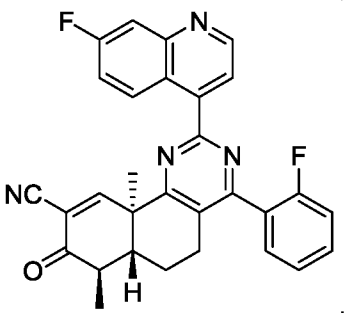
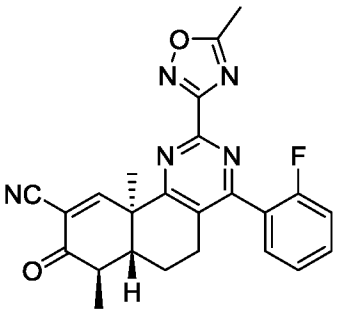
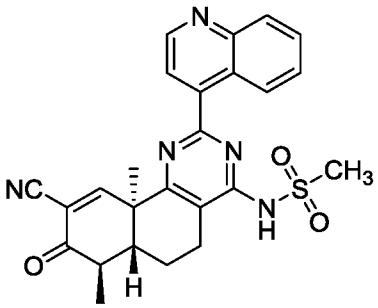
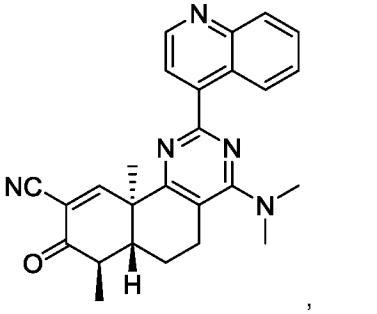
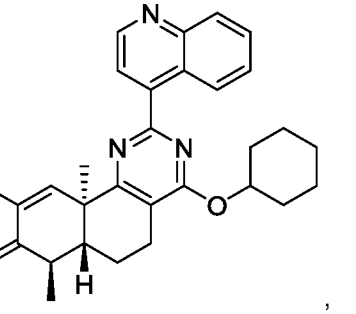
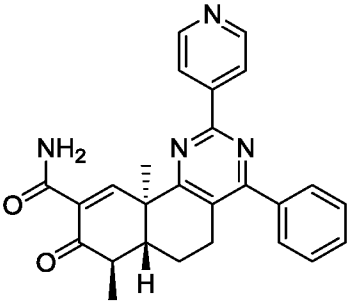

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

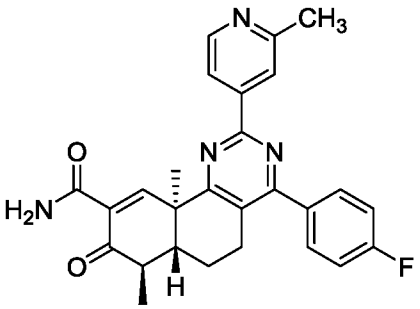
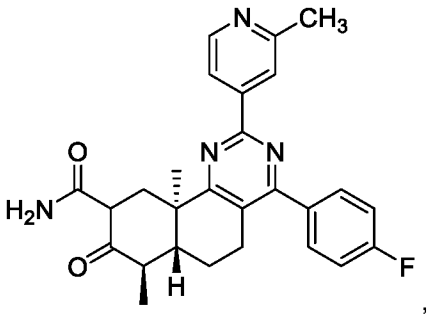
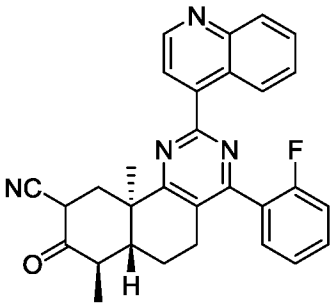
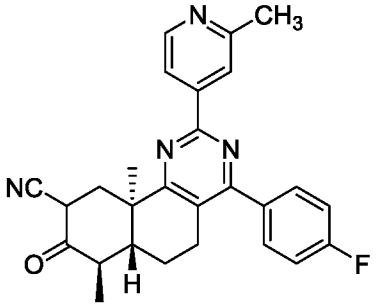
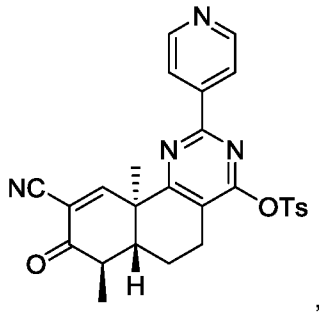
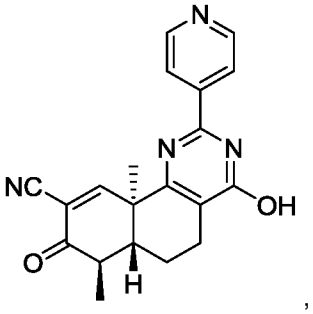
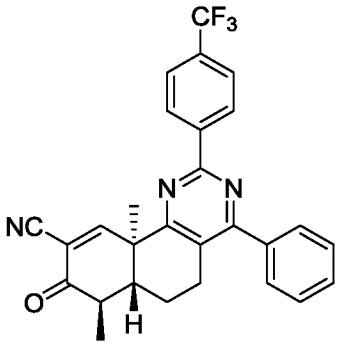
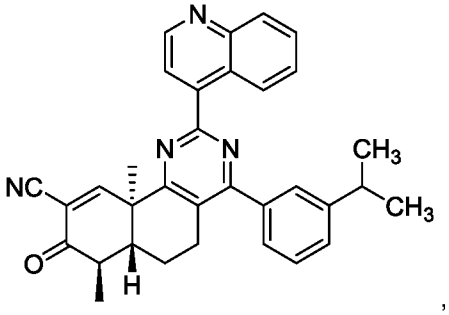
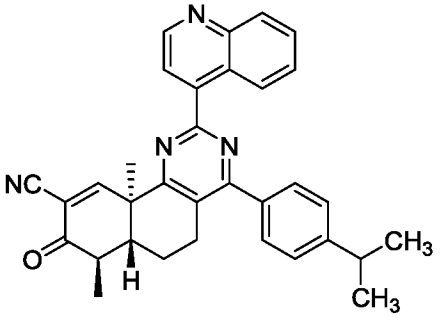
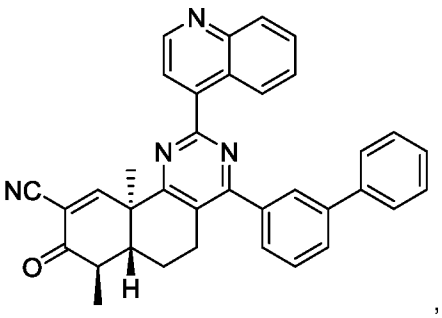
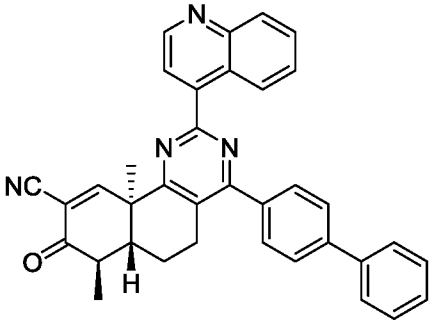
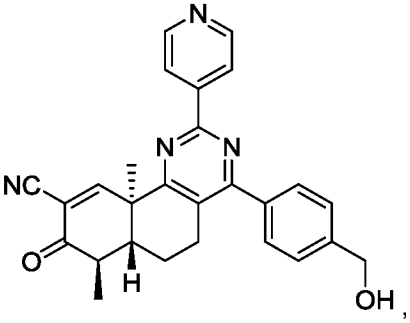
,

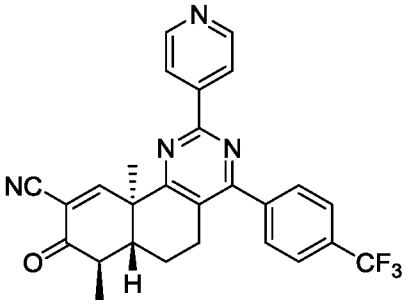
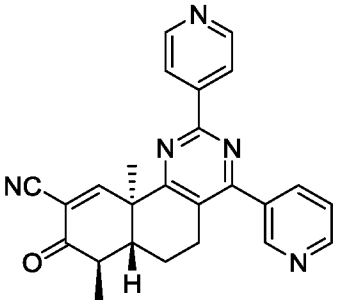
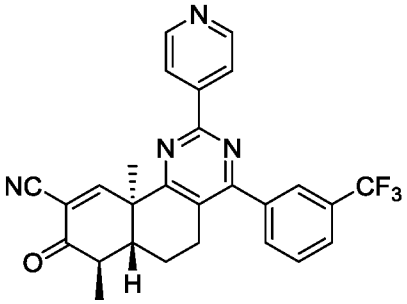
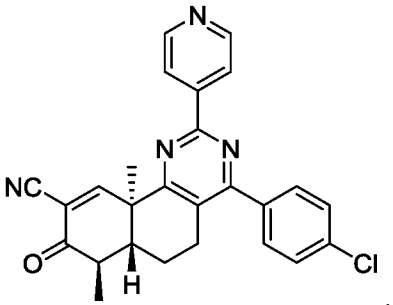
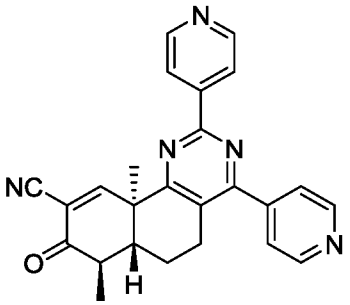
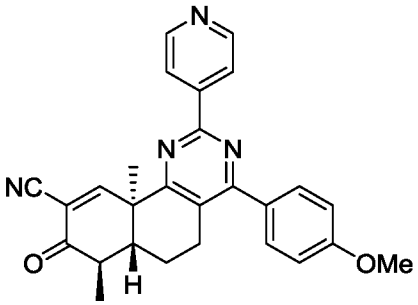
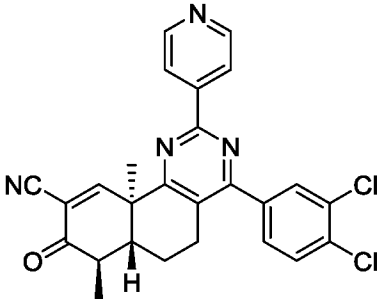
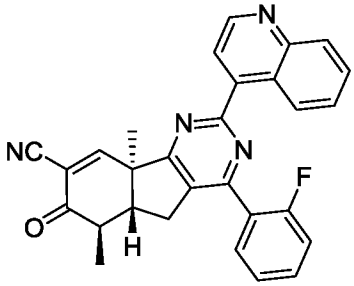
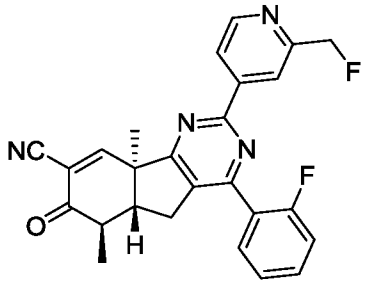
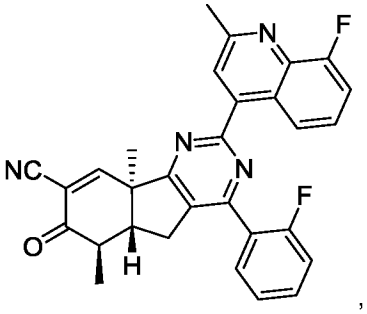
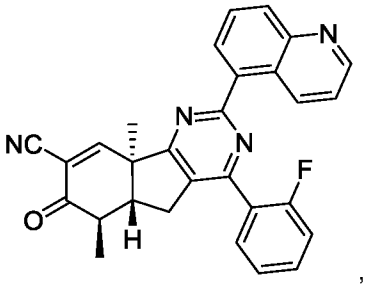
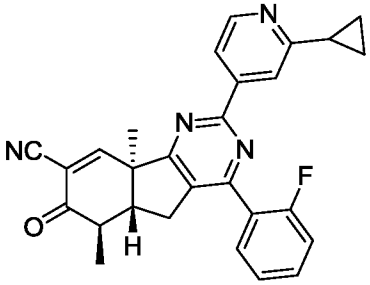
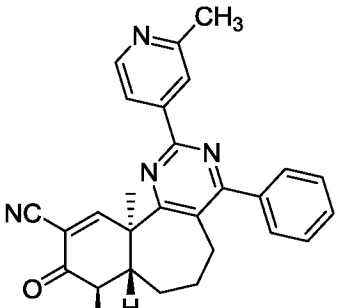
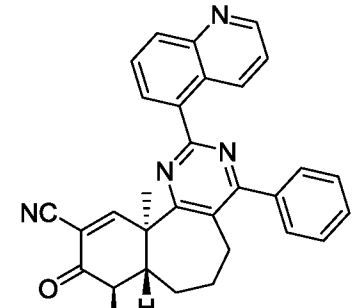
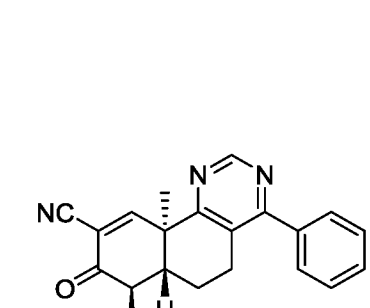
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

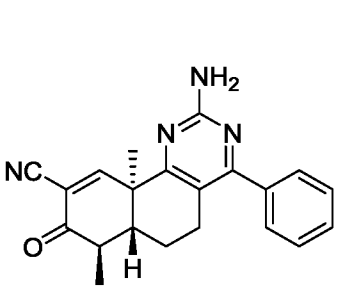
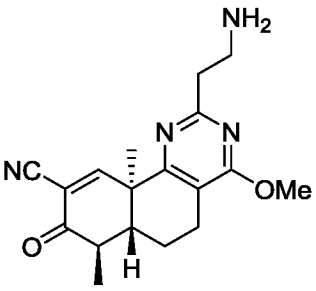
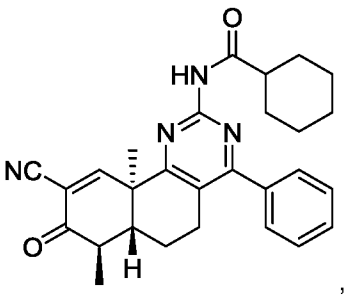

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

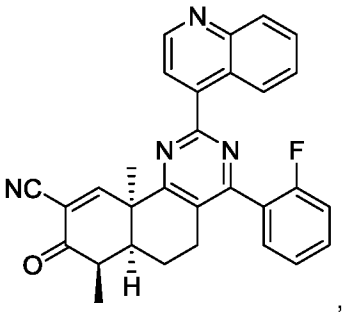
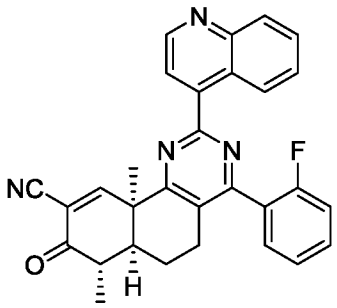
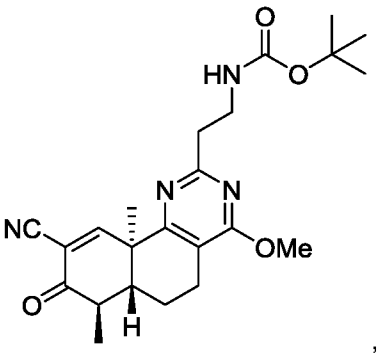
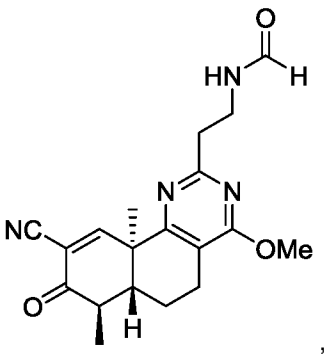
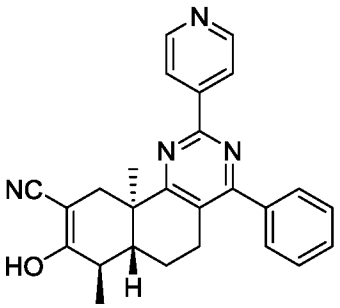
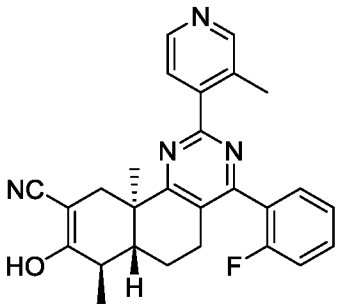
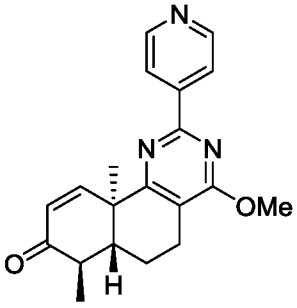
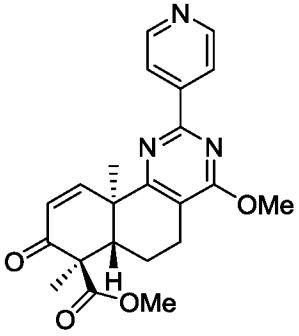
,

,



або


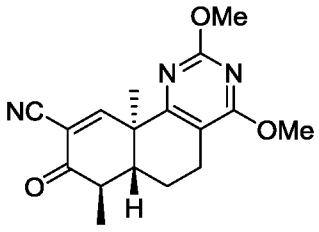
або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких аспектах цього розкриття надані сполуки формули:








або

;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У інших деяких аспектах цього розкриття надані сполуки формули:



або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У інших ще деяких аспектах цього розкриття надані сполуки формули:

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-2,4-диметокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-2-(2-метоксипіридин-4-іл)-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпіридин-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(піридин-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-фторпіридин-4-іл)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(піридин-3-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(піридин-4-іламіно)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-2-(хінолін-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

трет-бутил-(2-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)етил)карбамат;

N-(2-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)етил)формамід;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-аміноетил)-9-ціано-4-метокси-7,10a-диметил-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

(6aR,7R,10aR)-8-гідрокси-7,10a-диметил-4-феніл-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,10,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-7,9b-диметил-8-оксо-4-феніл-2-(піридин-4-іл)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбоксамід;

(6aR,7R,10aS)-4-гідрокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-4-іл 4-метилбензолсульфонат;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-дифеніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-2-(4-(трифторметил)феніл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-(гідроксиметил)феніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-циклогексил-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-4-(4-(трифторметил)феніл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(піридин-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-4-(3-(трифторметил)феніл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-4-(п-толіл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-хлорфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS))-7,10a-диметил-8-оксо-2,4-ди(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-метоксифеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(3,4-дихлорфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-2-(2-метоксипіридин-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-2-аміно-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
N-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)циклогексанкарбоксамід;
(6aR,7R,10aS)-4-бензил-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(R)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,8,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(3-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-ізопропокси-7,10a-диметил-2-(хінолін-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;
(6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-ізопропіл-7,10a-диметил-2-(хінолін-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
трет-бутил-4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піперидин-1-карбоксилат;
4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піперидин-1-ій хлорид;
(6aR,7R,10aS)-2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
трет-бутил-5-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат;
5-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-ій хлорид;
(6aR,7R,10aS)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-4-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2,4-дифторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aR)-4-(2-фторфеніл)-8-гідрокси-7,10a-диметил-2-(3-метилпіридин-4-іл)-5,6,6a,7,10,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(3-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(5-метилпіридин-3-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;
(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-3-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-6-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

N-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)ацетамід;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-8-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(8-фтор-2-метилхінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-морфолінопіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(2-фенілпіридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(ізохінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(8-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(6-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хіназолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(ізохінолін-1-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(7-фторхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(8-фторхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(6-метилпіримідин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридазин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2,4-біс(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(2-(гідроксиметил)піридин-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(фторметил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-5-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(6-фтор-2-метилхінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(ізохінолін-5-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(6-метилпіридин-3-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(6-фторхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(6,8-дифторхінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-морфоліно-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-циклопропіл-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклобутилметокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклогексилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

N-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-4-іл)метансульфонамід;

(6aR,7R,10aS)-4-(диметиламіно)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

N-бензил-4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-4-іл)-N-метилбензамід;

(6aR,7R,10aS)-4-(фуран-2-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(бензофуран-2-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-4-(5-метилфуран-2-іл)-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(3-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклопентилокси)-7,10a-диметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-циклобутокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хіназолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(3-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хіназолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хіназолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(фторметил)хінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(2-формілхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)хінолін-2-іл)метилацетат;

(6aS,10aR)-4-(2-фторфеніл)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-4-(2-фторфеніл)-7,7,10a-триметил-2-(2-метилхінолін-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклопентилокси)-2-(2-(фторметил)хінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(циклопентилокси)-2-(8-фторхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-2-(2-(фторметил)хінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-2-(2-ізопропілхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aR)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропіл-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aR)-7-етил-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-4-(2-фторфеніл)-2-(8-фторхінолін-4-іл)-7,7,10a-триметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(R)-4-(2-фторфеніл)-2-(8-фторхінолін-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,8,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-фторфеніл)-2-(7-фторхінолін-4-іл)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-фторфеніл)-2-(ізохінолін-4-іл)-7,9b-диметил-8-оксо-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-фторфеніл)-7,9b-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aS,8aS,9aS,9bR)-4-(2-фторфеніл)-7,7,9b-триметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-6,6a,7,8,9a,9b-гексагідрооксирено[2',3':3,4]бензо[1,2-h]хіназолін-8a(5H)-карбонітрил;

(6aR,7R,10aR)-4-метокси-7,10a-диметил-2-(піридин-4-іл)-5,6a,7,10a-тетрагідробензо[h]хіназолін-8(6H)-он;

метил-(6aS,7R,10aR)-4-метокси-7,10a-диметил-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-7-карбоксилат;

(6aS,7R,10aR)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7-(3-гідроксипропіл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aR)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-7-пропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-диметил-8-оксо-4-(піролідин-1-іл)-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(6-фенілпіридин-3-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(6-(2-(метилсульфоніл)етил)піридин-3-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-((метилсульфоніл)метил)піридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-(2-(метилсульфоніл)етил)піридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-7-аліл-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-10a-метил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-10a-метил-8-оксо-7-пропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7-метил-8-оксо-10a-феніл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7-метил-8-оксо-10a-феніл-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-4-(2-фторфеніл)-7,7,10a-триметил-8-оксо-2-(хінолін-5-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)пропанова кислота;

етил 3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)пропаноат;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)-N,N-диметилпропанамід;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(2-(етилсульфоніл)етил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-((етилсульфоніл)метил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,10aS)-2-(2-(фторметил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-8-оксо-10a-пропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,10aS)-4-(2-фторфеніл)-8-оксо-10a-пропіл-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,10aR)-7-(циклопропілметил)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-10a-метил-8-оксо-7-пропіл-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-10a-метил-8-оксо-7-пропіл-2-(хінолін-5-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(3-ізопропілфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-ізопропілфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-біфеніл]-3-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,10aS)-4-(2-фторфеніл)-10a-ізопентил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,10aS)-2-(2-(фторметил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-10a-ізопентил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aR)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-7-(2-метилаліл)-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-8-оксо-10a-пропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-8-оксо-7,10a-дипропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7-метил-8-оксо-10a-пропіл-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(5aR,6R,9aS)-4-(2-фторфеніл)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5a,6,7,9a-тетрагідро-5H-індено[1,2-d]піримідин-8-карбонітрил;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-(фторметил)піридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагідро-5H-індено[1,2-d]піримідин-8-карбонітрил;

(5aR,6R,9aS)-2-(8-фтор-2-метилхінолін-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагідро-5H-індено[1,2-d]піримідин-8-карбонітрил;

(5aR,6R,9aS)-4-(2-фторфеніл)-6,9a-диметил-7-оксо-2-(хінолін-5-іл)-5a,6,7,9a-тетрагідро-5H-індено[1,2-d]піримідин-8-карбонітрил;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-6,9a-диметил-7-оксо-5a,6,7,9a-тетрагідро-5H-індено[1,2-d]піримідин-8-карбонітрил;

(6aS,7S,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(хінолін-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)пропанамід;

N-(2-(4-((6aR,7R,10aS)-9-ціано-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-2-іл)піридин-2-іл)етил)ацетамід;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-2-(3-фенілпіридин-4-іл)-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-2-(3-циклопропілпіридин-4-іл)-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(6aS,7R,10aR)-2-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-7-етил-4-(2-фторфеніл)-7,10a-диметил-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

(7aR,8R,11aS)-8,11a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-9-оксо-4-феніл-6,7,7a,8,9,11a-гексагідро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]піримідин-10-карбонітрил;

(7aR,8R,11aS)-8,11a-диметил-9-оксо-4-феніл-2-(хінолін-5-іл)-6,7,7a,8,9,11a-гексагідро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]піримідин-10-карбонітрил;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,10a-гексагідробензо[h]хіназолін-9-карбоксамід;

(6aR,7R,10aR)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідробензо[h]хіназолін-9-карбоксамід; і

(6aR,7R,10aR)-4-(4-фторфеніл)-7,10a-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-8-оксо-5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідробензо[h]хіназолін-9-карбонітрил;

або їхня фармацевтично прийнятна сіль.

У ще одному аспекті даний розкриття стосується фармацевтичних композицій, які містять:

(A) сполуку, описану в цьому документі; а також

(B) допоміжну речовину

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції складені для введення: перорально, інтрадіпозально, внутрішньоартеріально, інтраартикулярно, внутрішньочерепно, під шкіру, внутрілезійно, внутрішньом'язово, інтраназально, внутрішньоочно, внутрішньоочеревинно, внутрішньоочеревинно, внутрішньоплеврально, інтрапростатично, інтраректально, інтратекально, інтратрахеально, інтратуморально, інтраумбілічно, вагінально, внутрішньовенно, інтравезикулярно, інтравітреально, ліпосомально, локально, на слизову оболонку, парентерально, ректально, субкон'юнктивально, підшкірно, сублінгвально, місцево, трансбуккально, трансдермально, вагінально, в кремах, в ліпідних композиціях, через катетер, за допомогою промивання, за допомогою безперервної інфузії, за допомогою інфузії, за допомогою інгаляції, за допомогою ін'єкції, за допомогою місцевої доставки або за допомогою локальної перфузії. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, скомпоновані для перорального застосування. В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, скомпоновані для введення за допомогою ін'єкції. В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, скомпоновані для внутрішньоартеріального введення, внутрішньом'язового введення, внутрішньоочеревинного введення або внутрішньовенного введення. В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, скомпоновані для місцевого введення, такого як місцеве введення в шкіру або в око. В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції скомпоновані у вигляді одиничної дози.

У ще одному аспекті це розкриття стосується способів лікування або запобігання захворюванню або розладу у пацієнта, що цього потребує, що включає введення пацієнтові фармацевтичні ефективної кількості сполуки або композиції, описаних в даному документі. У деяких варіантах здійснення пацієнт являє собою ссавця, наприклад, людину. У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад пов'язано з підвищеним виробленням цитокінів IL-17. У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад пов'язано з дизрегуляцією ангіогенезу.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою автоімунне захворювання, відторгнення органу, астму, онкологічне захворювання, неврологічний розлад, психічний розлад, психоневрологічний розлад, синдром хронічного болю, запальні процеси, пошкодження сітківки або серцево-судинне захворювання. У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою онкологічне захворювання. У деяких варіантах здійснення захворювання або порушення являє собою автоімунне захворювання, як-от псоріаз, розсіяний склероз, склеродермія, ревматоїдний артрит, вовчак, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, синдром Шегрена, вітіліго, увеїт, сухий очний синдром, системний склероз, діабет 1 типу, міастенія і запальне захворювання кишечника. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою серцево-судинне захворювання, як-от васкуліт, атеросклероз, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність, легенева гіпертензія або інсульт. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою неврологічний розлад, як-от епілепсія, розсіяний склероз, пошкодження спинного мозку, синдром Гієна-Барре або інший неврологічний розлад, що включає нерегульовану передачу запальних сигналів. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою нейродегенеративний розлад, як-от хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз або хвороба Хантінгтона. В інших варіантах здійснення захворювання

або розлад являє собою запальний стан, як-от панкреатит, гепатит, легеневий фіброз, муковісцидоз, хронічна обструктивна хвороба легень, астма, дерматит, гастрит, езофагіт, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, нефрит, виснаження м'язів або остеоартроз . В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою синдром хронічного болю, як-от фіброміалгія або невропатичний біль. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою важку запальну реакцію на патоген, як-от енцефаліт, менінгіт, реакції на H. pylori, Toxoplasma gondii або Leishmania spp. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою ожиріння або стан, пов'язаний з ожирінням. У деяких варіантах стан, пов'язаний з ожирінням, являє собою резистентність до інсуліну або ожиріння печінки. У деяких варіантах здійснення пошкодження сітківки являє собою дегенерацію жовтої плями або інше пошкодження сітківки.

У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад пов'язані з запаленням. У деяких варіантах здійснення захворювання або розлад, пов'язані з запаленням, являють собою ожиріння, діабет 2 типу або ускладнення діабету типу 1 або типу 2. У деяких варіантах здійснення ускладнення діабету типу 1 або типу 2 являє собою невропатію, зниження функції нирок або хронічне захворювання нирок, ретинопатію, діабетичні виразки або серцево-судинні захворювання. В інших варіантах здійснення захворювання або розлад, пов'язані із запаленням, являють собою хронічне захворювання нирок. У деяких варіантах здійснення хронічне захворювання нирок є спадковим. В інших варіантах здійснення хронічне захворювання нирок відбувається через неспадкові причини.

У деяких варіантах здійснення способи включають введення сполуки один раз. В інших варіантах здійснення способи включають введення сполуки два або більше разів.

Інші об'єкти, особливості та переваги даного розкриття стануть очевидними з подальшого докладного опису. Однак слід розуміти, що докладний опис і конкретні приклади, хоча і вказують конкретні варіанти здійснення винаходу, надані лише в якості ілюстрації, оскільки різні зміни й модифікації в межах суті й об'єму винаходу стануть очевидними для фахівців в даній області техніки з цього докладного опису. Зверніть увагу що навіть якщо конкретна сполука приписується одній конкретній універсальній формулі, це не означає, що воно не може також належати іншій універсальної формулі.

ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

В цьому документі розкриті нові сполуки й композиції, які можуть бути використані для інгібування активності ядерного рецептора RORγ і/або IL-17 і, таким чином, корисні при лікуванні широкого спектра різних показань, таких як автоімунне захворювання, метаболічні захворювання, онкологічні захворювання та інфекції. У деяких варіантах здійснення ці сполуки можуть бути використані для модуляції експресії однієї або декількох нижчевказаних сполук, як-от інтерлейкін-17 (IL-17), запобігання або інгібування надлишкового вироблення IL-17, зниження рівнів IL-17 в кровотоці і/або запобігання або лікування широкого спектру захворювань або порушень, в тому числі з запальними і автоімунними компонентами.

I. Сполуки і способи синтезу

Сполуки за цим винаходом (також звані «сполуками даного винаходу») показані, наприклад, вище, в розділі «Суть винаходу», і в формулі винаходу нижче. Вони можуть бути виготовлені з використанням способів синтезу, описаних в розділі «Приклади». Ці способи можуть бути додатково модифіковані та оптимізовані з використанням принципів і технологій органічної хімії, що застосовуються фахівцем в цій галузі. Такі принципи й способи надані, наприклад, в Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (2013), включеної в даний опис шляхом посилання. Крім того, способи синтезу можуть бути додатково модифіковані та оптимізовані для препаративного, пілотного або великомасштабного виробництва, як виробництва окремих партій, так і безперервного, з використанням принципів і технологій хімії процесу, застосовуваних фахівцем в цій галузі. Такі принципи й способи надані, наприклад, в Anderson, Practical Process ResearCH& Development - A Guide for Organic Chemists (2012), включеної в даний документ шляхом посилання.

Всі сполуки за цим винаходом можуть бути придатні для профілактики й лікування одного або декількох захворювань або розладів, обговорюваних тут або іншим чином. У деяких варіантах здійснення одна або кілька сполук, охарактеризованих або наведених в якості прикладу в даному документі як проміжний сполуки, метаболіти і/або проліки, можуть, тим не менш, також бути корисними для профілактики й лікування одного або декількох захворювань або порушень. Як такі, якщо прямо не зазначено інше, всі сполуки за цим винаходом вважаються «активними сполуками» і «терапевтичними сполуками», які передбачаються для використання в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (API). Фактична придатність для вживання людиною або у ветеринарній сфері зазвичай визначається з використанням

комбінації протоколів клінічних випробувань і регулюючих процедур, наприклад, регламентованих Управлінням з контролю за продуктами і ліками (FDA). У Сполучених Штатах FDA відповідає за захист громадського здоров'я, забезпечуючи безпеку, ефективність, якість і безпечність ліків, вакцин і інших біологічних продуктів, використовуваних в медицині або ветеринарії, а також медичних пристроїв.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за цим винаходом мають ту перевагу, що вони можуть бути більш ефективними, менш токсичними, більш активними, більш сильнодіючими, такими, що викликають менше побічних ефектів, можуть легше всмоктуватися і/або мати кращий фармакокінетичний профіль (наприклад, більш високу пероральну біодоступність і/або більш низький кліренс) або мати інші корисні фармакологічні, фізичні або хімічні властивості в порівнянні з сполуками, відомими на даному рівні техніки, для використання за вказаними в даному документі показаннями або іншим чином.

Сполуки за цим винаходом можуть містити один або кілька асиметрично заміщених атомів вуглецю або азоту і можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формі. Таким чином, маються на увазі всі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми, епімерні форми і все геометричні ізомерні форми хімічної формули, якщо спеціально не вказано конкретна стереохімія або ізомерна форма. Сполуки можуть зустрічатися у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і окремих діастереомерів. У деяких варіантах здійснення отримують один діастереомер. Хіральні центри сполук за даним винаходом можуть мати S- або R- конфігурацію. У деяких варіантах здійснення ці сполуки можуть містити два або більше атомів, які мають певну стереохімічну орієнтацію.

В одному аспекті сполуки за цим винаходом містять щонайменше один стереогенний центр у атомів вуглецю 4, 5 і 10. У деяких варіантах здійснення атом вуглецю 10 знаходиться в S-конфігурації. У деяких варіантах здійснення сполуки за цим винаходом містять стереогенний центр у атома вуглецю 5 за умови, що атом вуглецю 5 не є частиною подвійного зв'язку. У деяких варіантах здійснення атом вуглецю 5 знаходиться в R-конфігурації. У деяких варіантах здійснення сполуки за цим винаходом містять стереогенний центр у атома вуглецю 4 за умови, що атом вуглецю 4 не є частиною подвійного зв'язку. У деяких з цих варіантів здійснення атом вуглецю 4 знаходиться в R -конфігурації.

Не обмежуючись будь-якої теорією, в деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, які проявляють певну стереохімічну орієнтацію у атомів вуглецю 4, 5 і/або 10, демонструють збереження інгібування hIL17 і при цьому демонструють знижену активацію NRF2 в порівнянні з сполуками з іншою стереохімічною орієнтацією при атомах вуглецю 4, 5 і/або 10. У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується сполук, котрі виявляють нижчу IC_{50} інгібування hIL17 відповідно до вимірювання шляхом визначення необхідної для інгібування концентрації з використанням флуоресцентно мічених антитіл до IL17, наприклад, як описано в прикладі 2, в порівнянні з дворазовою активацією NRF2. У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується сполук, які виявляють збільшення інгібування hIL17 в порівнянні з дворазовим значенням активації NRF2 при вимірюванні дворазової активації NRF2 шляхом визначення вимог до концентрації для дворазового збільшення активності GST ARE-люциферазного репортера в клітинах AREc32 стосовно такої у клітин, оброблених ДМСО, наприклад, як описано в Прикладі 2.

Хімічні формули, що використовуються для надання сполук за даним винаходом, зазвичай показують тільки один з можливих кількох різних таутомерів. Наприклад, відомо, що багато типів кетонових груп існують в рівновазі з відповідними енольними групами. Аналогічно, багато типів імінових груп існують в рівновазі з енаміновими групами. Незалежно від того, який таутомер зображений для цієї сполуки, і незалежно від того, який з них є найбільш поширеним, маються на увазі всі таутомери даної хімічної формули.

Крім того, вважається, що атоми, з яких складаються сполуки за цим винаходом, включають всі ізотопні форми таких атомів. Використовувані тут ізотопи включають ті атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові значення. В якості загального прикладу і без обмеження ізотопи водню включають тритій і дейтерій, а ізотопи вуглецю включають ^{13}C і ^{14}C.

Сполуки за цим винаходом також можуть існувати в формі проліків. Оскільки відомо, що проліки підсилюють численні бажані якості фармацевтичних препаратів (наприклад, розчинність, біодоступність, виробництво тощо), сполуки, залучені в деякі способи за даним винаходом, за бажання можуть бути доставлені в формі проліків. Таким чином, винахід розглядає проліки сполук за даним винаходом, а також способи доставки проліків. Проліки сполук, залучених до винаходу, можуть бути отримані шляхом модифікації функціональних груп, присутніх в сполуці, таким чином, що модифікації розщеплюються або під час рутинної маніпуляції, або in vivo до вихідної сполуки. Відповідно, проліки включають, наприклад, сполуки,

описані в даному документі, в яких гідрокси, аміно або карбоксигрупи пов'язані з будь-якою групою, яка при введенні суб'єкту проліків розщеплюється з утворенням гідрокси, аміно або карбонової кислоти відповідно.

Слід визнати, що конкретний аніон або катіон, який утворює частину будь-якої сольової форми сполуки, наданої в цьому документі, не є критичним, якщо сіль в цілому є фармакологічно прийнятною. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних солей і способи їх приготування і застосування надані в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), яка включена в даний документ шляхом посилання.

Зрозуміло, що деякі органічні сполуки можуть утворювати комплекси з розчинниками, в яких вони вступають в реакцію або з яких вони осідають або кристалізуються. Такі комплекси відомі як «сольвати». Коли розчинником є вода, комплекс відомий як «гідрат». Також слід розуміти, що деякі органічні сполуки можуть існувати в більш ніж одній твердій формі, включаючи кристалічні і аморфні форми. Всі тверді форми сполук, представлених в цьому документі, включно з будь-якими їхніми сольватами, входять в обсяг даного винаходу.

II. Захворювання, пов'язані з запальним цитокіном IL-17

Різні повідомлення вказують на те, що запальний цитокін IL-17 бере участь у патогенезі багатьох автоімунних захворювань, включно з наступними: ревматоїдний артрит, псоріаз та псоріатичний артрит, запальне захворювання кишечника (включно з , крім іншого, хворобою Крона), розсіяний склероз, автоімунний нефрит, автоімунний увеїт, діабет типу 1 і анкілозуючий спондиліт. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або профілактики одного або декількох з цих захворювань або розладів. Тип Т-лімфоцитів, відомий як клітини Th17, є основним джерелом IL-17. Сімейство IL-17 складається з декількох членів. Перший ідентифікований член, IL-17A, зазвичай називають IL-17. IL-17 складається з двох мономерів, пов'язаних дисульфідними зв'язками з утворенням гомодимеру (Miossec and Kolls, 2012). Крім IL-17A, іншим основних членом сімейства є IL-17F. Деякі дані свідчать про те, що IL-17F і IL-17A, хоча вони мають багато спільних ефектів, можуть мати різні ефекти в певних умовах, таких як запалення легень. Цитокіни IL-17 зв'язуються з рецепторами IL-17 (IL-17R), розташованими в мембрані клітин певних типів. Хоча існує кілька підтипів рецептора IL-17, комплекс IL-17RA/IL-17RC необхідний для активності IL-17A і IL-17F. IL-17RA володіє незвичайною властивістю передачі сигналів шляхом, який включає в себе адаптерний білок (ACT1), а не шлях Янус-кінази/сигнального трансдуктора й активатора транскрипції (JAK/STAT), який використовується більшістю рецепторів інтерлейкіну. Зв'язування IL-17A з IL-17RA активує шлях протизапального ядерного фактору-каппа B (NF-κB) і прозапальні елементи шляху мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), як-от JUN N-термінальна кіназа (JNK), p38 і позаклітинна сигнальна кіназа (ERK). Активність IL-17 стимулює секрецію IL-6 і IL-8 з мезенхімальних клітин і призводить до лихоманки поряд з накопиченням нейтрофілів в крові і тканинах. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть використовуватися для інгібування секреції IL-6 і IL-8 з мезенхімальних клітин. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання або інгібування лихоманки у пацієнта. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання накопичення нейтрофілів в крові або тканини пацієнта.

Крім свого вкладу в гостре запалення, IL-17 також сприяє хронічному запаленню (Miossec and Kolls, 2012). У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання або лікування хронічного запалення. IL-17 стимулює вироблення матриксних металопротеїназ (MMP), які, крім іншого, можуть руйнувати хрящ в суглобах. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання або лікування деградації хряща пацієнта. IL-17 також збільшує експресію ліганда рецептора-активатора NF-κB (RANKL) в остеобластах, що призводить до диференціювання і активації остеокластів і деградації кістки. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання або лікування деградації кістки пацієнта. Залежно від клітини-мішені, яка піддається впливу, IL-17 може стимулювати вироблення IL-6, IL-8, IL-1, фактора некрозу пухлини (TNF), MMP, оксиду азоту або декількох інших залучених до запальних станів білків (наприклад, тканинного фактора, CCL20, G–CSF і GM–CSF). У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для інгібування вироблення IL-6, IL-8, IL-1, фактора некрозу пухлини (TNF), MMP, оксиду азоту або декількох інших білків, які залучені до запальних станів (наприклад, тканинного фактора, CCL20, G–CSF і GM–CSF).

Хоча IL-17 грає роль в імунній відповіді на вторгнення патогенів, надмірна активність IL-17 була залучена до патологій, пов'язаних з надмірною імунною відповіддю на інфекцію. У деяких

варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання або лікування надмірної імунної відповіді на інфекцію. Наприклад, IL-17 був залучений до важкого нейрозапалення, пов'язаного з інфекцією Toxoplasma gondii, і був пов'язаний з підвищеною вагою уражень, пов'язаних з інфекцією Leishmania. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або запобігання нейрозапаленню, наприклад нейрозапаленню, пов'язаному з інфекцією Toxoplasma gondii. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або профілактики уражень, пов'язаних з інфекцією Leishmania. У цих та інших випадках IL-17, мабуть, відіграє роль в збереженні інфекції, стимулюванні надмірної запальної відповіді й інгібуванні кліренсу інфекційного агента (Waite and Skokos, 2012). У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для запобігання надмірної запальної відповіді і/або прискорення кліренсу інфекційного агента.

Препарати, націлені на IL-17, пройшли клінічні випробування для широкого спектра запальних станів, включаючи псоріаз, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, увеїт, хвороба Бехчета, псоріатичний артрит, хвороба Крона, ревматична поліміалгія, синдром сухого ока, розсіяний склероз, реакцію «трансплантат проти господаря» і астму. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або профілактики одного або декількох з цих захворювань або розладів. Доклінічні дані також вказують на те, що IL-17 залучений до патології діабету 1 типу, і кількість клітин Th17 підвищено у пацієнтів з дебютом в дорослому віці розладу Стілла, іншого автоімунного захворювання. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування діабету типу 1. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або запобігання дебюту в дорослому віці розладу Стілла. Активність клітин Th17 бере участь у розвитку реакції «трансплантат проти господаря» після трансплантації алогенних стовбурових клітин (наприклад, кісткового мозку) (Fujiwara, et al., 2014 року). У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або профілактики реакції «трансплантат проти господаря», наприклад, після трансплантації алогенних стовбурових клітин (наприклад, кісткового мозку). З огляду на велику кількість фактичних даних на сьогоднішній день, цілком ймовірно, що способи лікування, що знижують експресію IL17 або іншим чином знижують його рівні в кровотоці або тканинах-мішенях (наприклад, моноклональні антитіла до IL17), можуть знайти широке застосування при лікуванні автоімунних захворювань і інших запальних станів. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для зниження експресії IL17 або його рівнів в кровотоці або тканинах-мішенях (наприклад, моноклональні антитіла до IL17). У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування автоімунних захворювань або інших запальних станів.

Про надлишковому виробленні IL-17 або підвищеній кількості клітин Th17 повідомлялося в дослідженнях на пацієнтах або на тваринних моделях великого числа станів, включаючи автоімунні захворювання, неврологічні розлади, серцево-судинні захворювання, онкологічні захворювання, психічні та психоневрологічні розлади, гострі і хронічні запальні стану, хронічні больові синдроми, відторгнення органу або реакцію «трансплантат проти господаря», або астму та інші алергічні стани. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для лікування або профілактики одного або декількох з цих захворювань або розладів.

Диференціація клітин Th17 і вироблення ними IL-17 значною мірою регулюються RAR-пов'язаним орфанним рецептором RORγt, членом сімейства ядерних гормональних рецепторів. Експресія RORγt є спільною для всіх типів клітин Th17. RORγ також регулює вироблення IL-17 в клітинах інших типів, включаючи γδ-Т-клітини, вроджені лімфоїдні клітини і клітини-індуктори лімфоїдної тканини (Bronner et al., 2016). Інгібування активності RORγt призводить до зниження експресії IL-17. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для інгібування активності RORγt.

Пропоновані в даному документі сполуки та композиції можуть бути використані для пригнічення вироблення IL-17 в культурах людських Т-клітин, які піддаються впливу суміші цитокінів, про які відомо, що вони викликають диференціювання в клітини Th17. У деяких варіантах здійснення також показана здатність діяти в якості зворотних агоністів RORγt. Не бажаючи бути обмеженими будь-якою теорією, вважають, що, наприклад, RORγt-незалежні механізми, мабуть, сприяють пригніченню вироблення IL-17. Таким чином, пропоновані в даному документі сполуки та композиції можуть бути використані для інгібування диференціювання Т-клітин в клітини Th17, а також для інгібування вироблення IL-17 зрілими клітинами Th17. У деяких з цих варіантів здійснення кінцевим результатом є зниження рівнів IL-

17. У деяких варіантах здійснення сполуки, надані в цьому документі, можуть вводитися пацієнту для пригнічення вироблення IL-17 в одній або декількох тканинах або органах пацієнта.

III. Фармацевтичні препарати та шляхи введення

З метою введення пацієнту, який потребує такого лікування, фармацевтичні препарати (також звані фармацевтичними лікувальними препаратами, фармацевтичними композиціями, фармацевтичними продуктами, лікарськими препаратами, ліками, лікарськими засобами або лікарськими препаратами) містять терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом в композиції з одним або декількома допоміжними речовинами і/або носіями лікарських засобів, придатними для зазначеного шляху введення. У деяких варіантах здійснення сполуки за цим винаходом складають способом, відповідним для лікування людей і/або ветеринарних пацієнтів. У деяких варіантах здійснення композиція включає змішування або об'єднання однієї або декількох сполук за даним винаходом з однією або декількома з наступних допоміжних речовин: лактози, сахарози, порошку крохмалю, естерів целюлози алканових кислот, алкілових естерів целюлози, тальку, стеаринової кислоти, стеарату магнію, оксиду магнію, натрієвих та кальцієвих солей фосфорної та сірчаної кислот, желатину, гуміарабіку, альгінату натрію, полівінілпіролідону і/або полівінілового спирту. У деяких варіантах здійснення, наприклад, для перорального введення, фармацевтична композиція може бути таблетована або інкапсульована. У деяких варіантах здійснення сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяній олії, бавовняній олії, арахісовій олії, кунжутній олії, бензиловому спирті, хлориді натрію і/або різних буферах. Фармацевтичні композиції можуть бути піддані звичайним фармацевтичним операціями, як-от стерилізація, і/або можуть містити носії лікарських засобів і/або допоміжні речовини, як-от консерванти, стабілізатори, речовини для змочування, емульгатори, речовини для інкапсуляції, як-от ліпіди, дендримери, полімери, білки, як-от альбумін, або нуклеїнові кислоти, і буфери тощо.

Фармацевтичні препарати можуть вводитися різними способами, наприклад, перорально або шляхом ін'єкції (наприклад, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно тощо). Залежно від шляху введення сполука за даним винаходом може бути покритою матеріалом для захисту сполуки від впливу кислот та інших природних умов, які можуть інактивувати сполуку. Для введення активного компонента за допомогою способів введення, відмінних від парентерального, може бути необхідне покриття сполуки або спільне введення сполуки з матеріалом, що запобігає його інактивації. Наприклад, активну сполуку можна вводити пацієнту в потрібному носії, наприклад, ліпосомах або розчиннику. Фармацевтично прийнятні розріджувачі включають сольовий розчин і водні буферні розчини. Ліпосоми включають емульсії CGF вода-в-маслі-в-воді, а також звичайні ліпосоми.

Сполуки за цим винаходом також можна вводити парентерально, внутрішньоочеревинно, внутрішньоспінально або внутрішньоцеребрально. Дисперсії можуть бути приготовані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах, і в оліях. У звичайних умовах зберігання і використання ці препарати можуть містити консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції, які підходять для застосування в вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини (в разі водорозчинності) або дисперсії й стерильні порошки для приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій для негайного прийому. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (як-от гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь тощо), їхні відповідні суміші й рослинні олії. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування матеріалів для покриття, як-от лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії й шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Попередження дії мікроорганізмів можна виконувати за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, аскорбінової кислоти, тимеросала тощо. У багатьох випадках в композицію бажано включати ізотонічні речовини, наприклад, цукри, хлорид натрію або поліспирти, як-от маніт і сорбіт. Тривале всмоктування ін'єкційних композицій можна забезпечити шляхом включення в композицію речовини, яка уповільнює всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію або желатину.

Сполуки за цим винаходом можна вводити перорально, наприклад, з інертним розчинником або засвоюваним харчовим носієм. Сполуки й інші інгредієнти також можуть бути укладені в желатинову капсулу з твердою або м'якою оболонкою, спресовані в таблетки або включені безпосередньо в раціон суб'єкта. Для перорального терапевтичного введення сполуки за даним винаходом можна з'єднувати з однією або більше допоміжними речовинами й застосовувати в формі пігулок, букальних пігулок, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель, аерозолів тощо. Відсоток терапевтичної сполуки в композиціях і препаратах, звичайно, може варіюватися. Кількість терапевтичної сполуки в таких фармацевтичних складах така, що буде

отримане відповідне дозування.

Терапевтична сполука може також вводитися місцево на шкіру, в око, вухо або на слизові оболонки. Місцеве введення терапевтичної сполуки може включати композиції сполук у вигляді розчину для місцевого застосування, лосьйону, крему, мазі, гелю, піни, трансдермального пластиру або настоянки. У разі композиції терапевтичної сполуки для місцевого застосування, сполука може бути об'єднана з однією або декількома речовинами, які збільшують проникність сполуки через тканину, на яку вона наноситься. В інших варіантах здійснення передбачається місцеве введення в око. Таке введення може бути нанесено на поверхню рогівки, кон'юнктиви або склери. Не бажаючи бути обмеженими будь-якою теорією, вважають, що введення на поверхню ока дозволяє терапевтичній сполуці досягати задньої частини ока. Місцеве офтальмологічне введення може бути складене у вигляді розчину, суспензії, мазі, гелю або емульсії. Кінець-кінцем, місцеве введення може також включати нанесення на слизові оболонки, як-от внутрішня частина рота. Таке введення може здійснюватися безпосередньо в конкретне місце всередині слизової оболонки, як-от зуб, рана або виразка. Альтернативно, якщо бажана місцева доставка в легені, терапевтичну сполуку можна вводити шляхом інгаляції у вигляді сухого порошку або аерозолю.

У деяких варіантах здійснення може бути вигідним виготовлення парентеральних композицій в одиничній дозованій формі для зручності введення та однаковості дозування. У контексті даного документа одинична дозована форма стосується фізично дискретних одиниць, що підходять в якості одиничних дозувань для суб'єктів, що підлягають лікуванню; кожна одиниця містить зумовлену кількість терапевтичної сполуки, розраховану таким чином, щоб надавати необхідну терапевтичну дію, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. У деяких варіантах здійснення специфікації для одиничних дозованих форм відповідно до винаходу обумовлені і безпосередньо залежать від (a) унікальних характеристик терапевтичної сполуки і терапевтичної дії, що конкретно досягається, і (b) обмежень, властивих області техніки складання сполук, наприклад, терапевтичної сполуки для лікування обраного стану у пацієнта. У деяких варіантах здійснення винаходу активні сполуки вводять в терапевтично ефективній дозі, достатній для лікування стану, пов'язаного зі станом у пацієнта. Наприклад, ефективність сполуки може бути оцінена на системі тваринних моделей, яка може передбачити ефективність лікування захворювання у людини або іншої тварини.

У деяких варіантах здійснення діапазон ефективних доз для терапевтичної сполуки може бути екстрапольований на основі ефективних доз, визначених у дослідженнях на тварин для безлічі різних тварин. Зазвичай еквівалентна доза для людини (HED) в мг/кг може бути розрахована за наведеною нижче формулою (див., наприклад, Reagan–Shaw et al., FASEB J., 22 (3): 659-661, 2008, включений в цей документ шляхом посилання).

HED (мг/кг) = доза для тварин (мг/кг) × (K_m тварини / K_m людини)

Використання коефіцієнтів K_m в конверсії призводить до більш точних значень HED, які засновані на площі поверхні тіла (BSA), а не тільки на масі тіла. Значення K_m для людей і різних тварин добре відомі. Наприклад, K_m для людини масою в середньому 60 кг (з BSA 1,6 $м^2$) становить 37, тоді як у дитини з масою тіла 20 кг (BSA 0,8 $м^2$) K_m становитиме 25. K_m для деяких відповідних тварин моделей також добре відомі, включаючи: K_m мишей дорівнює 3 (з урахуванням ваги 0,02 кг і BSA 0,007); K_m хом'яків дорівнює 5 (з урахуванням ваги 0,08 кг і BSA 0,02); K_m щурів дорівнює 6 (з урахуванням ваги 0,15 кг і BSA 0,025) і K_m мавп дорівнює 12 (з урахуванням ваги 3 кг і BSA 0,24).

Точні кількості терапевтичної композиції залежать від судження практикуючого лікаря та є індивідуальними для кожної людини. Проте розрахована доза HED може бути використана в якості загальної рекомендації. Інші фактори, що впливають на дозу, включають фізичний і клінічний стан пацієнта, шлях введення, передбачувану мету лікування, а також ефективність, стабільність і токсичність конкретного терапевтичного складу.

Фактична дозована кількість сполуки за цим розкриттям або композиції, що включає сполуку за цим розкриттям, що вводиться суб'єкту, може визначатися за фізичними й фізіологічними факторами, як-от тип тварини, що піддається лікуванню, вік, стать, маса тіла, тяжкість стану, тип захворювання, яке лікують, попередні або паралельні терапевтичні втручання, ідіопатія суб'єкта і спосіб введення. Ці фактори можуть бути визначені кваліфікованим фахівцем. Практикуючий лікар, відповідальний за введення, зазвичай визначає концентрацію активних інгредієнтів в композиції й відповідні дози для кожного окремого суб'єкта. Дозування може коригуватися лікарем у разі наявності будь-яких ускладнень.

У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість зазвичай буде варіюватися від близько 0,001 до близько 1000 мг/кг, від близько 0,01 до близько 750 мг/кг, від близько 100 до близько 500 мг/кг, від близько 1 мг/кг до близько 250 мг/кг, від близько 10 мг/кг до близько

150 мг/кг в одній або декількох дозах, що вводяться щодня протягом одного або декількох днів (в залежності від курсу введення та чинників, які обговорювалися вище). Інші відповідні діапазони доз включають від 1 до 10 000 мг на добу, від 100 до 10 000 мг на добу, від 500 до 10 000 мг на добу і від 500 до 1000 мг на добу. У деяких конкретних варіантах здійснення кількість становить менше 10 000 мг на добу в діапазоні від 750 мг до 9000 мг на добу.

У деяких варіантах здійснення кількість активної сполуки у фармацевтичній композиції становить від близько 2 до близько 75 мас.%. У деяких з цих варіантів здійснення кількість становить від близько 25 до близько 60 мас.%.

Розглядаються одноразові або множинні дози речовин. Бажані інтервали часу для доставки декількох доз можуть бути визначені фахівцем в даній області з використанням стандартних експериментів. Наприклад, суб'єктам можуть вводитися дві дози щодобово з інтервалом приблизно 12 годин. У деяких варіантах реалізації речовину вводять один раз на добу.

Речовини можна вводити за звичайним графіком. При використанні в даному документі термін «стандартний графік» стосується заздалегідь визначеного призначеного періоду часу. Стандартний графік може охоплювати періоди часу, які ідентичні або розрізняються за довжиною, за умови, що графік визначений заздалегідь. Наприклад, стандартний графік може включати прийом двічі на добу, щодобово, кожні дві доби, кожні три доби, кожні чотири доби, кожні п'ять діб, кожні шість діб, щотижня, щомісяця або в будь-яку встановлену кількість днів або тижнів між ними. В якості альтернативи, заздалегідь встановлений стандартний графік може включати в себе введення двічі на добу протягом першого тижня, а потім щодобово протягом декількох місяців тощо. В інших варіантах здійснення винаходу передбачено, що речовини можна приймати перорально та що час прийому може залежати або не залежати від прийому їжі. Так, наприклад, засіб можна приймати щоранку і/або щовечора, незалежно від того, коли суб'єкт їв або їстиме.

IV. Комбінована терапія

Крім використання в якості монотерапії, сполуки за цим винаходом можуть також знайти застосування в комбінованій терапії. Ефективна комбінована терапія може бути досягнута за допомогою однієї композиції або фармакологічної композиції, яка включає обидві речовини, або з двома різними композиціями або фармакологічними композиціями, що вводяться одночасно, де одна композиція включає сполуку за цим винаходом, а інша включає другі речовини. Альтернативно, терапія може передувати або наслідувати лікування іншою речовиною з інтервалами, що варіюються від хвилин до місяців.

Необмежуючі приклади такої комбінованої терапії включають комбінацію однієї або декількох сполук за винаходом з іншим протизапальним засобом, хіміотерапевтичних засобом, променевою терапією, антидепресантом, антипсихотичним засобом, протисудомним засобом, стабілізатором настрою, антиінфекційним засобом, антигіпертензивним засобом, засобом для зниження рівня холестерину або іншим модулятор ліпідів крові, засобом для сприяння зниженню ваги, антитромботичним засобом, засобом для лікування або профілактики серцево-судинних подій, як-от інфаркт або інсульт міокарда, протидіабетичні засобом, засобом для зменшення відторгнення трансплантата або реакції «трансплантат проти господаря», засобом проти артриту, знеболюючим засобом, засобом проти астми або іншим засобом для лікування респіраторних захворювань або засобом для лікування або профілактики шкірних захворювань. Сполуки за винаходом можна комбінувати із засобами, призначеними для поліпшення імунної відповіді пацієнта на онкологічне захворювання, включаючи (але не обмежуючись ними) протиракові вакцини. Див. Lu et al. (2011), зміст якої включено в цей документ шляхом посилання.

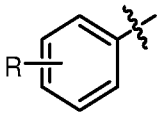
V. Визначення

При використанні в контексті хімічної групи: «Водень» означає H; «гідрокси» означає OH; «оксо» означає = O; «карбоніл» означає –C(=O)–; «карбокси» означає –C(=O)OH (також позначається як –COOH або $–CO_2H$); «галоген» означає незалежно –F, –Cl, –Br або –I; «аміно» означає $–NH_2$; «гідроксіаміно» означає –NHOH; «нітро» означає $–NO_2$; «іміно» означає = NH; «ціано» означає –CN; «ізоціанат» означає –N=C=O; «азидо» означає $–N_3$; в одновалентному контексті «фосфат» означає $–OP(O)(OH)_2$ або його депротоновану форму; в двовалентному контексті «фосфат» означає –OP(O)(OH)O- або його депротоновану форму; «меркапто» означає –SH; і «тіо» означає =S; «сульфоніл» означає $–S(O)_2–$ і «сульфініл» означає –S(O)–.

В контексті хімічних формул символ «–» означає одинарний зв'язок, «=» означає подвійний зв'язок, а «≡» означає потрійний зв'язок. Символ «----» являє собою необов'язковий зв'язок, який, за присутності, є одинарним або подвійним. Символ «≡≡≡» являє собою одинарний

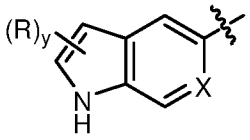
зв'язок або подвійний зв'язок. Таким чином, формула охоплює, наприклад, , , , і , і зрозуміло, що жоден такий кільцевий атом не утворює частини більше одного подвійного зв'язку. Крім того, слід зазначити, що символ ковалентного зв'язку «–» при під'єднанні одного або двох стереогенних атомів не вказує будь-якої переважної стереохімії. Замість цього він охоплює всі стереоізомери, а також їх суміші. Символ « » в разі, коли він намальований перпендикулярно зв'язку, перетинаючи його (наприклад, для метилу), вказує точку приєднання групи. Слід зазначити, що точка приєднання зазвичай ідентифікується таким чином тільки для великих груп, щоб допомогти читачеві однозначно ідентифікувати точку приєднання. Символ « » означає одинарний зв'язок, в якому група, прикріплена до товстого кінця клина, знаходиться «поза сторінкою». Символ « » означає одинарний зв'язок, в якому група, прикріплена до товстого кінця клина, знаходиться «на сторінці». Символ « » означає одинарний зв'язок, в якому геометрія навколо подвійного зв'язку (наприклад, E або Z) не визначена. Таким чином маються на увазі обидва варіанти, а також їх комбінації. Будь-яка невизначена валентність на атомі структури, показана в цій заявці, неявно представляє атом водню, пов'язаний з цим атомом. Жирна крапка на атомі вуглецю вказує на те, що водень, приєднаний до цього вуглецю, орієнтований поза площиною паперу.

У випадках, коли змінна зображається у вигляді «плаваючою групи» в кільцевій системі, наприклад, група «R» у формулі:



,

змінна може замінити будь-який атом водню, приєднаний до будь-якого з атомів кільця, включаючи зображений, такий, що мається на увазі або явно визначений водень, за умови, що утворюється стабільна структура. У випадках, коли змінна зображається у вигляді «плаваючою групи» в конденсованій кільцевій системі, наприклад, група «R» у формулі:



,

тоді змінна може замінити будь-який водень, приєднаний до будь-якого з кільцевих атомів будь-якого з конденсованих кілець, якщо не вказано інше. Замінні атоми водню включають зображені атоми водню (наприклад, водень, приєднаний до азоту в наведеній вище формулі), атоми водню, що маються на увазі (наприклад, водень наведеної вище формули, який не показаний, але вважається присутнім), чітко визначені атоми водню та необов'язкові атоми водню, чия присутність залежить від ідентичності кільцевого атома (наприклад, водню, приєднаного до групи X, коли X дорівнює –CH–), за умови утворення стабільної структури. У наданому прикладі R може перебувати або в 5-членному, або в 6-членному кільці конденсованої кільцевої системи. У наведеній вище формулі підрядкові літера «y», що йде одразу за літерою R, взята в дужки, являє собою числову змінну. Якщо не вказано інше, ця змінна може являти собою 0, 1, 2 або будь-яке ціле число більше 2, обмежене тільки максимальним числом атомів водню, що заміщаються, в кільці або кільцевій системі.

Для хімічних груп і класів сполук число атомів вуглецю в групі або класі зазначено нижче: «Cn» визначає точне число (n) атомів вуглецю в групі/класі. «C≤n»визначає максимальну кількість (n) атомів вуглецю, яка може бути наявною в групі/класі, з мінімальним числом, що є найменшим з можливого для даної групи/класу. Наприклад, мається на увазі, що мінімальна кількість атомів вуглецю в групах «алкіл$_{(C\leq 8)}$», «алкандиїл$_{(C\leq 8)}$», «гетероарил$_{(C\leq 8)}$», «ацил$_{(C\leq 8)}$» і «гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$» — один, мінімальна кількість атомів вуглецю в групах «алкеніл$_{(C\leq 8)}$», «алкендиїл$_{(C\leq 8)}$» і «алкініл$_{(C\leq 8)}$» — два, мінімальна кількість атомів вуглецю в групах «циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$» і «циклоалкандиїл$_{(C\leq 8)}$» — три, а мінімальна кількість атомів вуглецю в групах «арил$_{(C\leq 8)}$» і «арендиїл$_{(C\leq 8)}$» — шість. «Cn–n'» визначає як мінімальну (n), так і максимальну

кількість (n') атомів вуглецю в групі. Таким чином, «алкіл$_{(C2-10)}$» позначає тільки алкіли, які містять від 2 до 10 атомів вуглецю. Ці індикатори числа атомів вуглецю можуть передувати хімічними групами або класами, які вони модифікують, або можуть біти вказані за ними, і можуть бути взяті чи не взяті в круглі дужки без будь-яких змін в значенні. Таким чином, терміни «C5 олефін», «C5-олефін», «олефін$_{(C5)}$» і «олефін$_{C5}$» є синонімами. Коли будь-яка з хімічних груп або класів сполук, визначених у даному документі, модифікується терміном «заміщений», будь-який атом вуглецю у фрагменті, що заміщає атом водню, не враховується у підрахунку. Таким чином, метоксигексил, який має загалом сім атомів вуглецю, є прикладом заміщеного алкілу$_{(C1-6)}$. Якщо не вказано інше, будь-яка хімічна група або клас сполук, перераховані в наборі формули винаходу без обмеження числа атомів вуглецю, мають граничне число атомів вуглецю, менше за дванадцять або дванадцять.

Термін «насичений» при використанні для модифікації сполуки або хімічної групи, означає, що сполука або хімічна група не має подвійних вуглець-вуглецевих і потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків, за винятком випадків, зазначених нижче. При використанні терміну для модифікації атома, він означає, що атом не є частиною будь-якого подвійного чи потрійного зв'язку. У разі заміщених версій насичених груп можуть бути присутні один або кілька подвійних зв'язків вуглець-кисень або подвійний зв'язок вуглець-азот. І коли такий зв'язок наявний, то не виключаються подвійні зв'язки вуглець-вуглець, які можуть виникати як частина кето-енольної таутомерії або імін/енамінної таутомерії. При використанні терміну «насичений» для модифікації розчину речовини, він означає, що ця речовина більше не може розчинитися в цьому розчині..

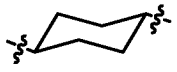
Термін «аліфатичний» означає, що сполука або хімічна група, модифікована таким чином, являє собою ациклічну або циклічну, але неароматичну сполуку або групу. У аліфатичних сполуках/групах атоми вуглецю можуть бути об'єднані в прямі ланцюги, розгалужені ланцюги або неароматичні кільця (аліциклічні). Аліфатичні сполуки/групи можуть бути насиченими, тобто, з'єднаними одинарними вуглець-вуглецевими зв'язками (алкани/алкіл), або ненасиченими, з одним або декількома вуглець-вуглецевими подвійними зв'язками (алкени/алкеніл) або з одним або декількома вуглець-вуглецевими потрійними зв'язками (алкіни/алкініл).

Термін «ароматичний» означає, що сполука або хімічна група, модифікована таким чином, має пласке ненасичене кільце атомів з 4n +2 електронами в повністю сполученій циклічній π-системі.

Термін «алкіл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної насиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю в якості точки приєднання, лінійною або розгалуженою ациклічною структурою, що не містить атомів, крім вуглецю та водню. Групи $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (n-Pr або пропіл), $-CH(CH_3)_2$ (i-Pr, ^{i}Pr або ізопропіл), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (n-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (втор-бутил), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (ізобутил), $-C(CH_3)_3$ (трет-бутил, t-бутил, t-Bu або ^{t}Bu) і $-CH_2C(CH_3)_3$ (неопентил) являють собою необмежуючі приклади алкільних груп. Термін «алкандиїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної насиченої аліфатичної групи, з одним або двома насиченими атомами вуглецю в якості точки (точок) приєднання, лінійною або розгалуженою ациклічною структурою, без подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Групи $–CH_2–$ (метилен), $–CH_2CH_2–$, $–CH_2C(CH_3)_2CH_2–$, і $–CH_2CH_2CH_2–$ являють собою необмежуючі приклади алкандиїльних груп. Термін «алкіліден» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної групи = CRR', в якій R і R' незалежно являють собою водень або алкіл. Необмежуючі приклади алкіліденових груп включають: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ і $=C(CH_3)_2$. «Алкан» стосується класу сполук, що мають формулу H–R, де R являє собою алкіл відповідно до визначення цього терміну вище. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$. Наступні групи є необмежуючими прикладами заміщених алкільних груп: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_2CH_2Cl$. Термін «галогеналкіл» являє собою підмножину заміщеного алкилу, в якому заміщення атома водню обмежено галогеном (тобто –F, –Cl, –Br або –I), так що відсутні будь-які інші атоми крім вуглецю, водню і галогену. Група $–CH_2Cl$ є необмежуючим прикладом галогеналкілу. Термін «фторалкіл» являє собою підмножину заміщеного алкілу, в якому заміна атома водню обмежена фтором, так що відсутні будь-які інші атоми крім вуглецю, водню і фтору. Групи $–CH_2F$, $–CF_3$ та $–CH_2CF_3$ є необмежуючими

прикладами фторалкільних груп.

Термін «циклоалкіл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної насиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю в якості точки приєднання, причому вказаний атом вуглецю утворює частину однієї або декількох неароматичних кільцевих структур без вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Необмежуючі приклади включають в себе: –$CH(CH_2)_2$ (циклопропіл), циклобутил, циклопентил або циклогексил (Cy). Використовуваний в цьому документі термін не виключає присутності однієї або декількох алкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), пов'язаних з атомом вуглецю неароматичної кільцевої структури. Термін «циклоалкандиїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної насиченої аліфатичної групи з двома атомами вуглецю в якості точок приєднання, без вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Група



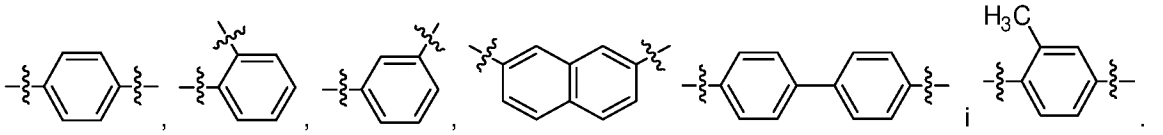
є необмежуючим прикладом циклоалкандиїльної групи. «Циклолкан» стосується класу сполук, що мають формулу H−R, де R являє собою циклоалкіл відповідно до визначення цього терміну вище. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$.

Термін «алкеніл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної ненасиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю в якості точки приєднання, лінійною або розгалуженою ациклічною структурою, щонайменше одним неароматичним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком, без вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Необмежуючі приклади включають в себе: $-CH=CH_2$ (вініл), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (аліл), $-CH_2CH=CHCH_3$ і $-CH=CHCH=CH_2$. Термін «алкендиїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної ненасиченої аліфатичної групи з двома атомами вуглецю в якості точок приєднання, лінійною або розгалуженою ациклічною структурою, щонайменше одним неароматичним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком, без вуглець вуглецевих потрійних зв'язків, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Групи$-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$ і $-CH_2CH=CHCH_2-$є необмежуючими прикладами алкендиїльних груп. Відзначено, що, хоча алкендиїльна група є аліфатичною, якщо ця група має одне з'єднання на обох кінцях, вона не виключається з формування частини ароматичної структури. Терміни «алкен» і «олефін» є синонімами й стосуються класу сполук, що мають формулу H-R, де R являє собою алкеніл відповідно до визначення даного терміну вище. Аналогічно, терміни «кінцевий алкен» і «α-олефін» є синонімами і стосуються алкену, що має тільки один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, причому цей зв'язок є частиною вінільної групи на кінці молекули. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$. Групи –CH= CHF, –CH= CHCIi – CH= CHBr є необмежуючими прикладами заміщених алкенільних груп

Термін «алкініл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної ненасиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю в якості точки приєднання, лінійною або розгалуженою ациклічною структурою, щонайменше одним вуглець-вуглецевої потрійним зв'язком, що не містить атомів крім вуглецю і водню. Використовуваний в даному документі термін алкініл не виключає наявності одного або декількох неароматичних вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Групи –C≡CH, $–C≡CCH_3$ і $–CH_2$ $C≡CCH_3$ є необмежуючими прикладами алкінільних груп. «Алкін» стосується класу сполук, що мають формулу H–R, де R являє собою алкініл. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$.

Термін «арил» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної ненасиченої ароматичної групи з атомом ароматичного вуглецю в якості точки приєднання, причому вказаний атом вуглецю утворює частину однієї або декількох ароматичних кільцевих структур, кожна з яких має шість атомів кільця, кожен з яких є вуглецем, і група не містить атомів крім вуглецю і водню. Якщо наявне більше одного кільця, кільця можуть бути

конденсованими або не конденсованими. Неконденсовані кільця пов'язані ковалентним зв'язком. Використовуваний в даному документі термін арил не виключає присутності однієї або декількох алкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), приєднаних до першого ароматичного кільця або будь-якого додаткового присутнього ароматичного кільця. Необмежуючі приклади арильних груп включають феніл (Ph), метилфеніл, (диметил)феніл, –$C_6H_4CH_2CH_3$ (етилфеніл), нафтил і одновалентні групу, похідну від біфенілу (наприклад, 4-фенілфеніл). Термін «арендиїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної ароматичної групи з двома атомами ароматичного вуглецю в якості точок приєднання, причому вказані атоми вуглецю утворюють частину однієї або декількох шестичленних структур ароматичного кільця, кожна з яких має шість атомів кільця, кожен з яких є вуглецем, і де двовалентна група не містить атомів крім вуглецю і водню. Використовуваний в даному документі термін арендиїл не виключає присутності однієї або декількох алкільних, арильних і/або аралкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), приєднаних до першого ароматичного кільця або будь-якого додаткового присутнього ароматичного кільця. Якщо наявне більше одного кільця, кільця можуть бути конденсованими або не конденсованими. Неконденсовані кільця пов'язані ковалентним зв'язком. Необмежуючі приклади арендиїльних груп включають:

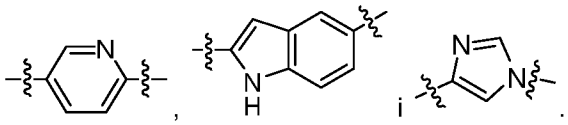


«Арен» стосується класу сполук, що мають формулу H–R, де R являє собою арил відповідно до визначення цього терміну вище. Бензол і толуол є необмежучими прикладами аренів. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або –$S(O)_2NH_2$.

Термін «аралкіл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної групи –алкандиїл–арил, в якій терміни алкандиїл і арил використовуються кожен відповідно до визначень, наведених вище. Необмежуючими прикладами є: фенілметил (бензил, Bn) і 2-фенілетил. Коли термін «аралкіл» використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню з алкандиїльної і/або арильної групи незалежно були замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $–S(O)_2NH_2$. Необмежуючими прикладами заміщених аралкілів є: (3-хлорфеніл)метил і 2-хлор-2-феніл-етил-1-іл.

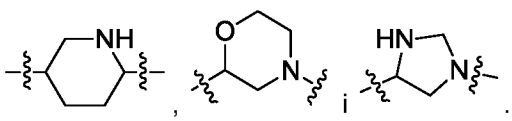
Термін «гетероарил» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної ароматичної групи з атомом ароматичного вуглецю або атомом азоту в якості точки приєднання, причому вказаний атом вуглецю або атом азоту утворюють частину однієї або декількох ароматичних кільцевих структур, кожна кільцева структура має від трьох до восьми кільцевих атомів, де щонайменше один з кільцевих атомів ароматичних кільцевих структур являє собою азот, кисень або сірку, і де гетероарильна група не містить атомів крім вуглецю, водню, ароматичного азоту, ароматичного кисню та ароматичної сірки. Якщо наявне більше одного кільця, кільця конденсуються; проте термін гетероарил не виключає присутності однієї або декількох алкільних, циклоалкільних, гетероциклоалкільних, арильних і/або аралкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), пов'язаних з одним або декількома атомами кільця. Необмежуючі приклади гетероарильних груп включають в себе фураніл, імідазоліл, індоліл, індазоліл (Im), ізоксазоліл, метилпіридин, оксазоліл, фенілпіридиніл, піридиніл (піридил), піроліл, піримідиніл, піразиніл, хіноліл, хіназоліл, хіноксалінил, тріазиніл, тетразоліл, тіазоліл, тієніл і тріазоліл. Термін «гетероарендіїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної ароматичної групи з двома атомами ароматичного вуглецю, двома атомами ароматичного азоту або одним атомом ароматичного вуглецю і одним атомом ароматичного азоту в якості двох точок приєднання, зазначені атоми утворюють частину однієї або декількох ароматичних кільцевих структур, кожна з яких містить від трьох до восьми кільцевих атомів, де щонайменше один з кільцевих атомів ароматичних кільцевих структур являє собою азот, кисень або сірку, і де двовалентне група не містить атомів крім вуглецю, водню, ароматичного азоту, ароматичного кисню і ароматичної

сірки. Якщо наявне більше одного кільця, кільця конденсуються; проте термін гетероарендиїл не виключає присутності однієї або декількох алкільних або арильних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), приєднаних до одного або кількох атомів кільця. Необмежуючі приклади гетероарендиїльних груп включають:



Термін «N-гетероарил» стосується гетероарильної групі з атомом азоту в якості точки приєднання. «Гетероарен» стосується класу сполук, що мають формулу H−R, де R являє собою гетероарил. Піридин і хінолін є необмежуючими прикладами гетероаренів. Коли ці терміни використовуються з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню або в гетероарильному кільці, або в будь-яких приєднаних до них алкільних, циклоалкільних, гетероциклоалкільних, арильних і/або аралкільних групах незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$.

Термін «гетероциклоалкіл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується одновалентної неароматичної групи з атомом вуглецю або атомом азоту в якості точки приєднання, причому вказаний атом вуглецю або атом азоту утворюють частину однієї або декількох неароматичних кільцевих структур, кожна кільцева структура має від трьох до восьми кільцевих атомів, де щонайменше один з кільцевих атомів неароматичних кільцевих структур являє собою азот, кисень або сірку і де гетероциклоалкільна група не містить атомів крім вуглецю, водню, азоту, кисню та сірки. Якщо наявне більше одного кільця, кільця конденсовані. Використовуваний в даному документі термін не виключає присутності однієї або декількох алкільних або циклоалкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), пов'язаних з одним або декількома атомами кільця. Також цей термін не виключає наявності одного або декількох подвійних зв'язків в кільці або кільцевої системі за умови, що отримана група залишається неароматичною. Необмежуючі приклади гетероциклоалкільних груп включають азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, оксираніл і оксетаніл. Термін «гетероциклоалкандиїл» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується двовалентної циклічної групи з двома атомами вуглецю, двома атомами азоту або одним атомом вуглецю і одним атомом азоту в якості двох точок приєднання, причому зазначені атоми утворюють частину однієї або більше кільцевих структур, де щонайменше один з кільцевих атомів неароматичних кільцевих структур являє собою азот, кисень або сірку, і де двовалентна група не містить атомів, крім вуглецю, водню, азоту, кисню і сірки. Якщо наявне більше одного кільця, кільця конденсовані. Використовуваний в даному документі термін гетероциклоалкандиїл не виключає наявності однієї або декількох алкільних груп (допускається обмеження числа атомів вуглецю), пов'язаних з одним або декількома атомами кільця. Також цей термін не виключає наявності одного або декількох подвійних зв'язків в кільці або кільцевої системі за умови, що отримана група залишається неароматичною. Необмежуючі приклади гетероциклоалкандиїльних груп включають:



Термін «N- гетероциклоалкіл» стосується гетероциклоалкільної групи з атомом азоту в якості точки приєднання. N-піролідиніл є прикладом такої групи. Коли ці терміни використовуються з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню або в гетероциклоалкільному кільці, або в будь-яких приєднаних до нього алкільних і/або циклоалкільних групах, незалежно були замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ і $-S(O)_2NH_2$.

Термін «ацил» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується групи –C(O)R, в якій R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл або арил, відповідно до визначень даних термінів

вище. Групи−CHO, −C(O)CH_3 (ацетил, Ac), −C(O)CH_2CH_3, −C(O)$CH(CH_3)_2$, −C(O)$CH(CH_2)_2$, −C(O)C_6H_5 і −C(O)$C_6H_4CH_3$ є необмежуючими прикладами ацильних груп. «Тіоацил» визначається аналогічним чином, за винятком того, що атом кисню групи –C(O)R був замінений атомом сірки, –C(S)R. Термін «альдегід» відповідає алкільній групі відповідно до визначення вище, приєднаної до групи –CHO–. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню (включаючи атом водню, безпосередньо приєднаний до атому вуглецю карбонільної або тіокарбонільної групи, якщо такі є) були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH_2, −NO_2, −CO_2H, −C(O)H, −CO_2CH_3, −CN, −SH, −OCH_3, −OCH_2CH_3, −C(O)CH_3, −$NHCH_3$, −$NHCH_2CH_3$, −$N(CH_3)_2$, −C(O)NH_2, −C(O)$NHCH_3$, −C(O)$N(CH_3)_2$, −OC(O)CH_3, −NHC(O)CH_3, −S(O)$_2CH_3$, −S(O)$_2$OH и −S(O)$_2NH_2$. Групи –C(O)CH_2CF_3, –CO_2H(карбоксил), –CO_2CH_3 (метилкарбоксил), –$CO_2CH_2CH_3$, –C(O)NH_2 (карбамоїл) і –CON$(CH_3)_2$ є необмежуючими прикладами заміщених ацильних груп.

Термін «алкокси» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується групи –OR, в якій R являє собою алкіл відповідно до визначення цього терміну вище. Необмежуючі приклади включають в себе: −OCH_3 (метокси), −OCH_2CH_3 (етокси), −$OCH_2CH_2CH_3$, −$OCH(CH_3)_2$ (ізопропокси) або −$OC(CH_3)_3$ (трет-бутокси). Терміни «циклоалкокси», «алкенілокси», «алкінілокси», «арилокси», «аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» і «ацилокси» при використанні без модифікатора «заміщений» стосуються груп, визначених як –OR, де R являє собою циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл і ацил відповідно. Терміни «алкілтіо» і «ацилтіо» при використанні без модифікатора «заміщений» стосуються групи –SR, в якій R являє собою алкіл і ацил відповідно. Термін «спирт» відповідає алкану відповідно до визначення вище, де щонайменше один з атомів водню замінений гідроксигрупою. Термін «етер» відповідає алкану відповідно до визначення вище, де щонайменше один з атомів водню заміщений алкоксигрупою. Коли будь-який з цих термінів використовується з модифікатором «заміщений», один або кілька атомів водню були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH_2, −NO_2, −CO_2H, −C(O)H, −CO_2CH_3, −CN, −SH, −OCH_3, −OCH_2CH_3, −C(O)CH_3, −$NHCH_3$, −$NHCH_2CH_3$, −$N(CH_3)_2$, −C(O)NH_2, −C(O)$NHCH_3$, −C(O)$N(CH_3)_2$, −OC(O)CH_3, −NHC(O)CH_3, −S(O)$_2CH_3$, −S(O)$_2$OH або –S(O)$_2NH_2$.

Термін «алкіламіно» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується групи –NHR, в якій R являє собою алкіл відповідно до визначення даного терміну вище. Необмежуючі приклади включають в себе: –$NHCH_3$ і –$NHCH_2$ CH_3. Термін «діалкіламіно» при використанні без модифікатора «заміщений» стосується групи –NRR', в якій R і R' можуть бути однаковими або різними алкільними групами. Необмежуючі приклади діалкіламіногруп включають: −$N(CH_3)_2$ і −$N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Терміни «циклоалкіламіно», «алкеніламіно», «алкініламіно», «ариламіно», «аралкіламіно», «гетероариламіно», «гетероциклоалкіламіно» и «алкоксиаміно» при використанні без модифікатора «заміщений» стосуються груп, визначених як –NHR, де R являє собою циклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл і алкокси відповідно. Необмежуючим прикладом ариламіногрупи є –NHC_6H_5. Термін «амідо» (ациламіно) при використанні без модифікатора «заміщений» стосується групи –NHR, де R являє собою ацил відповідно до визначення даного терміну вище. Необмежуючим прикладом амідогрупи є –$NHC(O)CH_3$. При використанні будь-якого з даних термінів з модифікатором «заміщений» один або кілька атомів водню, прикріплених до атому вуглецю, були незалежно замінені на −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH_2, −NO_2, −CO_2H, −C(O)H, −CO_2CH_3, −CN, −SH, −OCH_3, −OCH_2CH_3, −C(O)CH_3, −$NHCH_3$, −$NHCH_2CH_3$, −$N(CH_3)_2$, −C(O)NH_2, −C(O)$NHCH_3$, −C(O)$N(CH_3)_2$, −OC(O)CH_3, −NHC(O)CH_3, −S(O)$_2CH_3$, −S(O)$_2$OH або −S(O)$_2NH_2$ Групи –$NHC(O)OCH_3$ і –NHC(O)$NHCH_3$ є необмежуючими прикладами заміщених амідогруп.

Використання слова в однині при застосуванні в поєднанні з терміном «містить» в пунктах формули винаходу і/або в специфікаціях може означати «один», але воно також відповідає значенню «один або більше», «щонайменше один» і «один або більше одного ».

У всій цій заявці термін «приблизно» використовується для вказівки того, що значення включає внутрішню варіацію помилки для пристрою, способу, використовуваного для визначення значення, або варіацію, яка існує серед суб'єктів дослідження.

«Активний інгредієнт» (AI) (також званий активною сполукою, активною речовиною, активним агентом, фармацевтичним агентом, речовиною, агентом, біологічно активною молекулою або терапевтичною сполукою) є інгредієнтом в фармацевтичному препараті або пестициді, який є біологічно активним. Подібні терміни активний фармацевтичний інгредієнт (API) і об'ємний активний компонент також використовуються в медицині, а термін активна речовина може використовуватися для пестицидних сполук.

Терміни «утримувати», «мати» і «включати» є необмежуючими дієсловами-зв'язками. Будь-які форми або часи одного або декількох з цих дієслів, такі як «містить», «такий що містить»,

«має», «такий що має», «включає» і «такий що включає», також є необмежуючими. Наприклад, будь-який спосіб, який «містить», «має» або «включає» одну або кілька стадій, не обмежується наявністю тільки цих однієї або декількох стадій, а також охоплює інші не включені в список стадії.

Термін «ефективний» при використанні даного терміну в описі і/або формулі винаходу, означає адекватний для досягнення бажаного, очікуваного або передбачуваного результату. «Ефективна кількість», «терапевтично ефективна кількість» або «фармацевтично ефективна кількість» при використанні в контексті лікування пацієнта або суб'єкта сполукою означає таку кількість сполуки, яка при введенні суб'єкту або пацієнту для лікування або профілактики захворювання являє собою кількість, достатню для здійснення такого лікування або профілактики захворювання.

«Допоміжна речовина» являє собою фармацевтично прийнятну речовину, об'єднану в композицію разом з активними інгредієнтами лікарського засобу, фармацевтичної композиції, композиції або системи доставки лікарського засобу. Допоміжні речовини можуть бути використані, наприклад, для стабілізації композиції, для збільшення об'єму композиції (такі речовини часто називають «наповнювачами», «утворюючими об'єм препаратами» або «розчинниками» при використанні з цією метою) або для поліпшення терапевтичного ефекту активного інгредієнта в кінцевій дозованої формі, наприклад, полегшення всмоктування лікарського засобу, зниження в'язкості або підвищення розчинності. Допоміжні речовини включають фармацевтично прийнятні версії антиадгезивів, сполучних речовин, покриттів, барвників, дезинтегрантів, ароматизаторів, глідантів, мастил, консервантів, сорбентів, підсолоджувачів і носіїв. Основну допоміжну речовину, яка слугує середовищем для доставки активного інгредієнта, зазвичай називають носієм. Допоміжні речовини можуть також використовуватися в процесі виробництва, наприклад, для полегшення поводження з активною речовиною, наприклад, шляхом поліпшення текучості порошку або запобігання прилипанню, на додаток до сприянню стабільності in vitro, як-от запобігання денатурації або агрегації протягом очікуваного терміну придатності. Придатність допоміжної речовини зазвичай буде варіюватися в залежності від шляху введення, дозованої форми, активного інгредієнта, а також інших факторів.

Термін «гідрат» при використанні в якості модифікатора сполуки означає, що сполука має менше однієї (наприклад, напівгідрат), одну (наприклад, моногідрат) або більше однієї (наприклад, дигідрат) молекули води, пов'язаної з кожною молекулою сполуки, наприклад, у твердій формі сполуки.

Використовуваний в даному документі термін «IC_{50}» стосується інгібуючої дозі, яка становить 50% від максимальної отриманої відповіді. Це кількісне значення показує, скільки конкретних ліків або іншої речовини (інгібітору) необхідно для половинного інгібування певного біологічного, біохімічного або хімічного процесу (або компоненту процесу, тобто, ферменту, клітини, клітинного рецептора або мікроорганізму).

«Ізомер» першої сполуки являє собою окрему сполуку, в якій кожна молекула містить ті ж самі складові атоми, що і перша сполука, але при цьому конфігурація таких атомів в трьох вимірах відрізняється.

Використовуваний в даному документі термін «пацієнт» або «суб'єкт» стосується живого організму ссавця, як-от людина, мавпа, корова, вівця, коза, собака, кішка, миша, щур, морська свинка або їхні трансгенні види. В окремих випадках здійснення пацієнтом або суб'єктом є примат. Необмежуючими прикладами пацієнтів-людей є дорослі, підлітки, немовлята й плоди.

Загалом при використанні в даному документі «фармацевтично прийнятний» використовується в даному документі для позначення таких сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які в рамках раціонального медичного рішення, є придатними для застосування в контакті з тканинами, органами й/або тілесними рідинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень і пропорційно розумному співвідношенню користі/ризику.

«Фармацевтично прийнятні солі» означають солі сполук за даним винаходом, які є фармацевтично прийнятними відповідно до визначення вище, і які мають бажаної фармакологічної активності. Такі солі включають солі приєднання кислот, утворені з неорганічними кислотами, як-от соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; або з органічними кислотами, як-от 1,2-етандісульфонова кислота, 2-гідроксиетансульфонова кислота, 2-нафталінсульфокислота, 3-фенілпропіонова кислота, 4,4-метиленбіс(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 4-метилбіцикло [2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, оцтова кислота, аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, аліфатичні сірчані кислоти, ароматичні сірчані кислоти, бензолсульфонова

кислота, бензойна кислота, камфорсульфонова кислота, вугільна кислота, корична кислота, лимонна кислота, циклопентанпропіонова кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, глюкогептглюконова кислота, глутамінова кислота, гліколева кислота, гептанова кислота, гексанова кислота, гідроксинафтойна кислота, молочна кислота, лаурилсульфурна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, малонова кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота; муконова кислота, о-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, щавлева кислота, п-хлорбензолсульфокислота, фенілзаміщені алканові кислоти, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, трет-бутилоцтова кислота, триметилуксусна кислота тощо. Фармацевтично прийнятні солі також включають солі приєднання основ, які можуть утворюватися, коли присутні кислотні протони здатні реагувати з неорганічними або органічними основами. Прийнятні неорганічні основи включають гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію та гідроксид кальцію. Прийнятні органічні основи включають етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін тощо. Слід визнати, що конкретний аніон або катіон, який утворює частину будь-якої солі за даним винаходом, не є критичним, якщо сіль в цілому є фармакологічно прийнятною. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних солей і способи їх приготування і застосування надані в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтично прийнятний носій», «носій лікарського засобу» або просто «носій» являє собою фармацевтично прийнятну речовину, складену разом з лікарським засобом з активним інгредієнтом, що залучено до перенесення, доставки та/або транспортування хімічної речовини. Носій лікарського засобу можна використовувати для поліпшення доставки й ефективності ліків, включаючи, наприклад, технологію контрольованого вивільнення для модуляції біодоступності ліків, зниження метаболізму ліків і/або зниження токсичності ліків. Деякі носії лікарських засобів можуть підвищити ефективність доставки ліків до конкретних цільових ділянок. Приклади носіїв включають: ліпосоми, мікросфери (наприклад, зроблені з сополімеру молочної та гліколевої кислот), білкові мікросфери, синтетичні полімери, нановолокна, комплекси білок-ДНК, білкові кон'югати, еритроцити, віросоми і дендримери.

«Фармацевтичний лікарський засіб» (також званий лікарським засобом, фармацевтичним препаратом, фармацевтичною композицією, фармацевтичним продуктом, лікарським засобом, ліками, лікарським препаратом або просто препаратом) являє собою сполуку або композицію, яка використовується для діагностики, вилікування, лікування або запобігання хвороби. Активний інгредієнт (AI) (відповідно до визначення вище) являє собою компонент в фармацевтичному препараті або пестициді, який є біологічно активним. Подібні терміни активний фармацевтичний інгредієнт (API) і об'ємний активний компонент також використовуються в медицині, а термін активна речовина може використовуватися для пестицидних сполук. Деякі ліки і пестицидні продукти можуть містити більше одного активного інгредієнта. На відміну від активних інгредієнтів, неактивні інгредієнти в фармацевтичних контекстах зазвичай називають допоміжними речовинами (відповідно до визначення вище).

«Запобігання» або «профілактика» включають: (1) інгібування виникнення захворювання у суб'єкта або пацієнта, який може підлягати ризику захворювання і/або бути схильним до нього, але ще не відчуває або не демонструє частково або повністю патологію або симптоматику захворювання, і/або (2) уповільнення появи патології або симптоматики захворювання у суб'єкта або пацієнта, який може підлягати ризику захворювання і/або бути схильним до нього, але ще не відчуває або не демонструє частково або повністю патологію або симптоматику захворювання.

«Проліки» означає сполуку, яка перетворюється метаболічно in vivo в інгібітор за цим винаходом. Самі проліки також можуть мати або не мати активності щодо даного цільового білка. Наприклад, сполуку, що містить гідроксигрупу, можна вводити у вигляді естеру, який перетворюється гідролізом in vivo в гідроксисполуку. Відповідні естери, які можуть перетворюватися in vivo в гідроксисполуки, включають ацетати, цитрати, лактати, фосфати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинат, фумарат, малеати, метилен-біс-β-гідроксинафтоат, гентизати, ізотіонати, ди-п-толуоїлтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати, хінати, естери амінокислот тощо. Аналогічно, сполуку, що містить аміногрупу, можна вводити у вигляді аміду, який перетворюється гідролізом in vivo в сполуку аміну.

«Стереоізомер» або «оптичний ізомер» являє собою ізомер даної сполуки, в якому такі ж атоми пов'язані з іншими такими ж атомами, але де конфігурація цих атомів в трьох вимірах відрізняється. «Енантіомери» являють собою стереоізомери цієї сполуки, які є дзеркальним

відображенням один одного, як ліва і права руки. «Діастереомери» являють собою стереоізомери цієї сполуки, які не є енантіомерами. Хіральні молекули містять хіральний центр, також званий стереоцентром або стереогенним центром, який являє собою будь-яку точку, хоча і не обов'язково атом, в несучій групі молекулі, розташовану таким чином, так що взаємозаміна будь-яких двох груп призводить до стереоізомерів. В органічних сполуках хіральний центр зазвичай являє собою атом вуглецю, фосфору або сірки, хоча інші органічні та неорганічні сполуки також можуть бути стереоцентрами. Молекула може мати кілька стереоцентрів і, відповідно, багато стереоізомерів. У сполуках, стереоізомерія яких обумовлена тетраедричними стереогенними центрами (наприклад, тетраедричним вуглецем), загальна кількість гіпотетично можливих стереоізомерів не перевищуватиме 2^n, де n дорівнює числу тетраедричних стереоцентрів. Молекули з симетрією часто мають менше максимально можливої кількості стереоізомерів. Суміш енантіомерів зі співвідношенням 50:50 називається рацемічною сумішшю. Альтернативно, суміш енантіомерів може бути енантіомерно збагачена, так що один енантіомер наявний в кількості, що перевищує 50%. Як правило, енантіомери і/або діастереомери можуть бути відокремлені один від одного або розділені з використанням методик, відомих в даній області. Вважається, що для будь-якого стереоцентру або осі хіральності, стереохімія яких не була визначена, такий стереоцентр або вісь хіральності можуть бути присутніми у формі R, формі S або у вигляді суміші форм R і S, включаючи рацемічні й нерацемічні суміші. При використанні в цьому описі фраза «по суті вільна від інших стереоізомерів» означає, що композиція містить ≤ 15%, переважно ≤ 10%, ще більш переважно ≤5%, або найбільш переважно ≤ 1% інших стереоізомерів.

«Лікування» або «процес лікування» включає (1) інгібування захворювання у суб'єкта або пацієнта, що відчуває або виявляє патологію або симптоматику захворювання (наприклад, припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматики), (2) ослаблення захворювання у суб'єкта або пацієнта, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання (наприклад, обернення патології і/або симптоматики) і/або (3) сприяння будь-якому зменшенню захворювання або симптомів у суб'єкта або пацієнта, що піддається вимірюванню, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання.

Термін «одинична доза» стосується композиції сполуки або декількох сполук, особливості якої в тому, що вона виготовляється способом, відповідним для виготовлення однієї терапевтично ефективної дози активного інгредієнта для пацієнта за одне введення. Такі композиції з одиничною дозою, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, одну пігулку, капсулу або інші композиції для перорального введення або один флакон з рідиною для шприца або інші композиції для ін'єкцій.

Список інших скорочень, що використовуються в цьому документі, додається нижче. NO, оксид азоту; iNOS, індуцибельна синтаза оксиду азоту; COX-2, циклооксигеназа-2; FBS, фетальна бичача сироватка; IFNγ або IFN-γ, інтерферон-γ; TNFα або TNF-α, фактор некрозу пухлини-α; IL-1β, інтерлейкін-1β; IL17 або IL17, інтерлейкін 17; RORγ, пов'язаний з рецептором ретиноєвої кислоти орфанний рецептор γ; HO-1, індуцибельна гемоксигеназа; Me, метил; Bn, бензил; Et, етил; Pr, пропіл; iPr, ізопропіл; Bu, бутил; i-Bu, ізобутил; tBu або Bu', трет-бутил; Ph, феніл; Ac, ацетил; Bz, бензоїл; Ts, тозил; Boc, трет-бутилоксикарбоніл; кільк., кількісний; водн., водний; мас./мас., масове співвідношення; °C, градус Цельсія, N, нормальний або нормальність; г., години; атм, атмосфери; к. т., кімнатна температура; ТШХ, тонкошарова хроматографія; ДМСО, диметилсульфоксид; EtOAc, етилацетат; ДМФ, N, N-диметилформамід; ДМА, диметилацетамід; MeCN, ацетонітрил; MTBE, метил-трет-бутиловий ефір; Et_2O, діетиловий ефір; ТГФ, тетрагідрофуран; MeOH, метанол, EtOH, етанол; iPrOH, ізопропанол; HMPA, гексаметилфосфорамід; DME, диметоксиетан; Pd/C, паладій на вугіллі; $Pd_2(dba)_3$, трис (дибензиліденацетон) дипаладій(0); $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II); Ac_2O, оцтовий ангідрид; Tf_2O, трифторметансульфоновий ангідрид; MsCl, метансульфонілхлорид; TFA, трифтороцтова кислота; TFAA, трифтороцтовий ангідрид; TsOH або п-TsOH, п-толуолсульфонова кислота; Py, піридин; Et_3N, триетиламін; LDA, диізопропіламід літію; DIPEA, диізопропілетиламін; LHMDS, біс(триметилсиліл)амід літію; DMAP, диметиламінопіридин; NMP, N-метил-2-піролідон; мХЛБК або мХЛБК, м-хлорпероксибензойна кислота; MOMCl, метоксиметилхлорід; TBSCl, трет-бутилдиметилсілілхлорід; SEMCl, 2- (триметилсиліл) етоксіметилхлорід; TBAF, тетра-н-бутиламонійфторид; PDC, дихромат піридинію; DMP, перйодат Десса — Мартіна; IBX, 2-іодоксибензойна кислота; T_3P®, пропілфосфоновий ангідрид; DPPA, дифенілфосфорилазид; Ph_3P або PPh_3, трифенілфосфін; HATU, 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] піридиній-3-оксид гексафторфосфат; NMO, N-метилморфолін-N-оксид; Xphos, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл; Ксантфос, 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-

диметилксантен; PPTS, піридин-п-толуолсульфонат; DDQ, 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон; DAST, трифторид діетіламіносірки; $TMSCHN_2$, триметилсилілдіазометан; 9-BBN, 9-борабіцикло[3.3.1]нонан; DBDMH, 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн.

Вищенаведені визначення замінюють будь-яке суперечливе визначення за будь-яким посиланням, що включене в цей опис шляхом посилання. Однак той факт, що певні терміни визначені, не слід розглядати як свідчення того, що будь-який невизначений термін є невизначеним. Швидше, вважається, що всі використовувані терміни описують винахід в термінах, що дозволяють фахівцеві в даній області оцінити обсяг і практичне застосування цього винаходу.

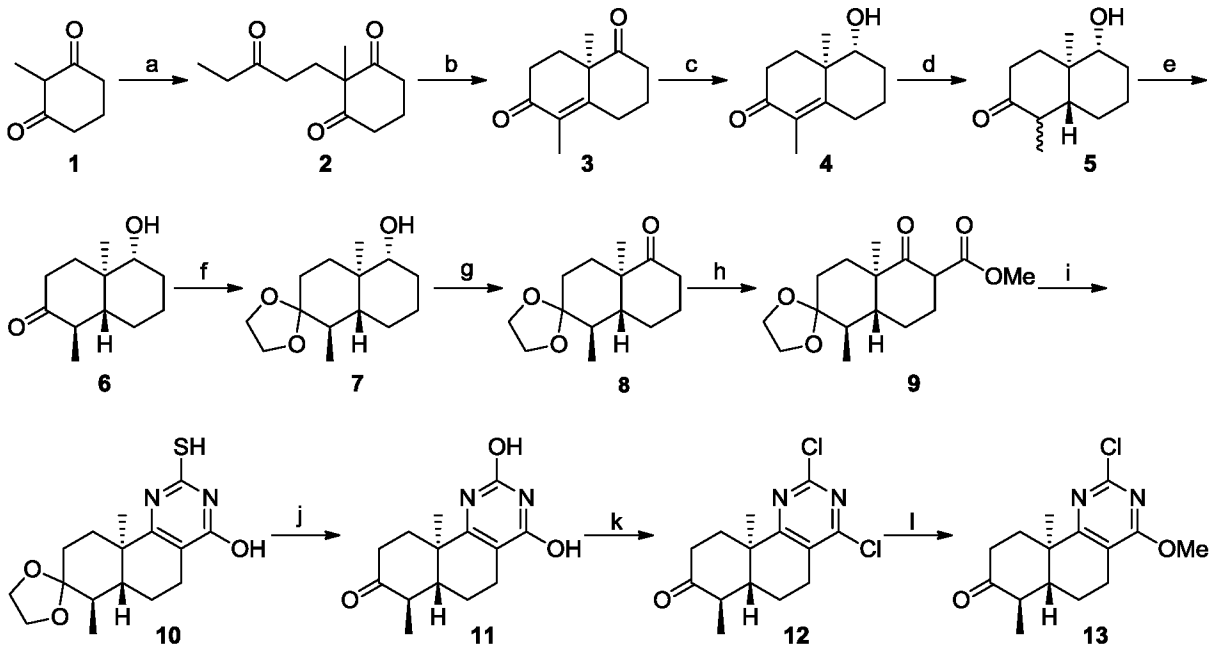
VI. Приклади

Наступні приклади включені для демонстрації переважних варіантів здійснення винаходу. Фахівцям в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що методики, розкриті в наступних прикладах, являють собою методики, відкриті винахідником, які належним чином функціонують при практичному здійсненні даного винаходу, і, таким чином, можуть розглядатися як такі, що складають переважні способи для його практичного застосування. Однак фахівцям в даній області техніки в світлі поточного розкриття повинно бути зрозуміло, що в конкретних розкритих варіантах здійснення може бути виконано безліч змін, і все ж може бути отриманий той самий або аналогічний результат без відхилення від суті й об'єму винаходу.

Приклад 1. Синтез і характеристика

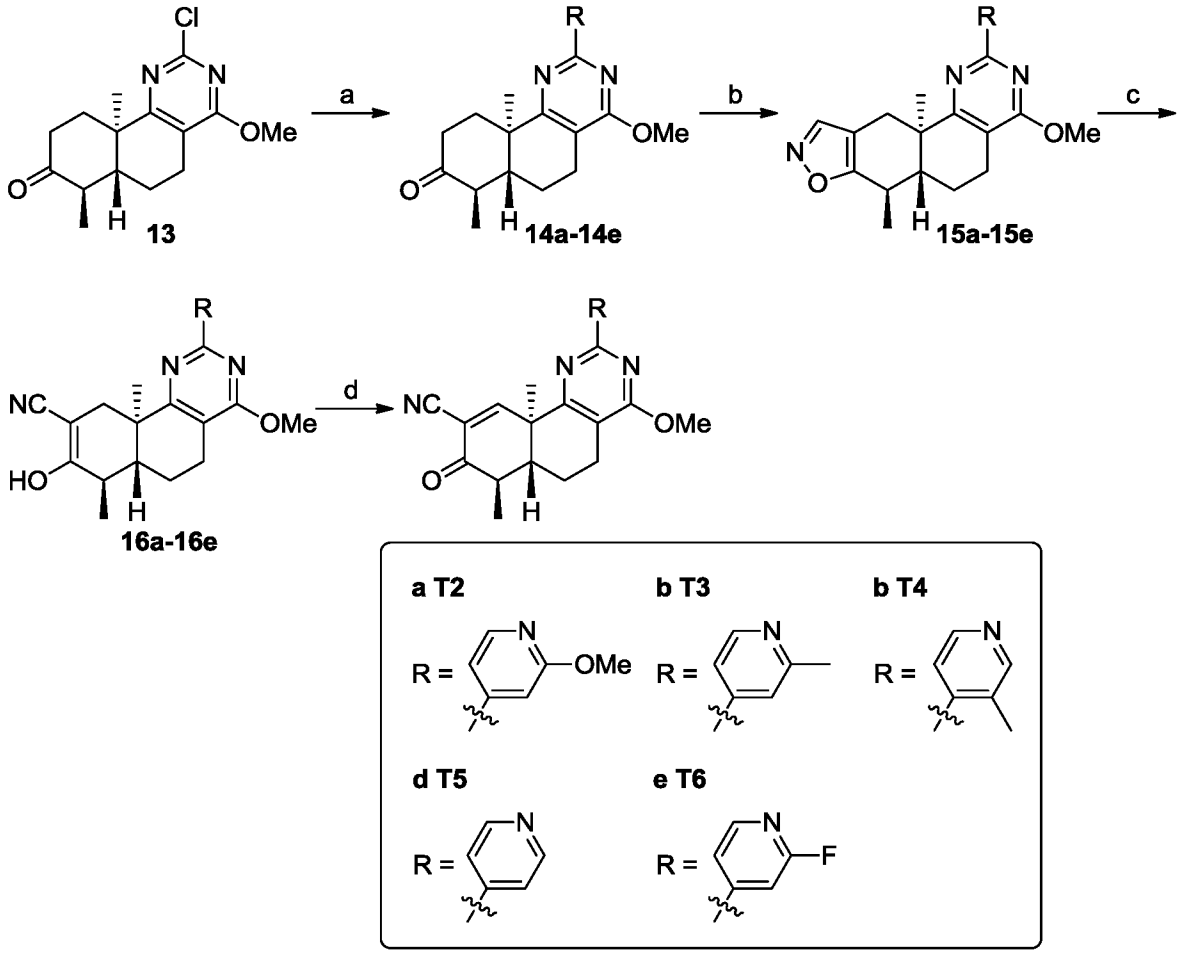
i. Синтез

Схема 1.



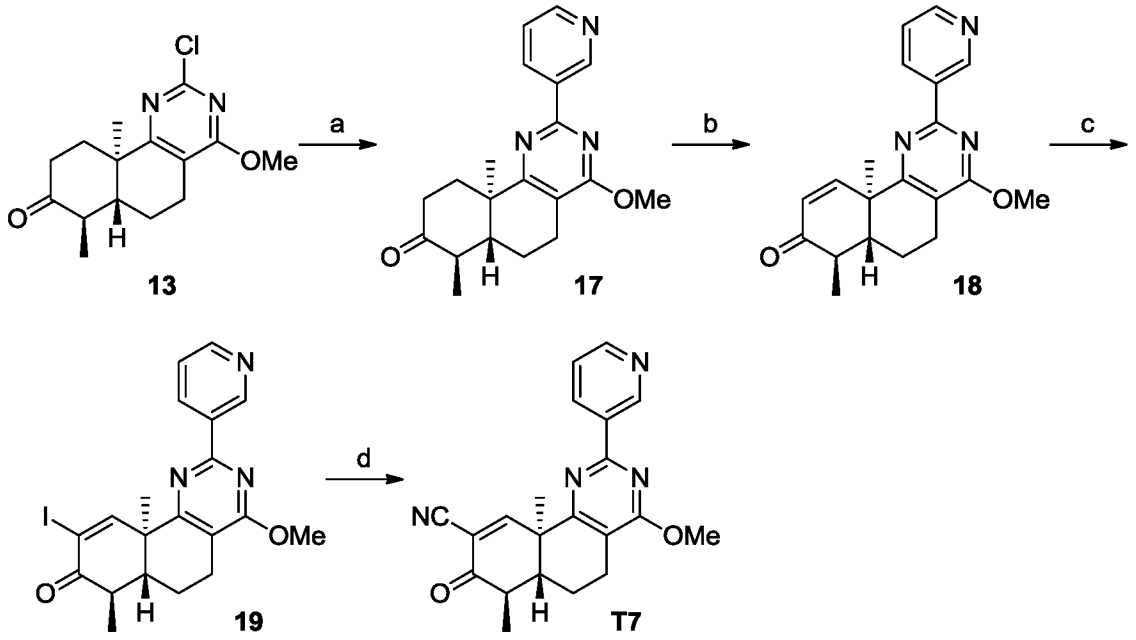
Реагенти й умови: a) етилвінілкетон, Et_3N, MeCN, к. т.; b) i) (R)-фенілаланін, (1S)-(+)-камфорсульфонова кислота, MeCN, 50–60 °C; ii) кристалізація; c) $NaBH_4$, EtOH, -5 °C; d) H_2, 5% $Pd/BaSO_4$, EtOAc, 20 °C; e) водн. 3 N HCl, EtOH, 20 °C; f) етиленгліколь, PPTS, толуол, зворотній холодильник, $-H_2O$; g) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, водн. 30% H_2O_2, ДМА, 90 °C; h) $CO(OMe)_2$, NaH, ТГФ, к. т.-80 °C; i) тіосечовина, $KOBu^t$, EtOH, зворотній холодильник; j) $ClCH_2CO_2H$, H_2O, кінц. HCl, 75–100 °C; k) $POCl_3$, DIPEA, 90 °C; l) NaOMe, MeOH, 50 °C.

Схема 2.



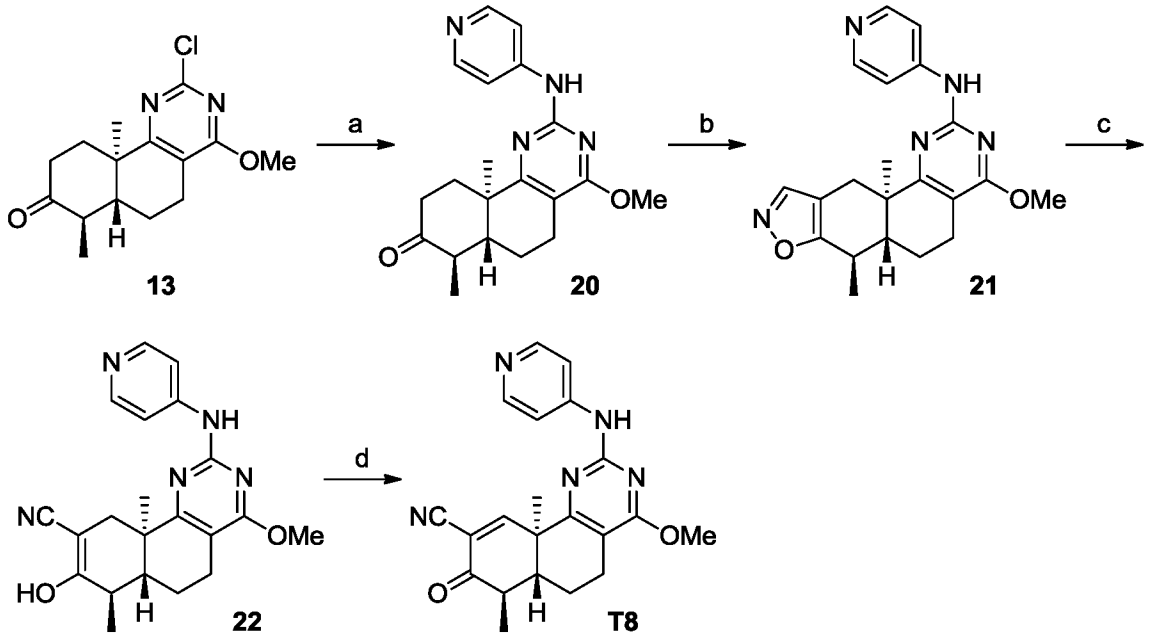
Реагенти й умови: a) боронова кислота або естер боронової кислоти, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; або K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 3.



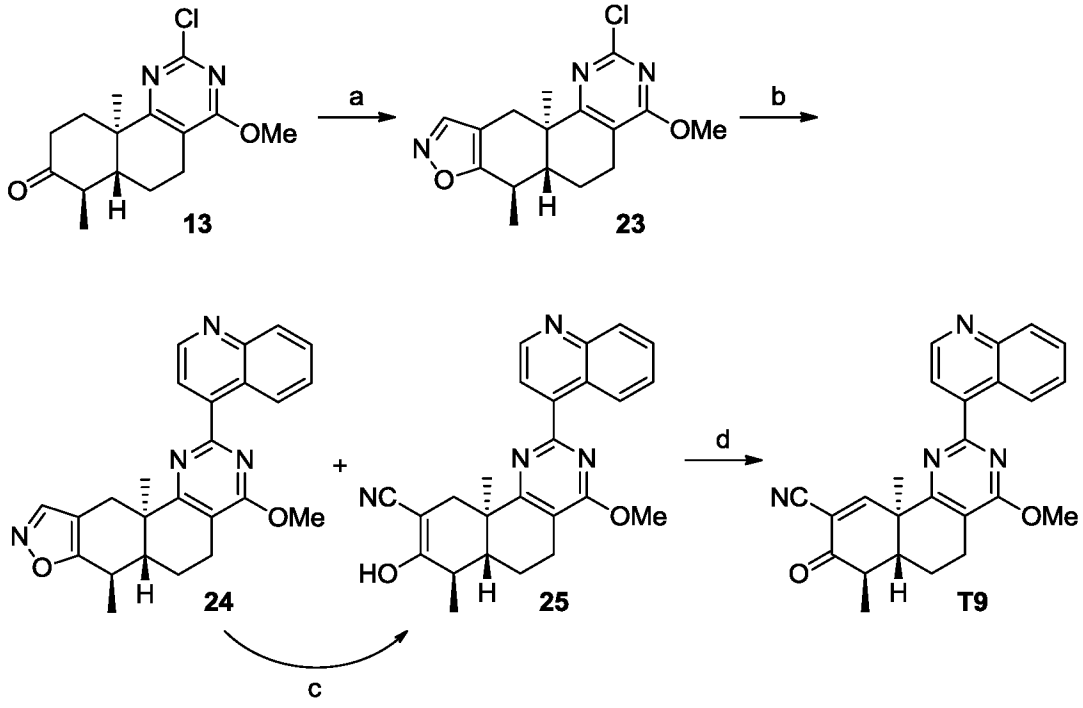
Реагенти й умови: a) піридин-3-боронова кислота, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; b) i) LHMDS, PhSeCl, ТГФ, -78 °C; ii) 30% водн. H_2O_2, EtOAc, ТГФ, к. т.; c) I_2, піридин, 80 °C; d) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, ДМФ, 80 °C.

Схема 4.



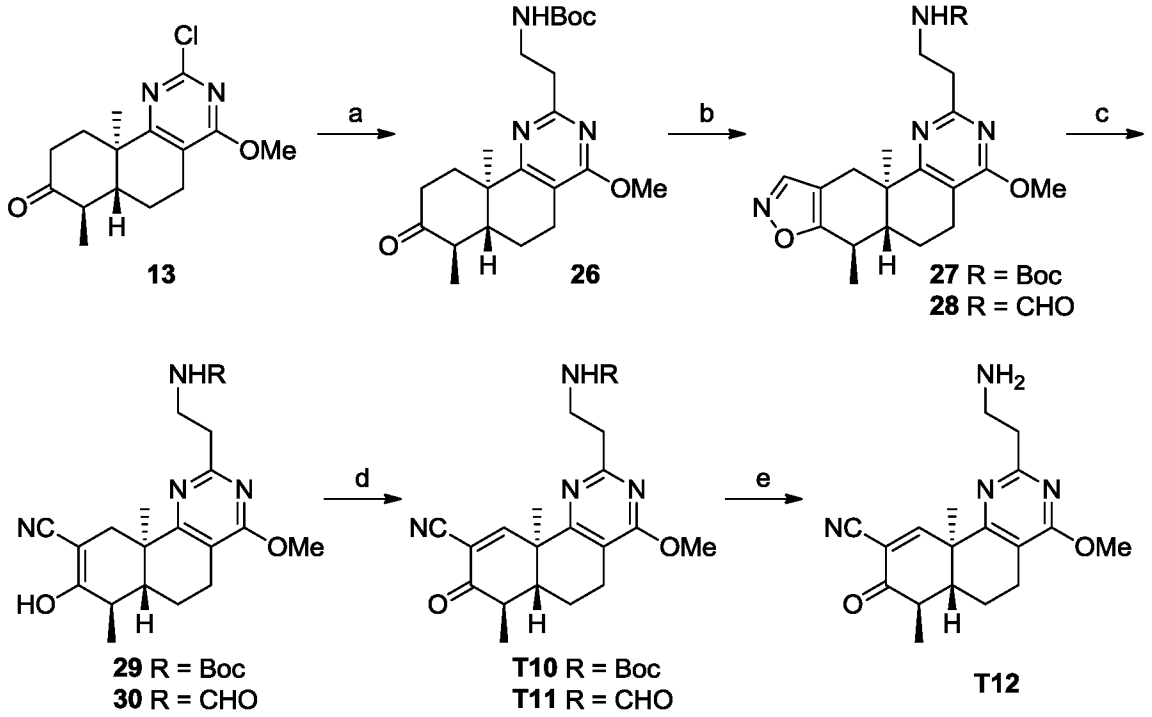
Реагенти й умови: a) 4-піридинамін, Cs_2CO_3, ксантфос, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-діоксан, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 5.



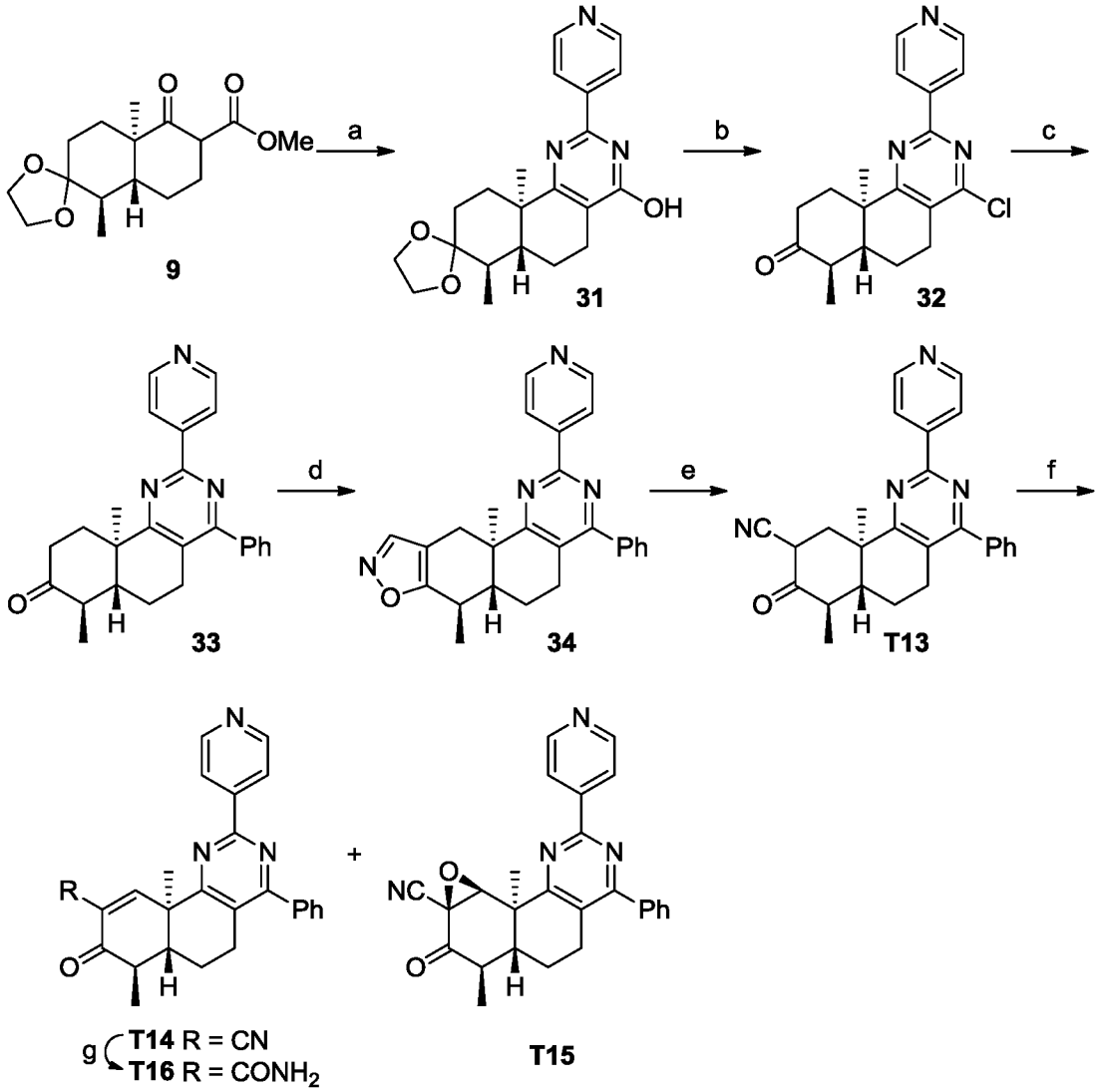
Реагенти й умови: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) хінолін-4-боронова кислота, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, ДМФ, мікрохвильовий випромінювач, 110 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 6.



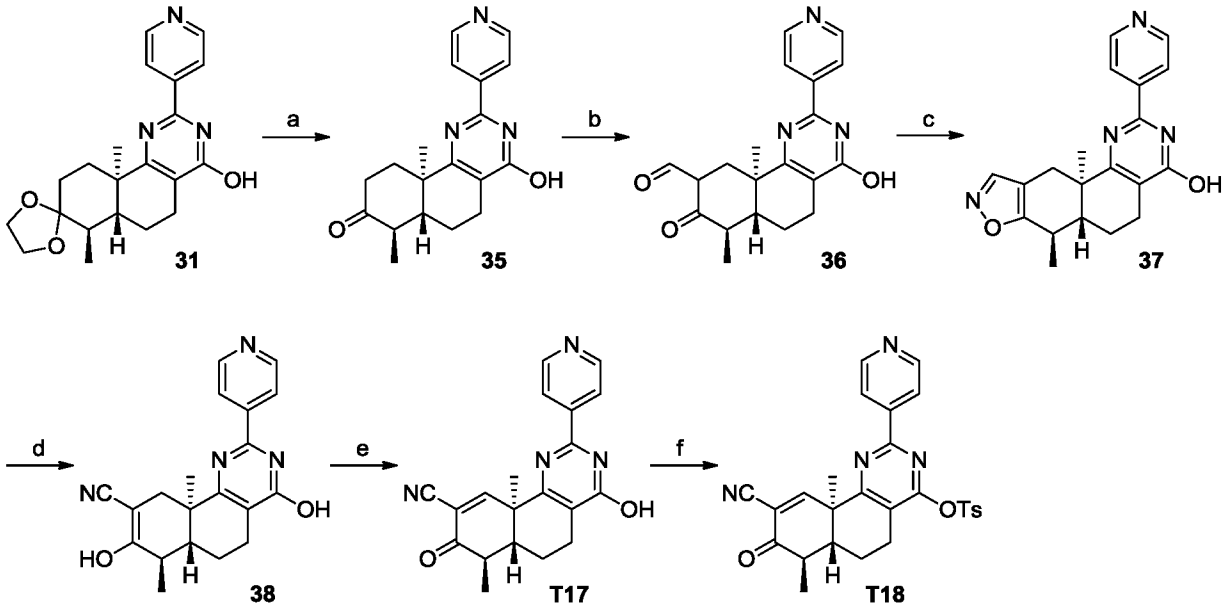
Реагенти й умови: a) $K^+BF_3^-(CH_2)_2NHBoc$, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, толуол, H_2O, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, толуол, 90 °C; e) TFA, ТГФ, к. т.

Схема 7.



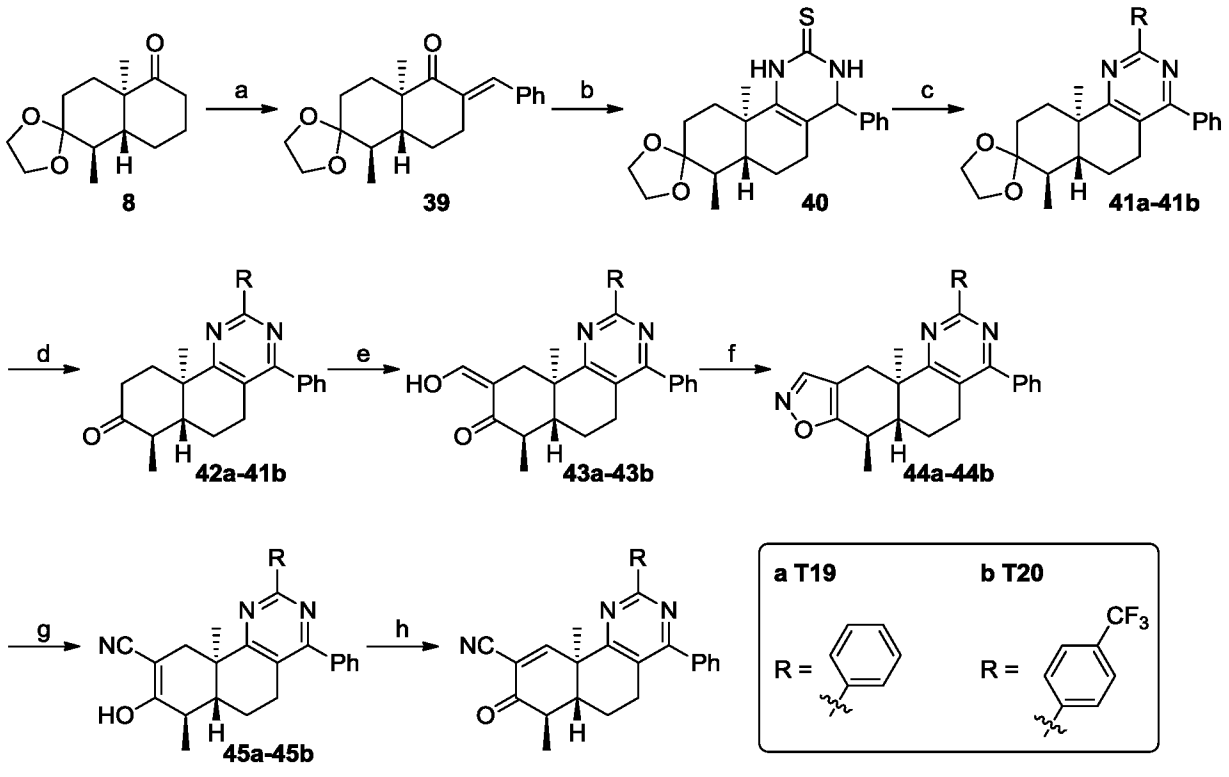
Реагенти й умови: a) 4-амідинопіридину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) $POCl_3$, толуол, 100 °C; c) $PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C; g) гідрид(диметилфосфінова кислота-kP)[гідроген(диметилфосфініто-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, зворотній холодильник.

Схема 8.



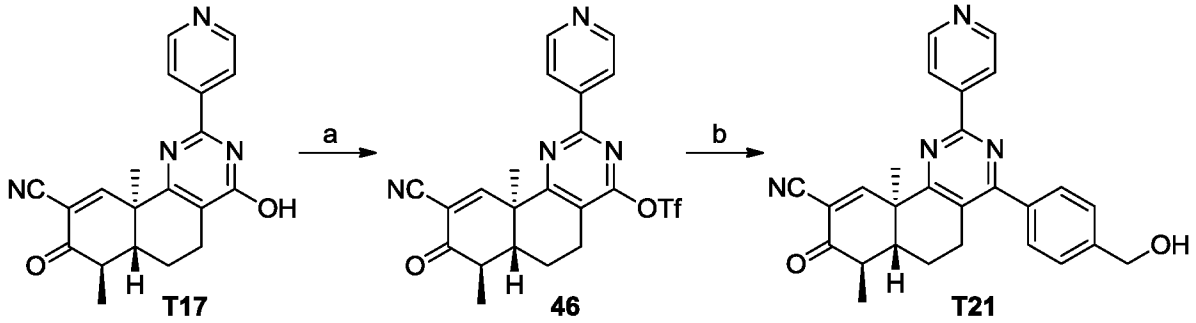
Реагенти й умови: a) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C; f) TsCl, піридин, DMAP, CH_2Cl_2, к. т.

Схема 9.



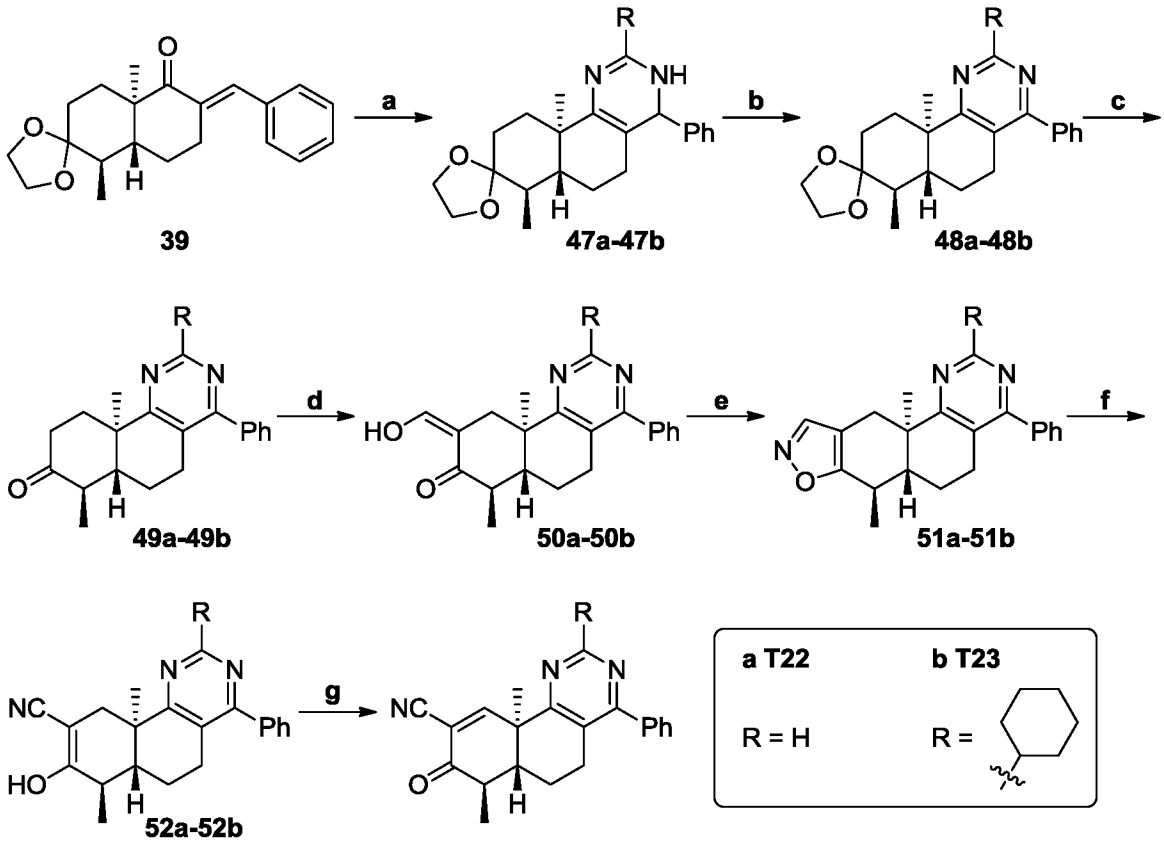
Реагенти й умови: a) PhCHO, NaOMe, ТГФ, к. т.; b) тіосечовина, $KOBu^t$, EtOH, зворотній холодильник; c) $RB(OH)_2$, тіофен-2-карбоксилат міді (I) , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, 100 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 °C; g) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; h) i) Br_2, ДМФ/CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 10.



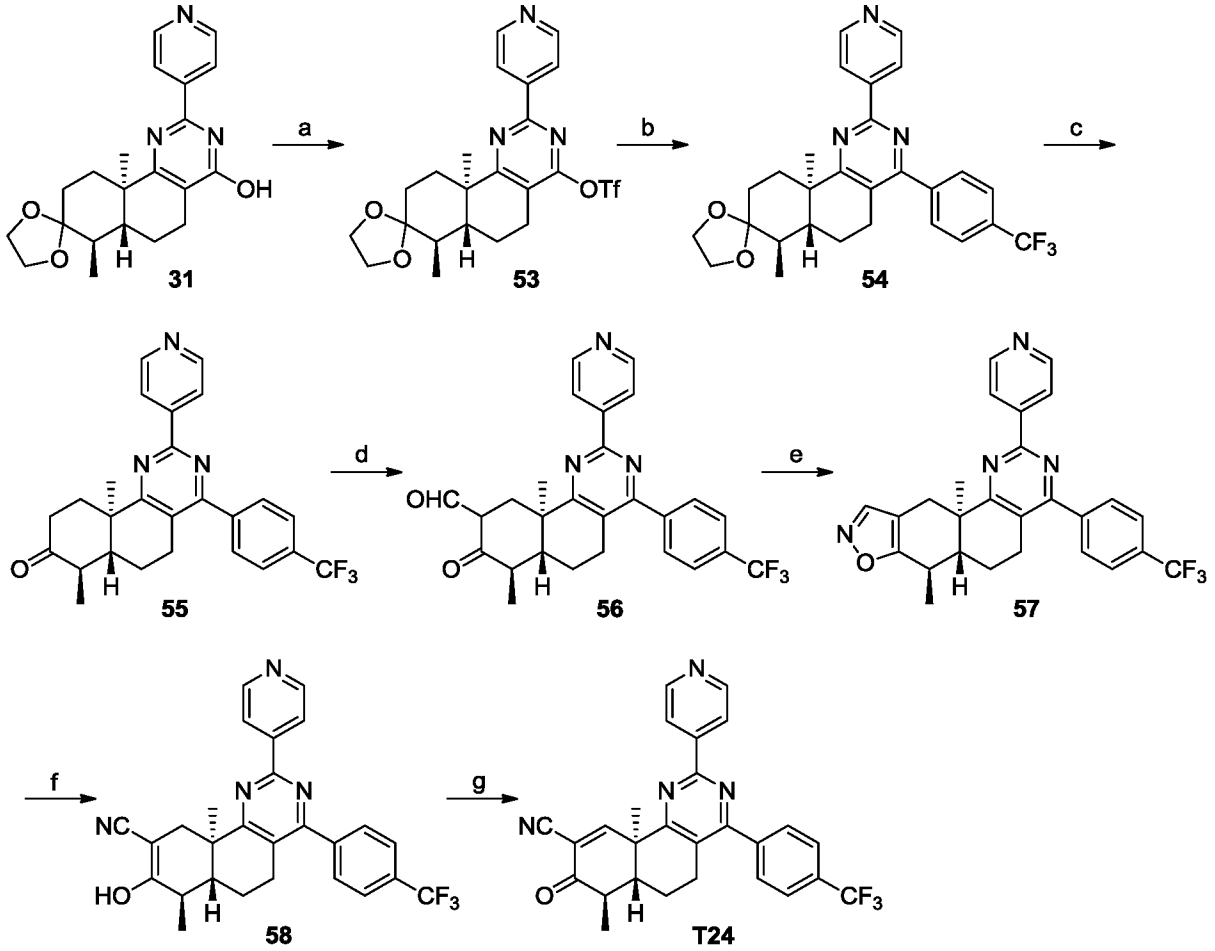
Реагенти й умови: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; b) 4-CH_2OH-$PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, 90 °C.

Схема 11.



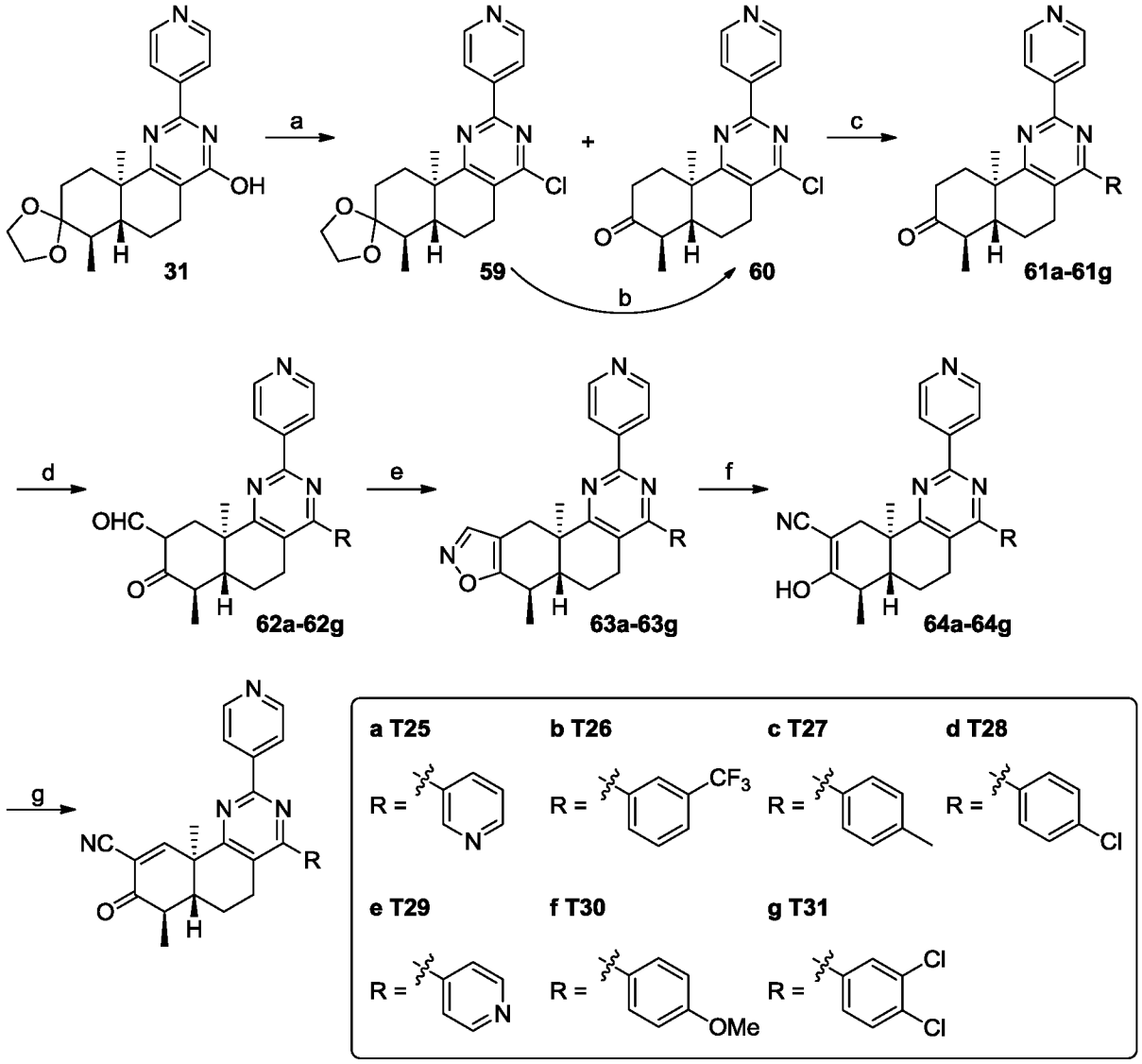
Реагенти й умови: a) $RC(NH)NH_2$, $KOBu^t$, EtOH, зворотній холодильник; b) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 12.



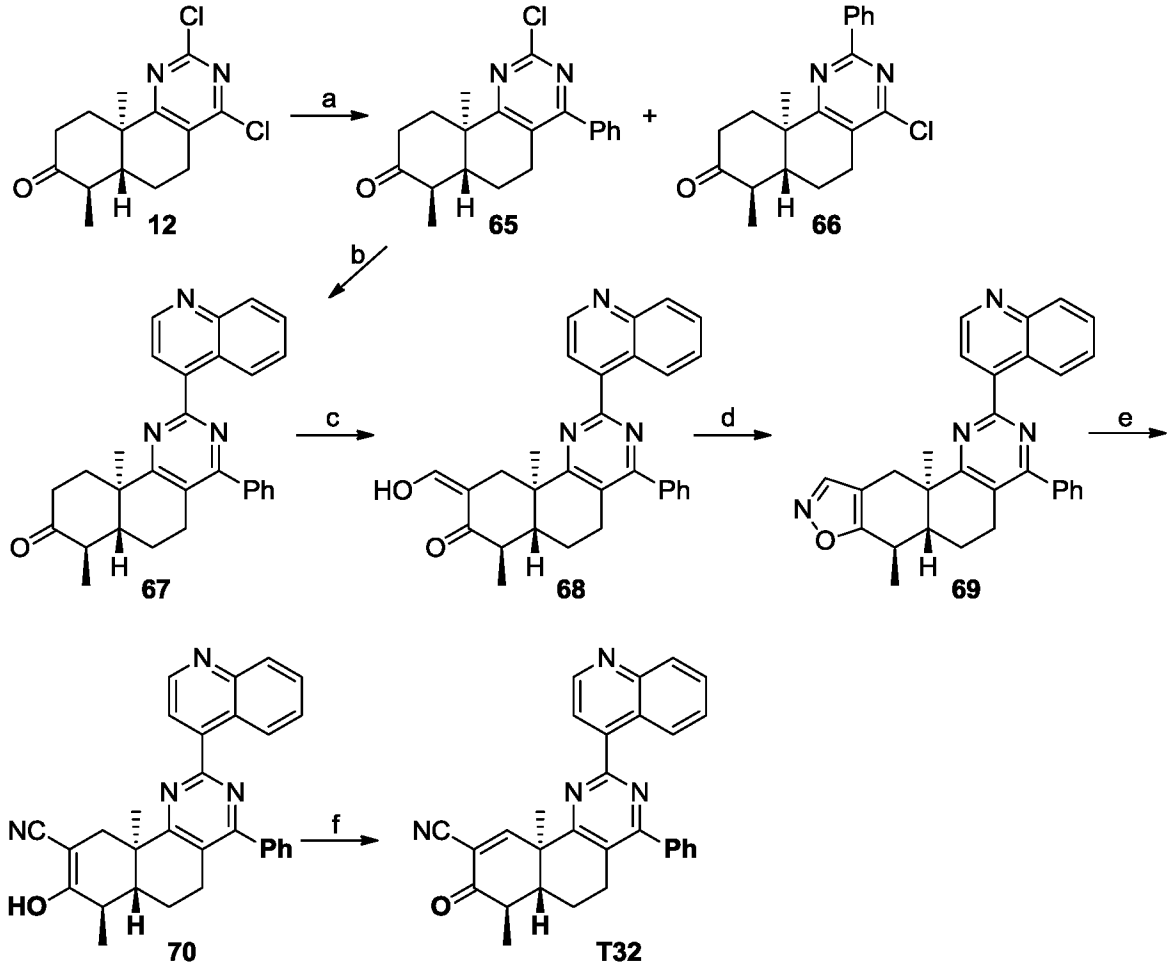
Реагенти й умови: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; b) 4-CF_3-$PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, DME, 90 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 13.



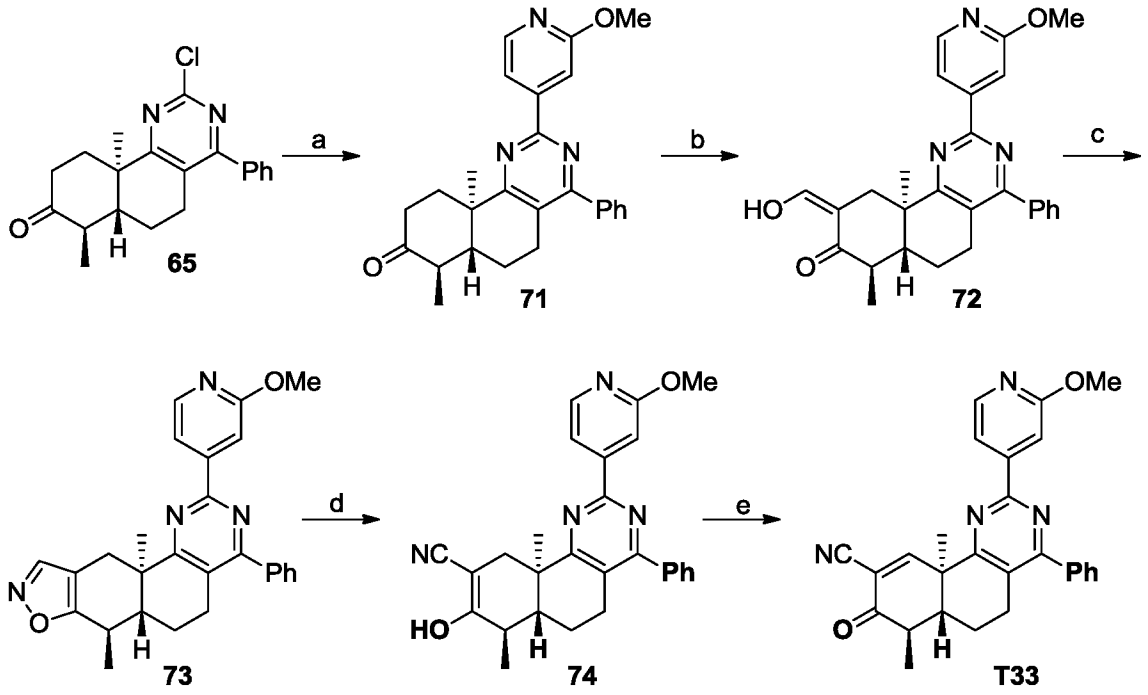
Реагенти й умови: a) $POCl_3$, толуол, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, розчинник, 90 °C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 14.



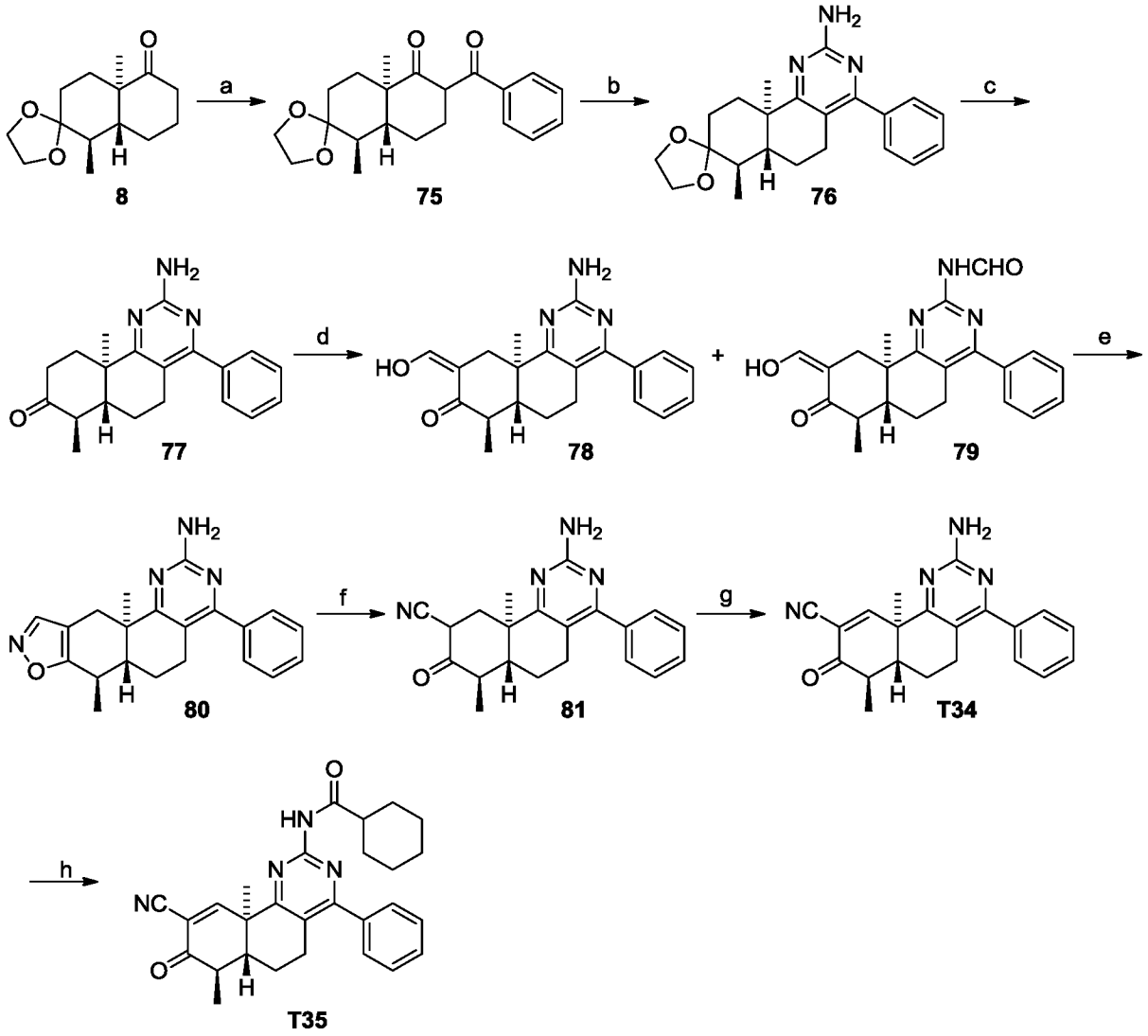
Реагенти й умови: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, 90 °C; b) хінолін-4-ілборонова кислота, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-діоксан, ДМФ, 100 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 °C; e) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; f) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 15.



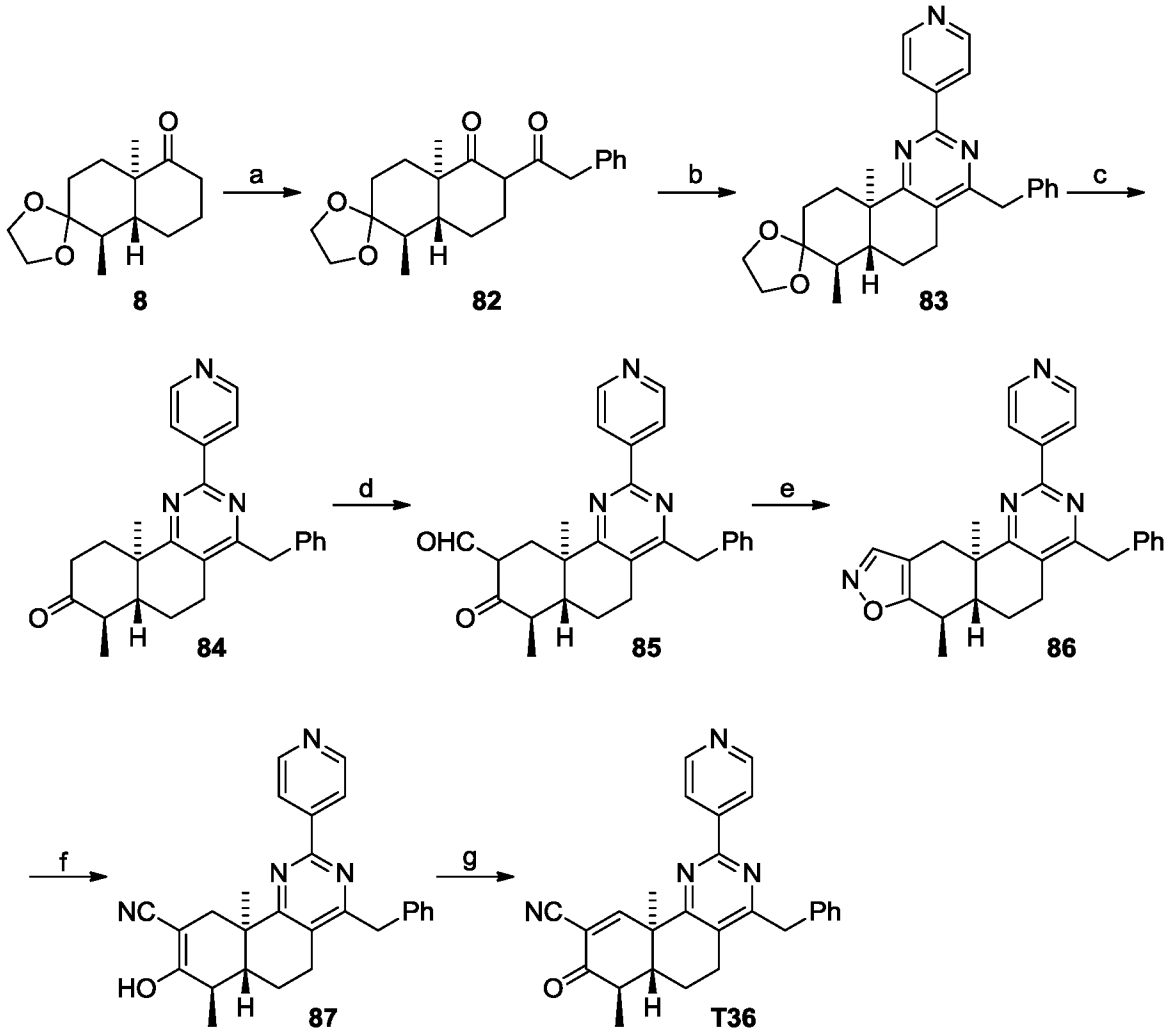
Реагенти й умови: a) 2-метоксипіридин-4-боронова кислота, K_2CO_3, Pd(dppf))Cl_2, 1,4-діоксан, ДМФ, 100 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; d) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; e) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 16.



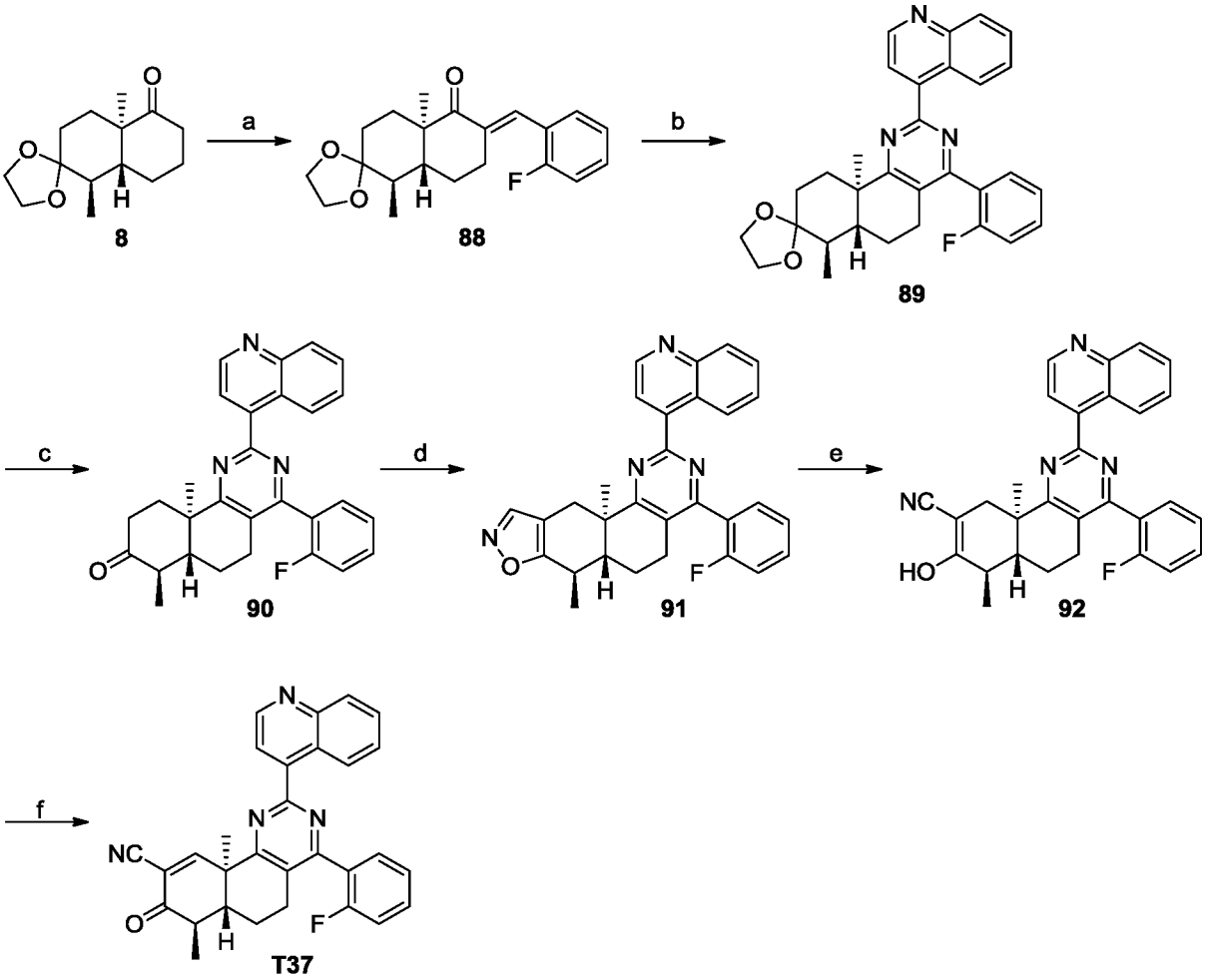
Реагенти й умови: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, к. т.; b) гуанідину карбонат, NaOMe, EtOH, зворотній холодильник; c) водн. 1 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, к. т.; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 65 °C; h) циклогексанкарбонілхлорид, піридин, CH_2Cl_2, к. т.

Схема 17.



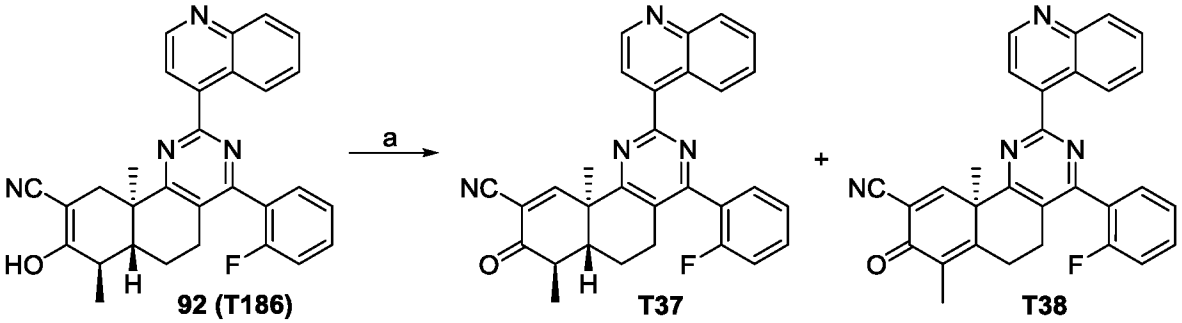
Реагенти й умови: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, $PhCH_2COCl$, CH_2Cl_2, к. т.; b) амідинопіридину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 18.



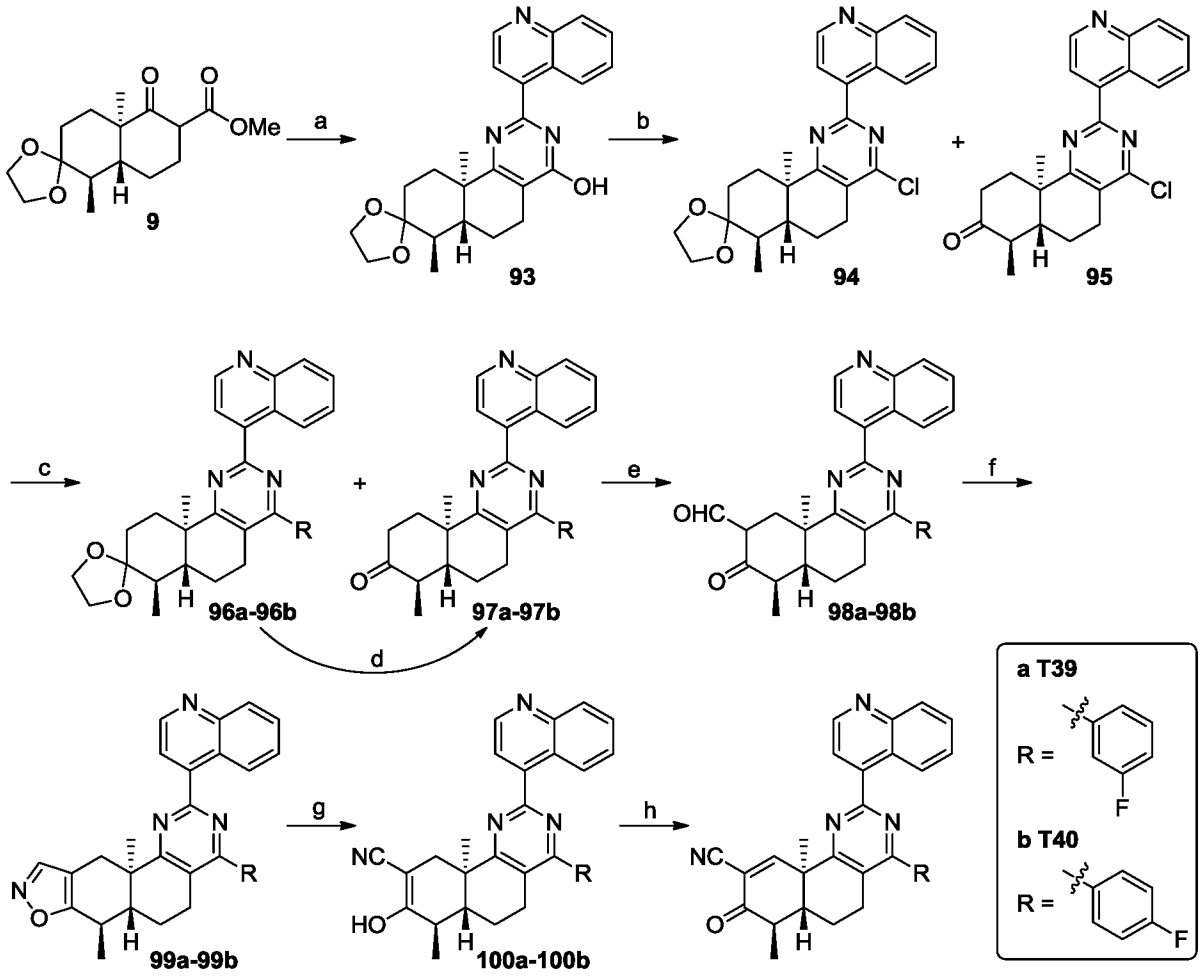
Реагенти й умови: a) 2-фторбензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; або ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 19.



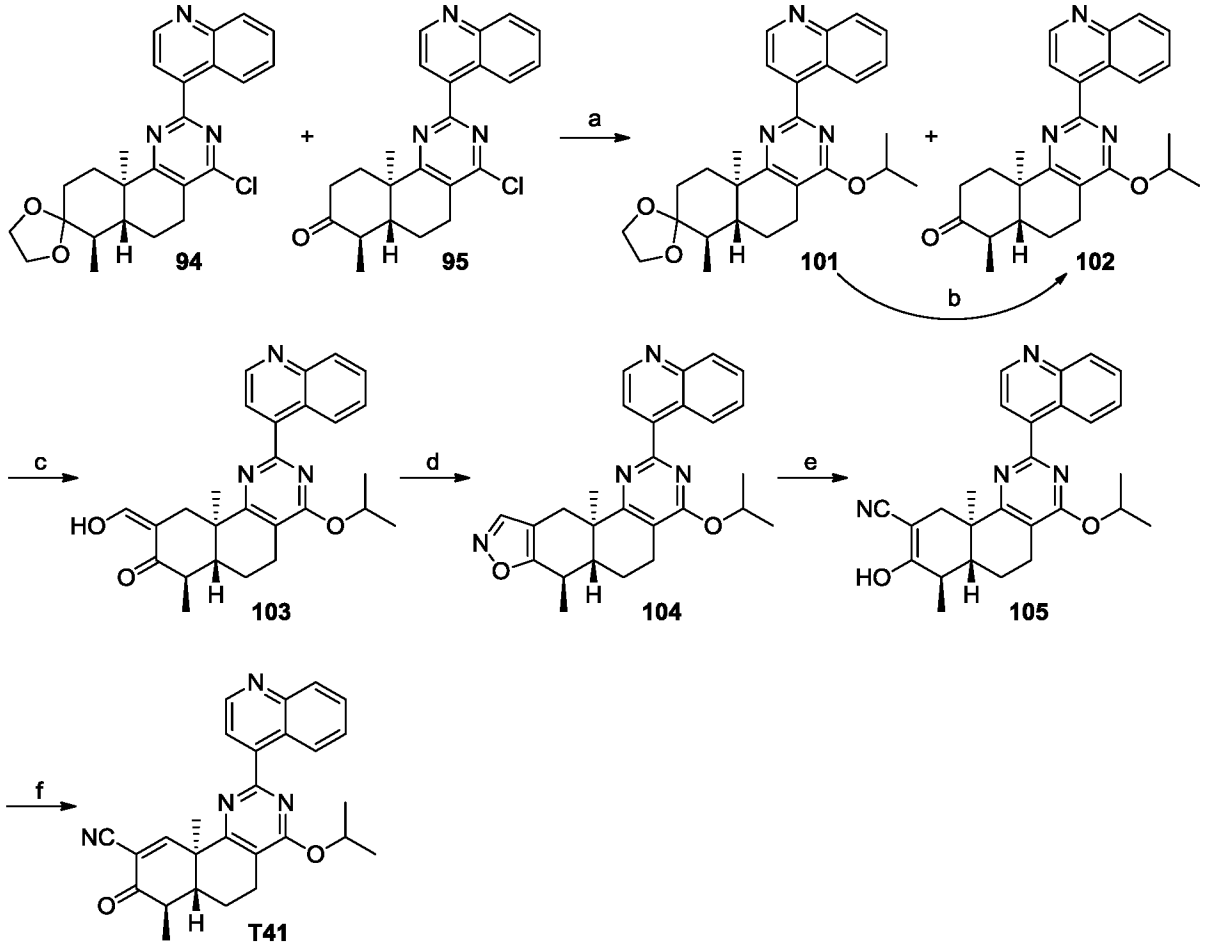
Реагенти й умови: a) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 20.



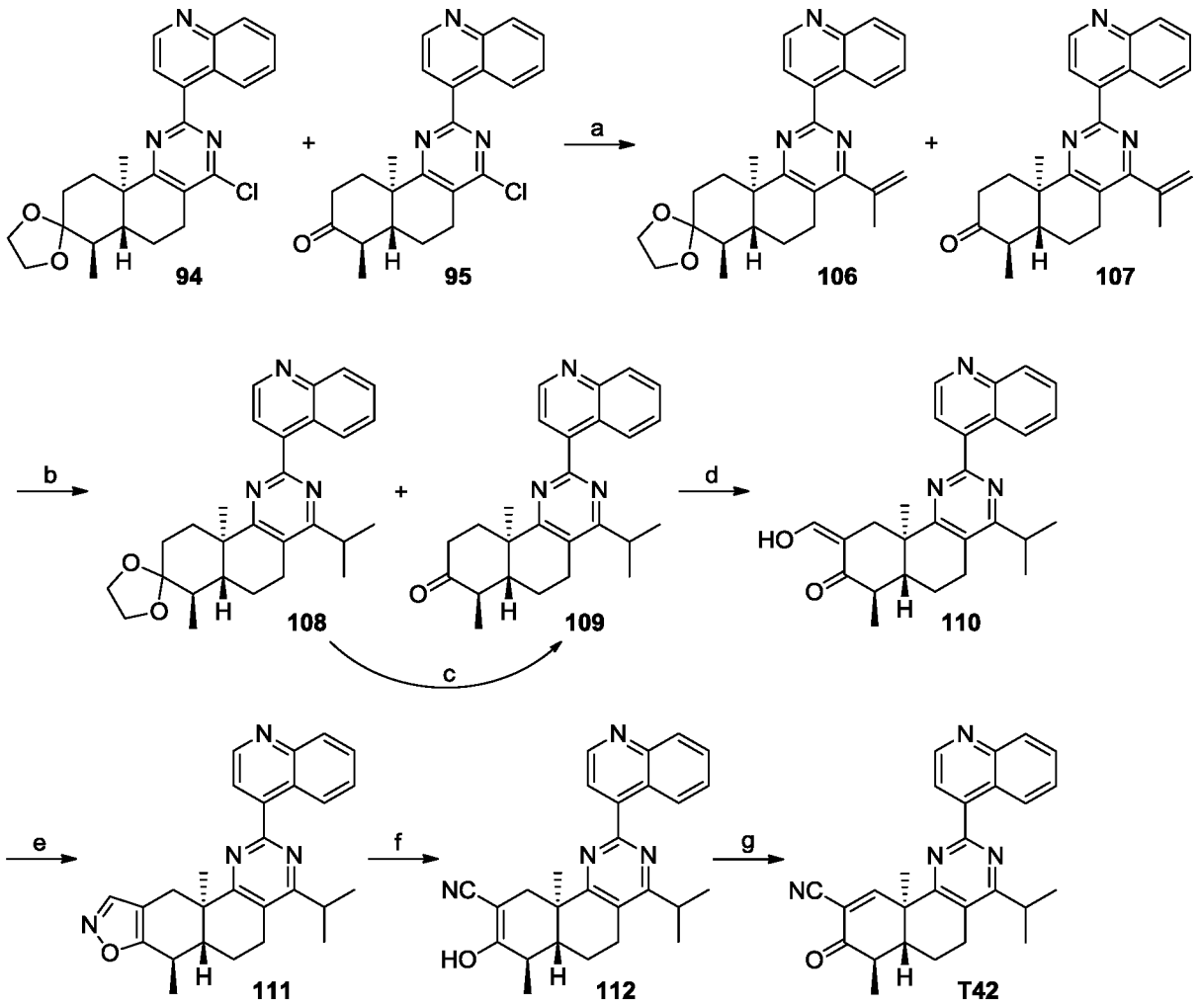
Реагенти й умови: a) хінолін-4-карбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; c) $RB(OH)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-діоксан, 90 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; g) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; h) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 21.



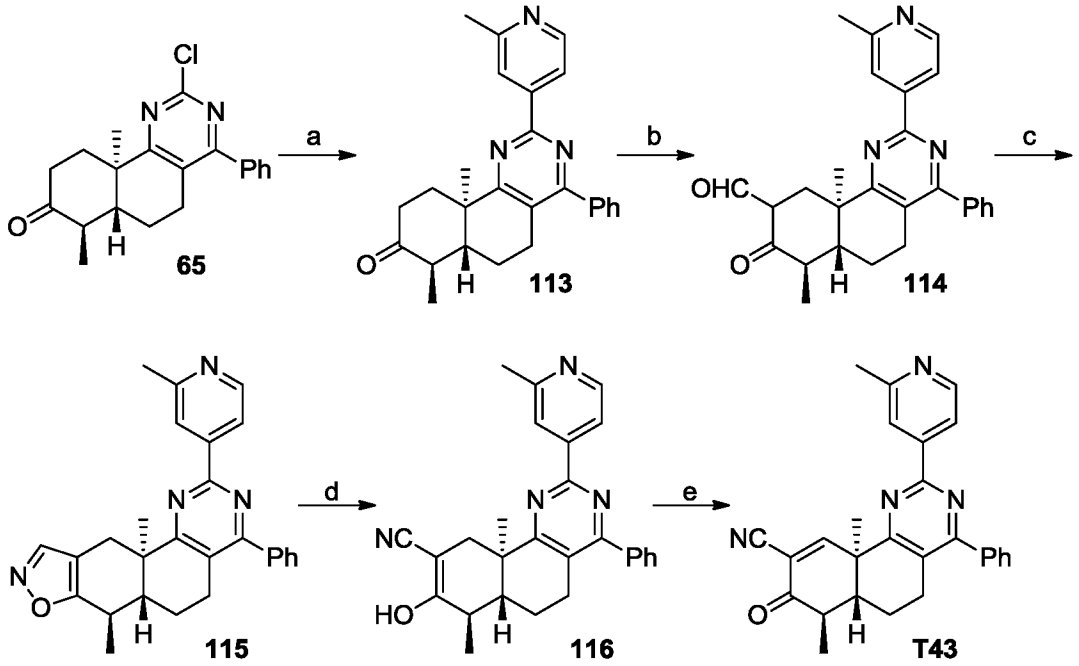
Реагенти й умови: a) 2-пропанол, NaH, ТГФ, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; e) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; f) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 22.



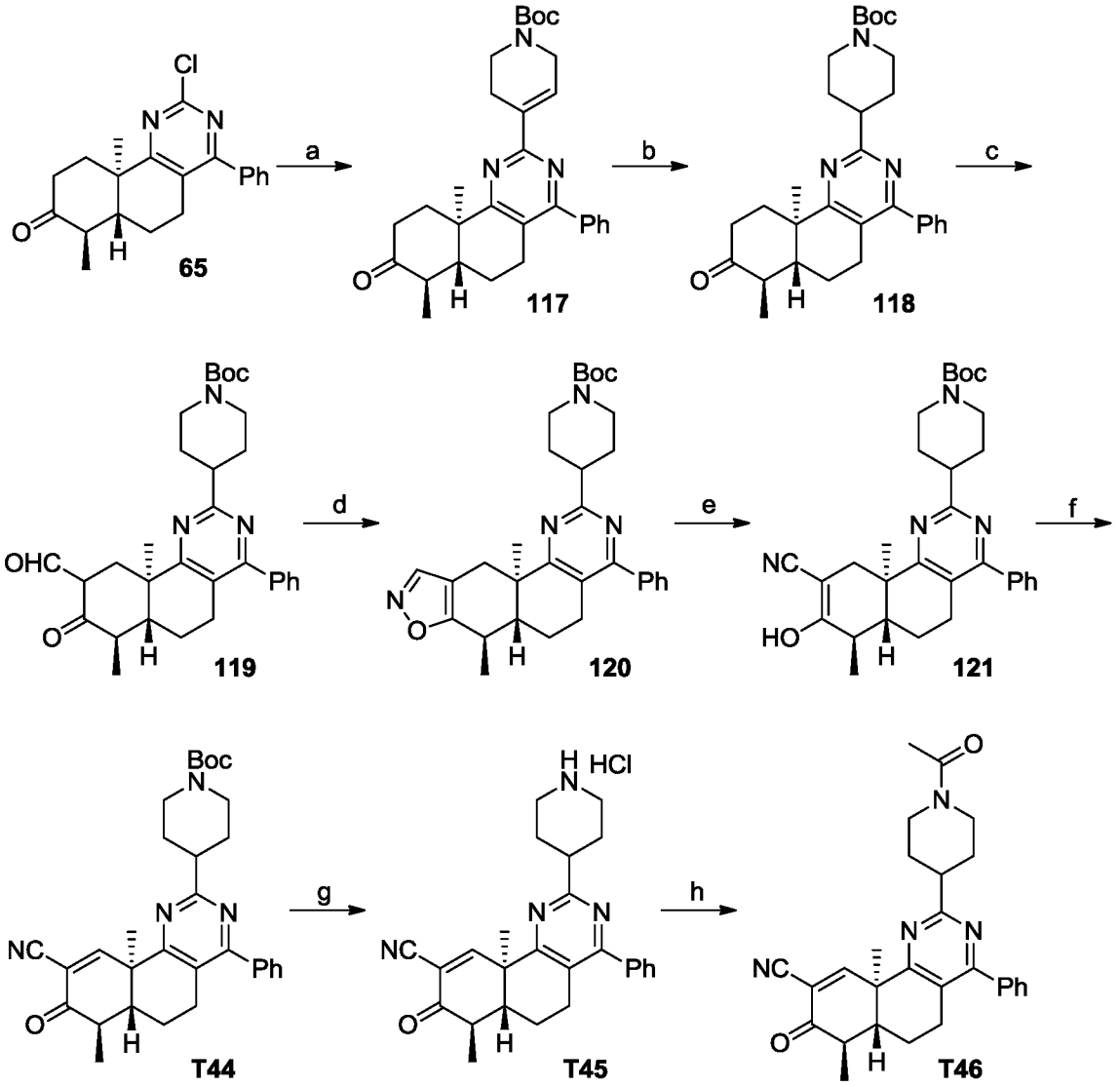
Реагенти й умови: a) 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-діоксан, 90 °C; b) H_2, 10% Pd/C, ТГФ, к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 °C; f) NaOMe, MeOH, ТГФ, к. т.; g) i) Br_2, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C; ii) піридин, 50 °C.

Схема 23.



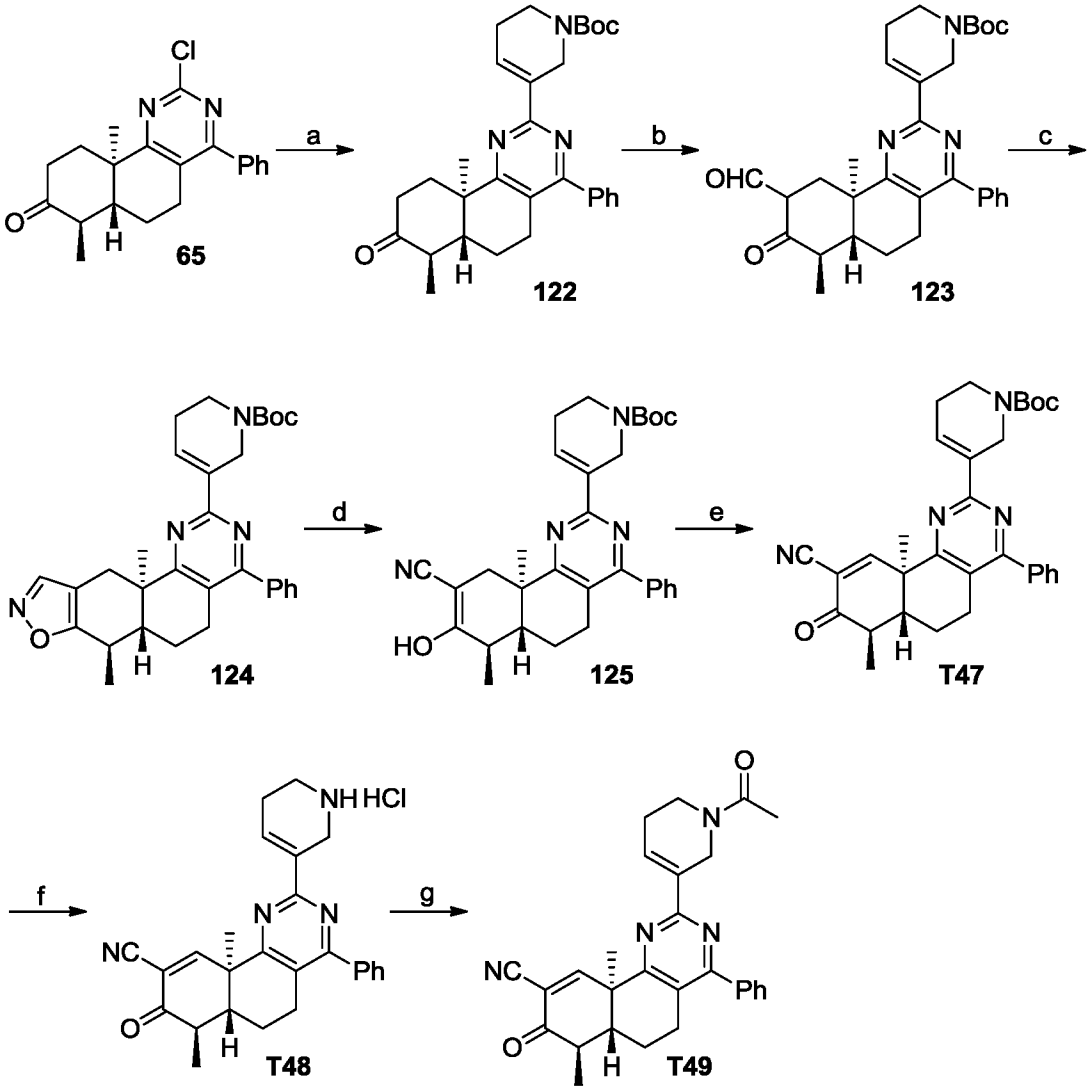
Реагенти й умови: a) 2-метилпіридин-4-боронова кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-діоксан, ДМФ, 90 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 24.



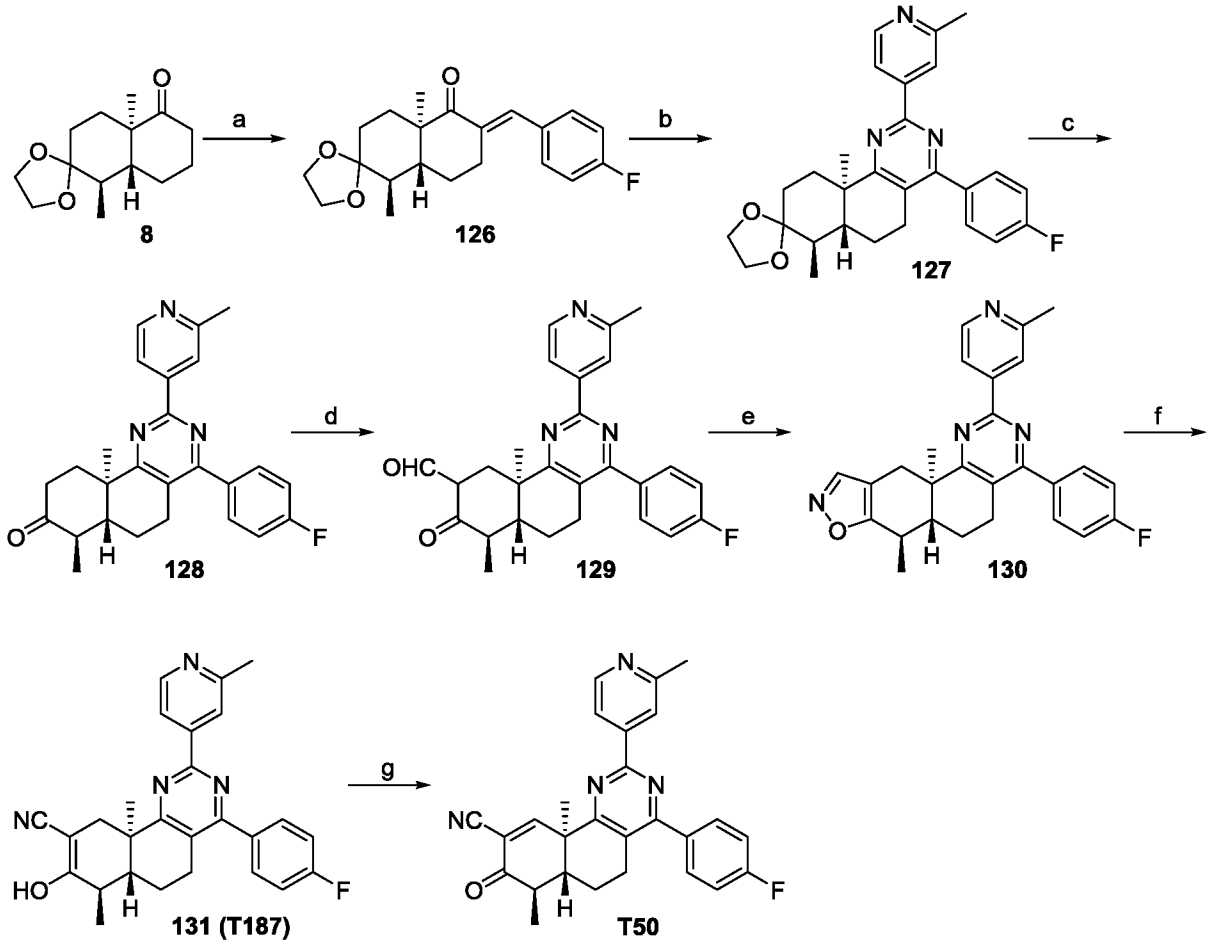
Реагенти й умови: a) пінаколовий естер N-Boc-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, 90 °C; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; e) NaOMe, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C; g) HCl, 1,4-діоксан, CH_2Cl_2, к. т.; h) NaOAc, Ac_2O, к. т.

Схема 25.



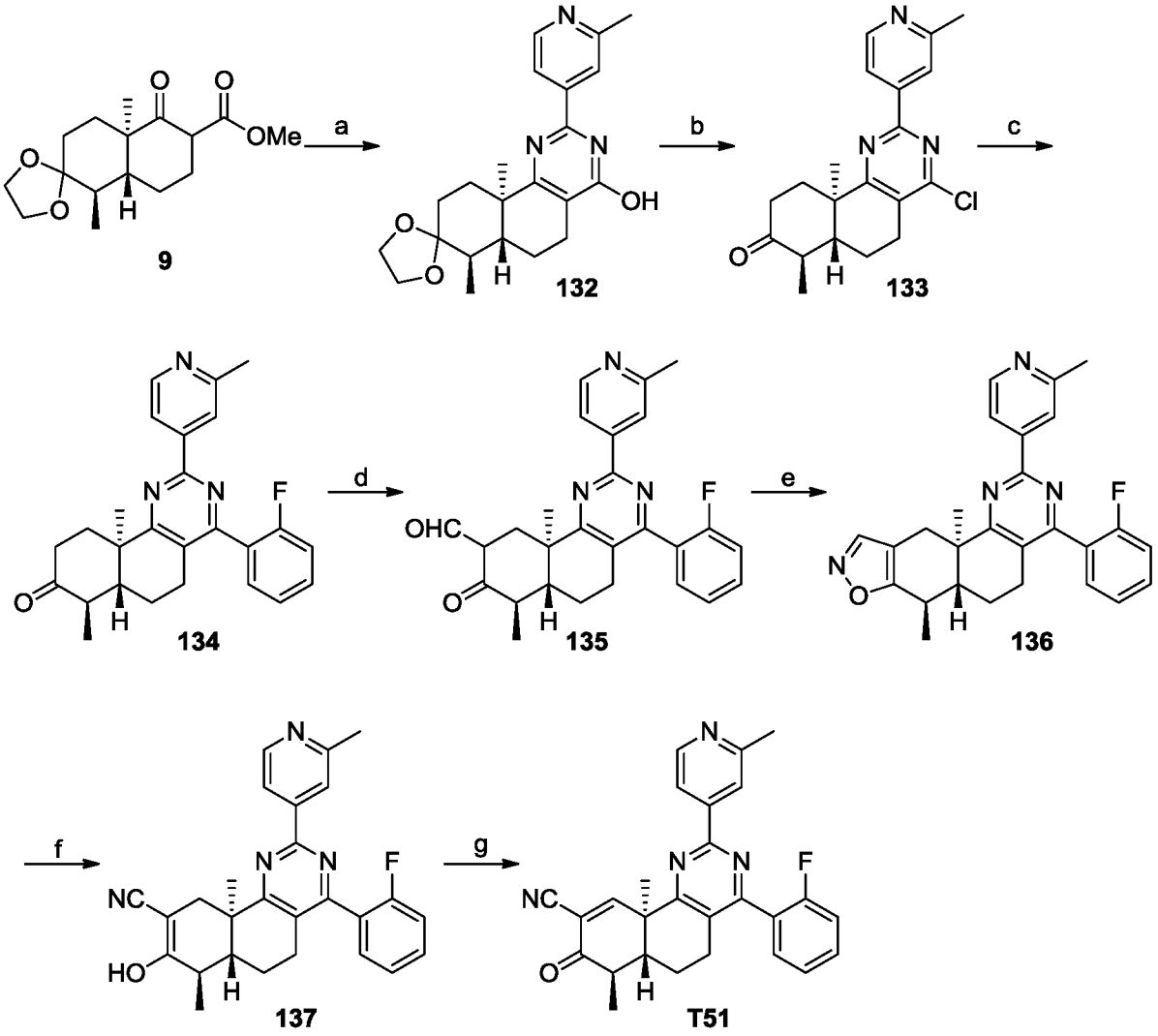
Реагенти й умови: a) трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, 90 °C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; d) NaOMe, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C; f) HCl, 1,4-діоксан, CH_2Cl_2, к. т.; g) NaOAc, Ac_2O, к. т.

Схема 26.



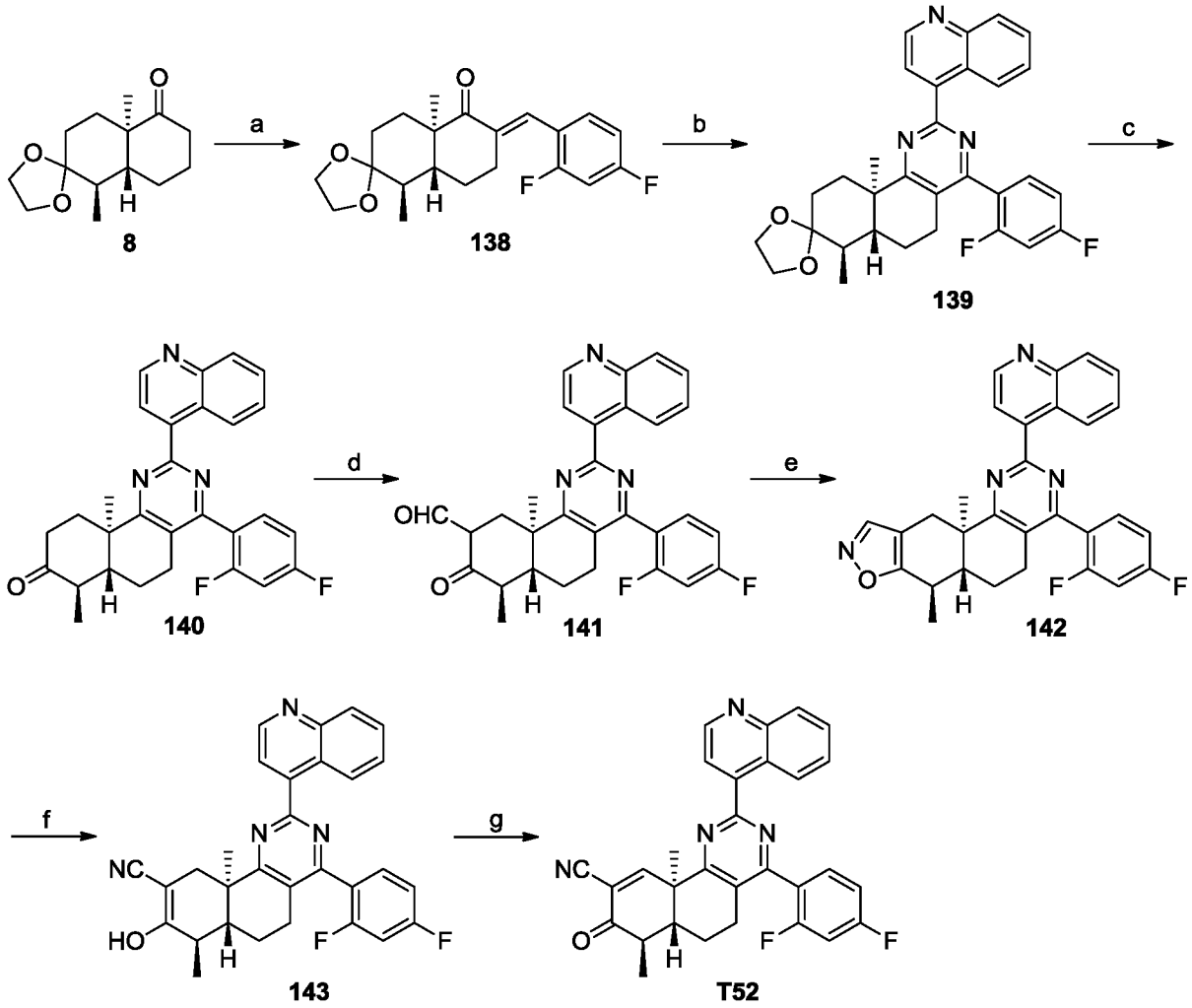
Реагенти й умови: a) 4-фторбензальдегід, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 °C-к. т.; b) i) 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 27.



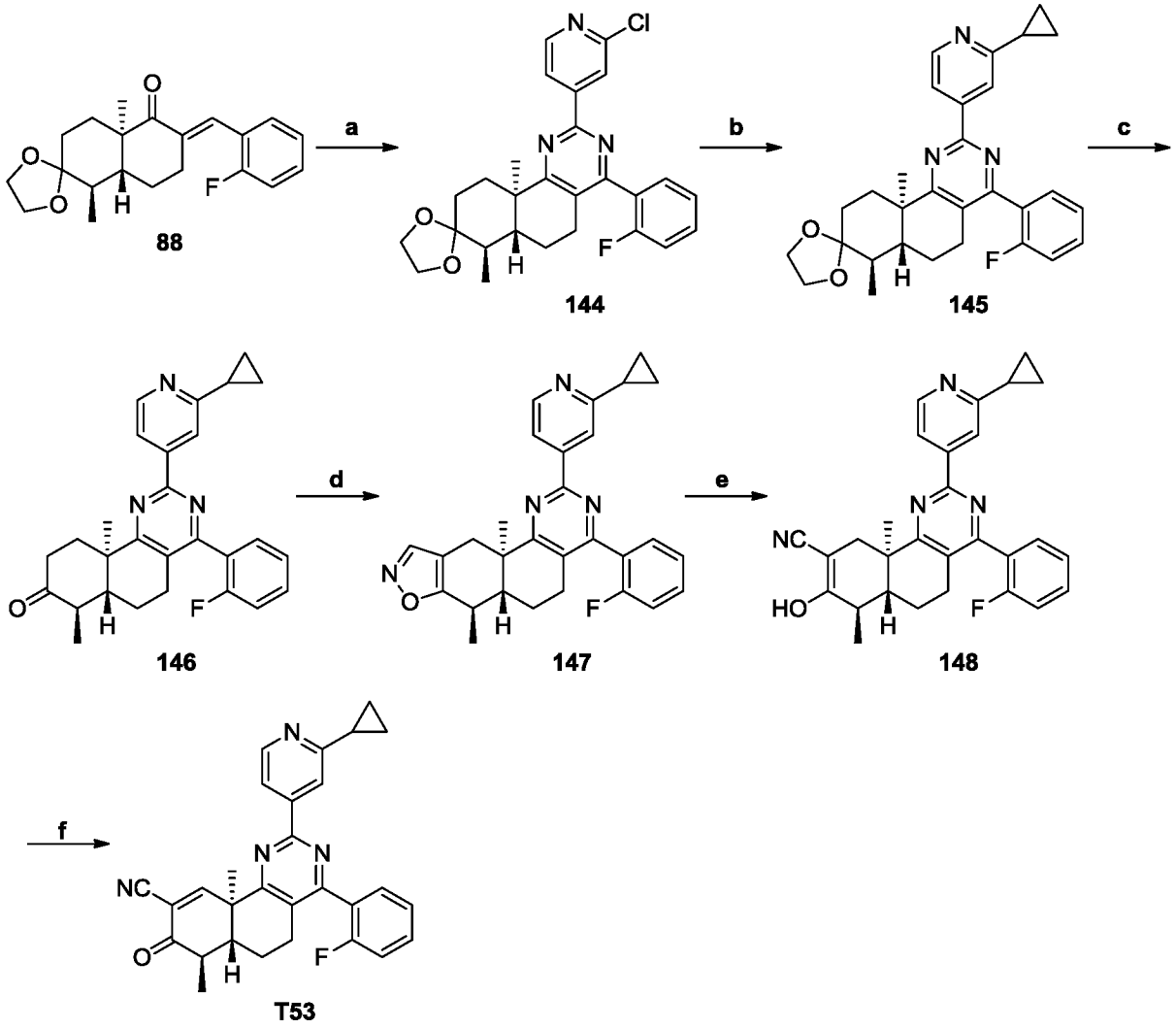
Реагенти й умови: a) 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т.; b) i) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; ii) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) 2-F-$PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) NaOMe, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 28.



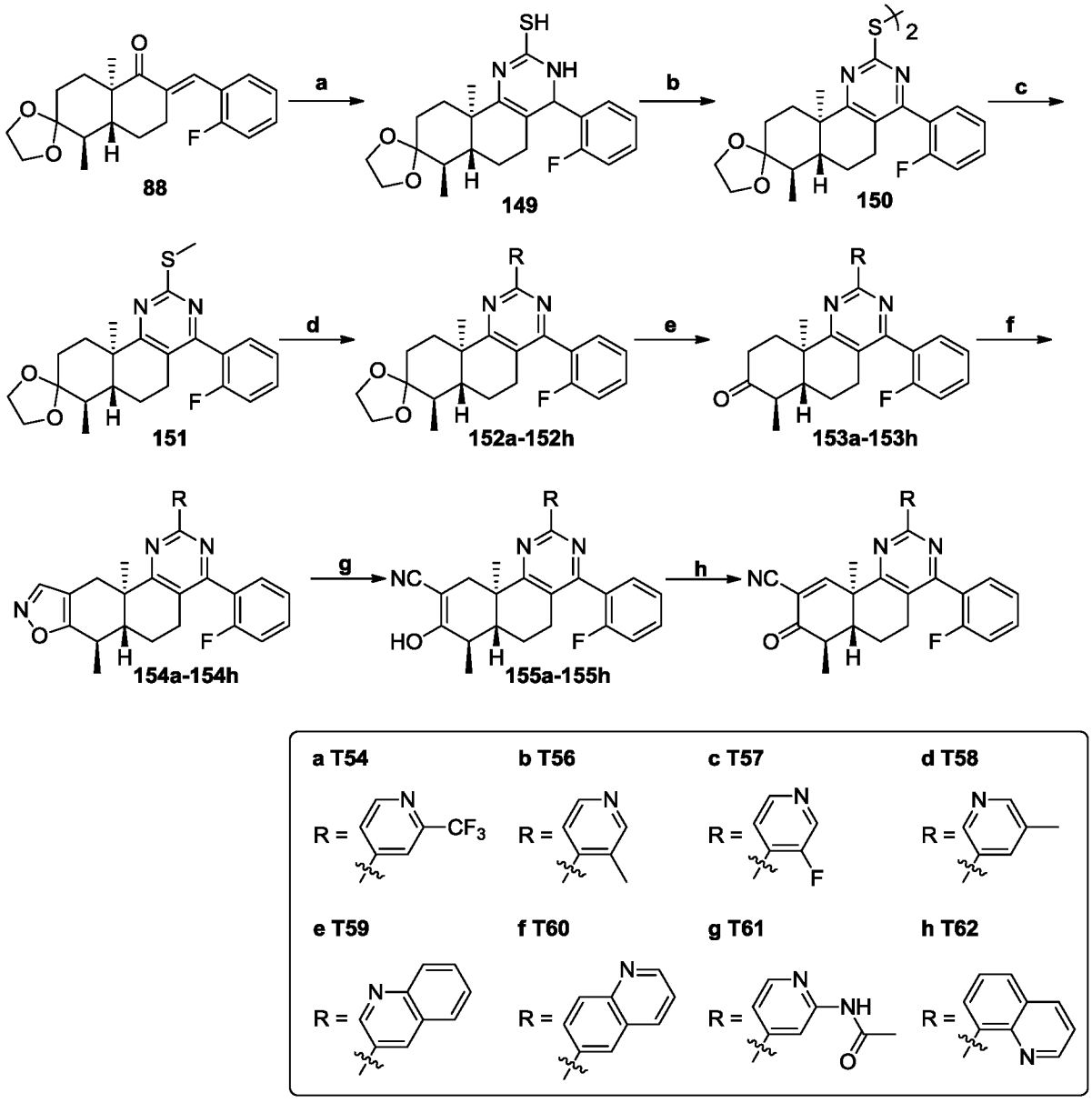
Реагенти й умови: a) 2,4-дифторбензальдегід, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 °C-к. т.; b) i) 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 29.



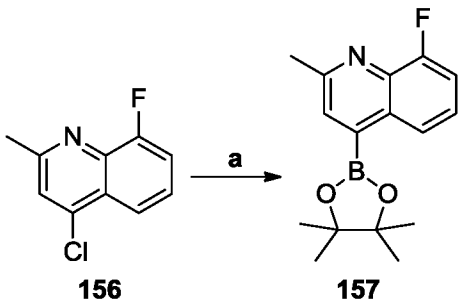
Реагенти й умови: a) i) 2-хлорпіридин-4-карбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, мікрохвильовий випромінювач, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) циклопропілборонова кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфін, толуол, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 130 °C; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 30.

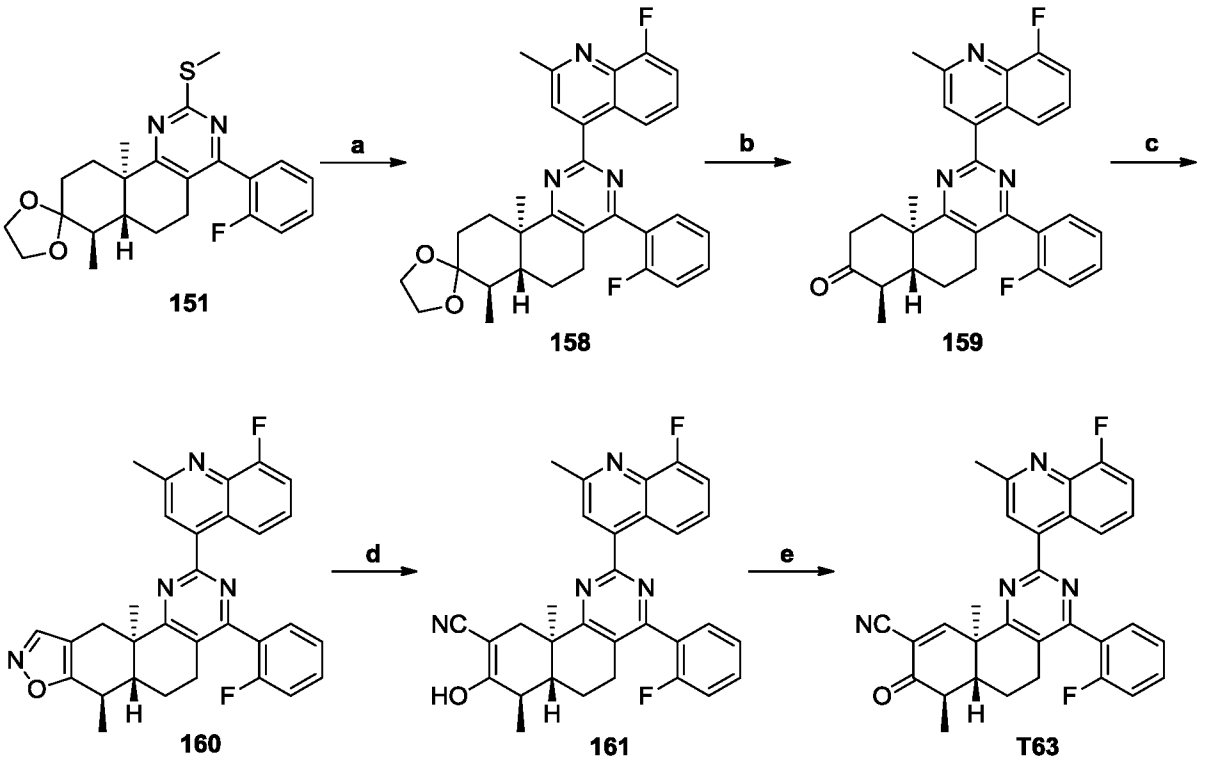


Реагенти й умови: a) тіосечовина, t-BuOK, EtOH, мікрохвильовий випромінювач, 120 °C; b) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; c) $NaBH_4$, MeI, EtOH, ТГФ, 0 °C-к. т.; d) боронова кислота або естер боронової кислоти, тіофен-2-карбоксилат міді (I), $Pd(PPh_3)_4$, ТГФ, 100 °C; e) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; g) NaOMe, MeOH, к. т. або 55 °C; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

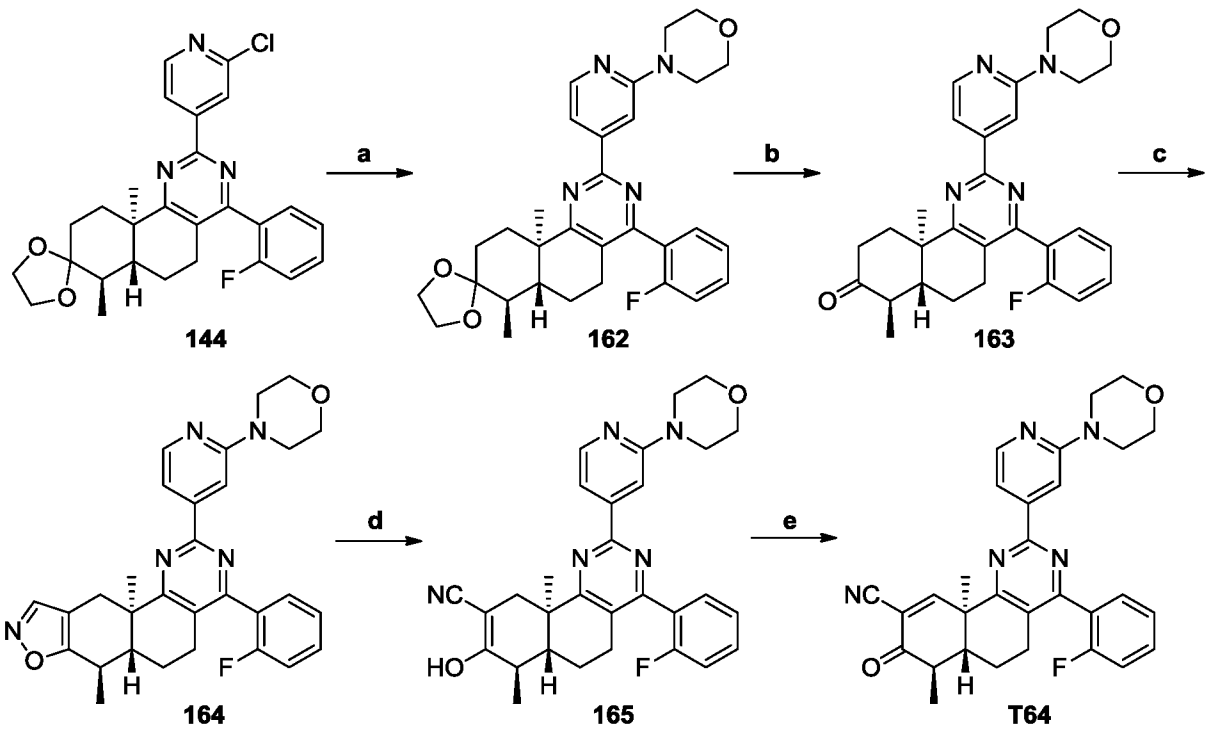
Схема 31.



Реагенти й умови: a) біс(пінаколято)дибор, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, 125 °C.
Схема 32.

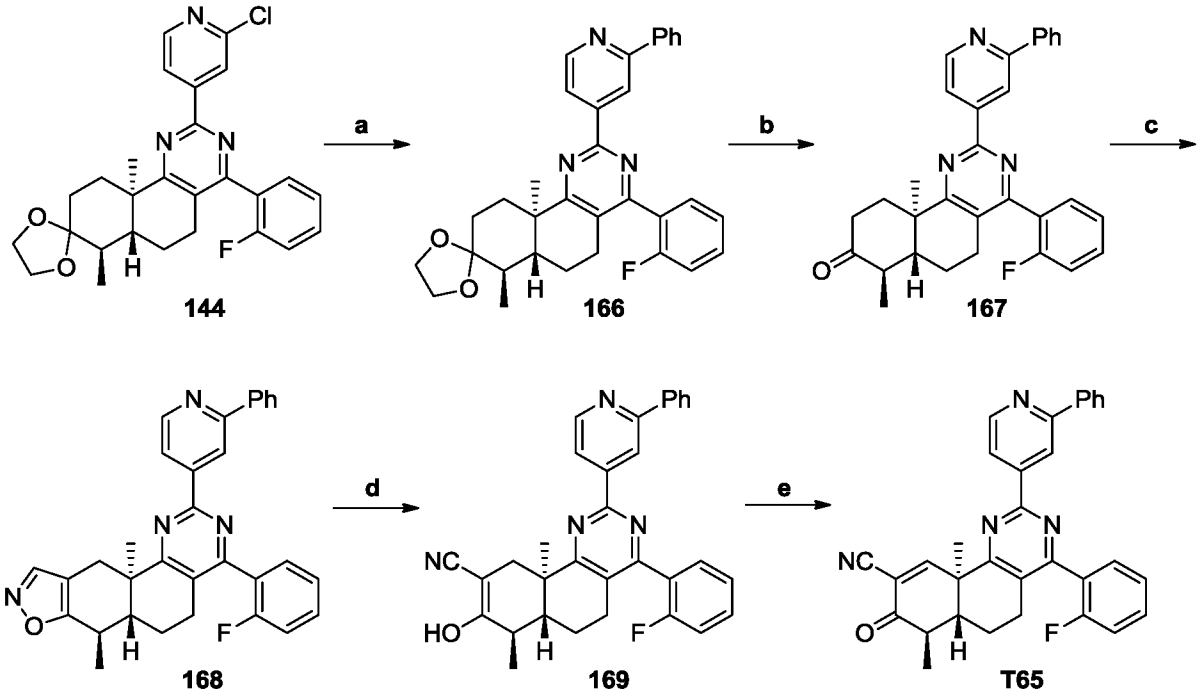


Реагенти й умови: a) 157, міді(I) тіофен-2-карбоксилат, $Pd(PPh_3)_4$, ТГФ, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, 85 °C.
Схема 33.



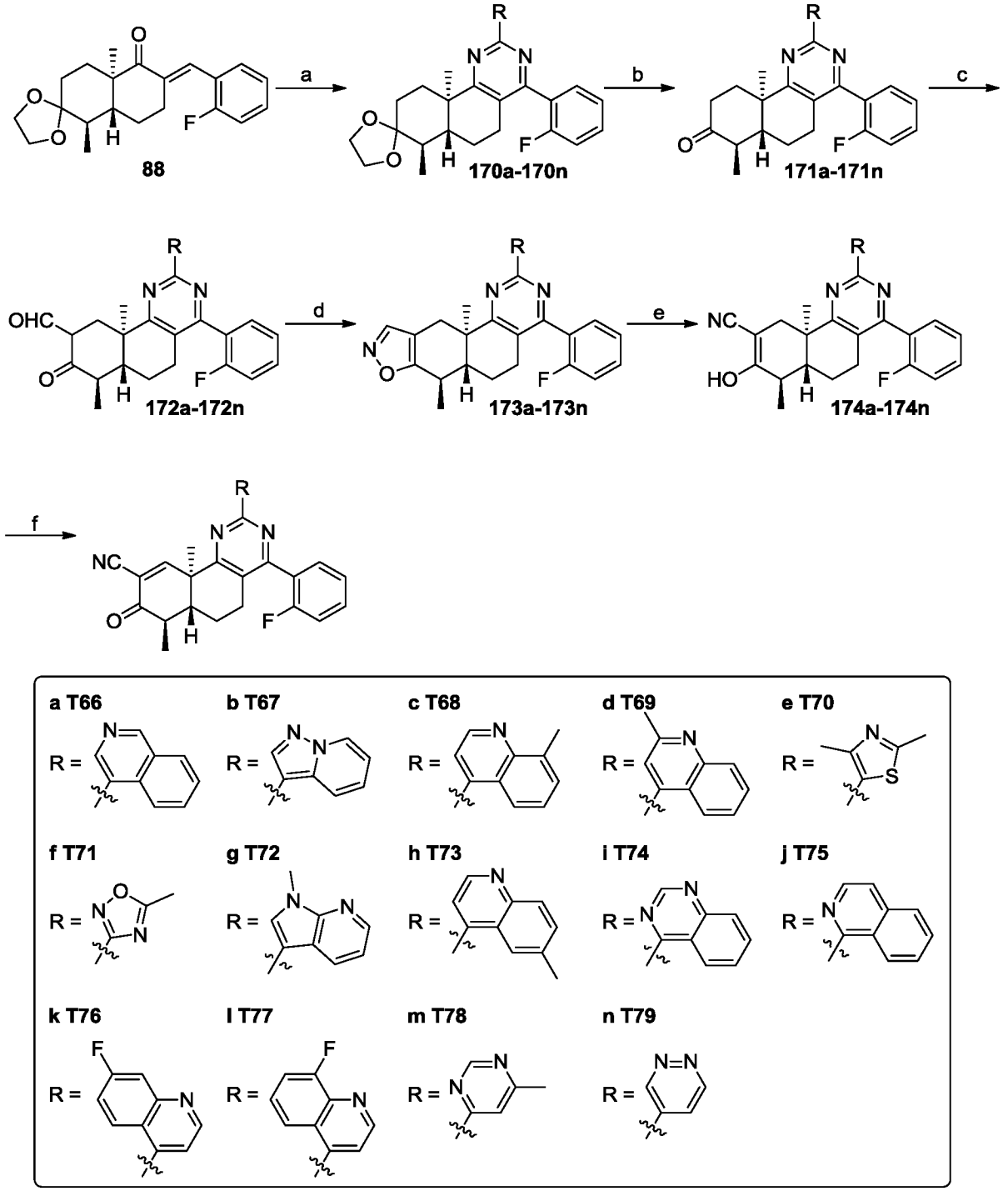
Реагенти й умови: a) морфолін, t-BuONa, Xphos, $Pd_2(dba)_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 34.



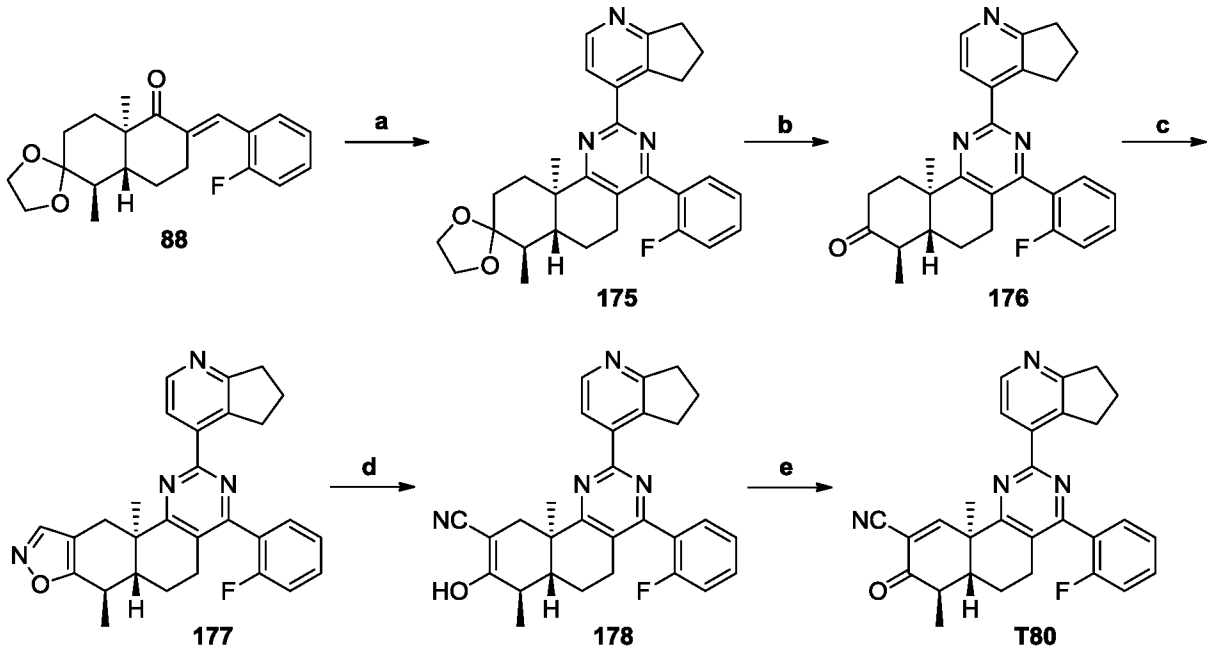
Реагенти й умови: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, толуол, EtOH, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 35.



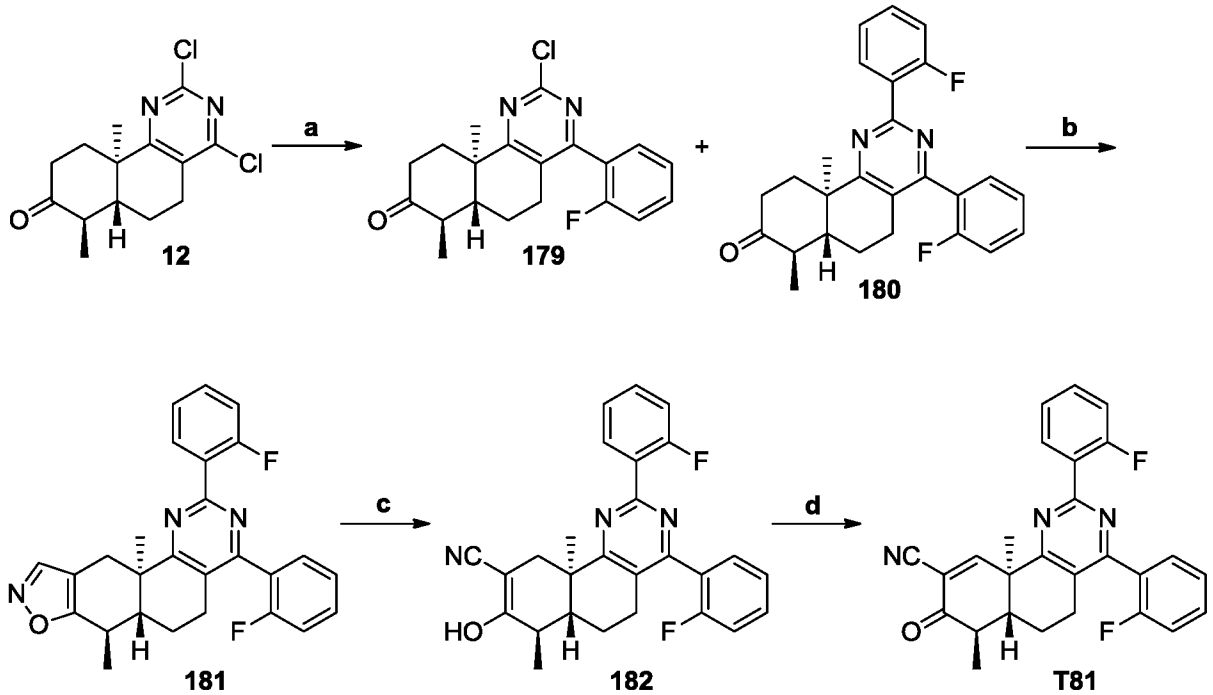
Реагенти й умови: a) i) амідину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, нагрівання; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 36.



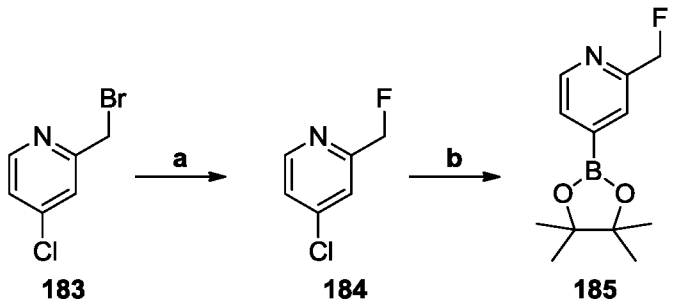
Реагенти й умови: a) i) 6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-карбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, мікрохвильовий випромінювач, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 37.



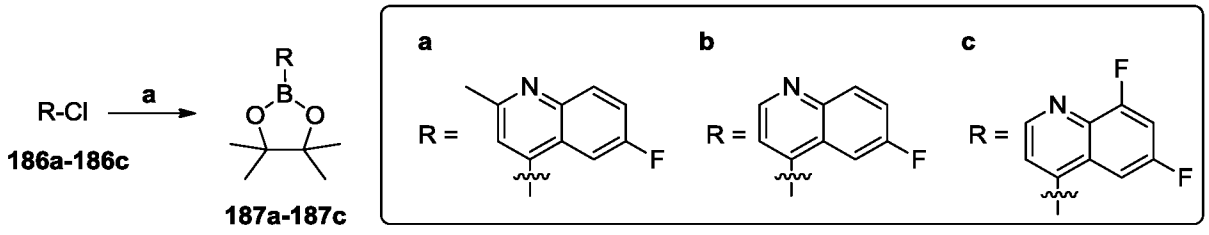
Реагенти й умови: a) 2-F-$PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, H_2O, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 38.



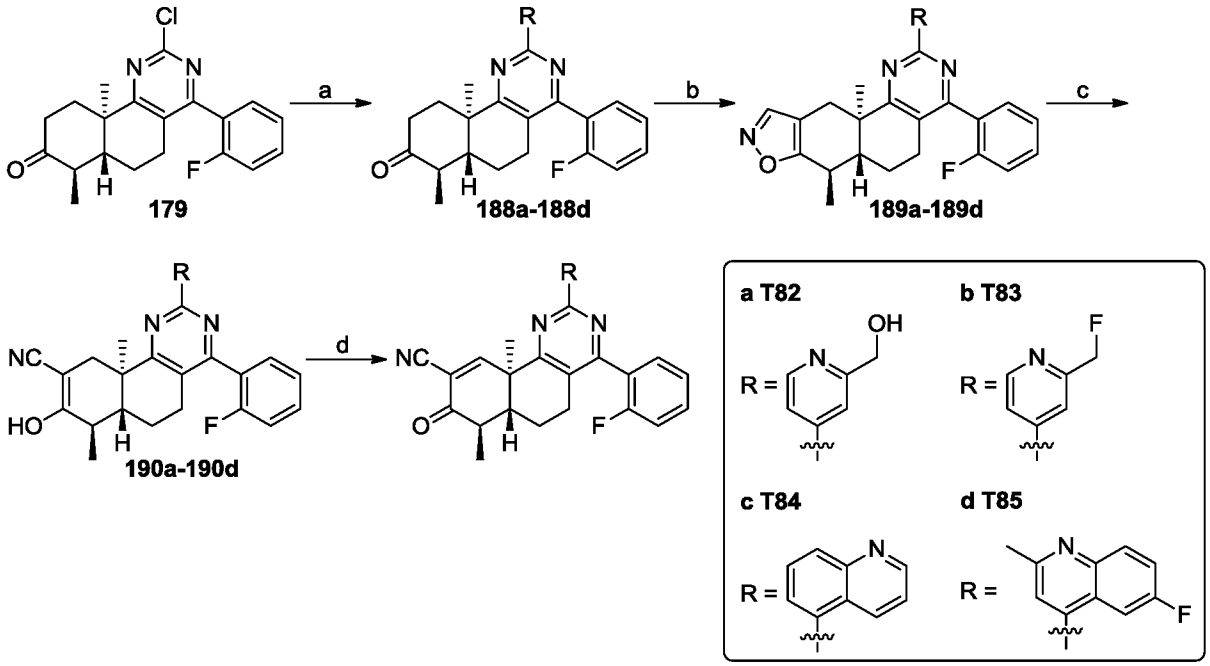
Реагенти й умови: a) TBAF·3H_2O, MeCN, к. т.; b) біс(пінаколято)дибор, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-діоксан, 130 °C.

Схема 39.



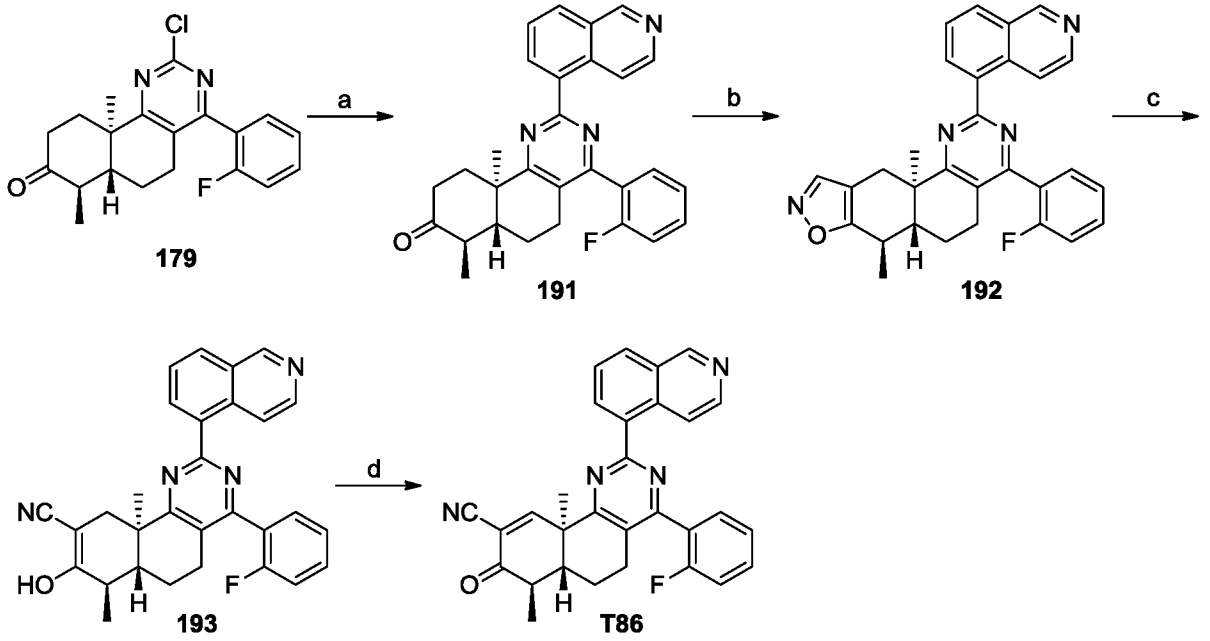
Реагенти й умови: a) біс(пінаколято)дибор, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-діоксан, 125 °C.

Схема 40.



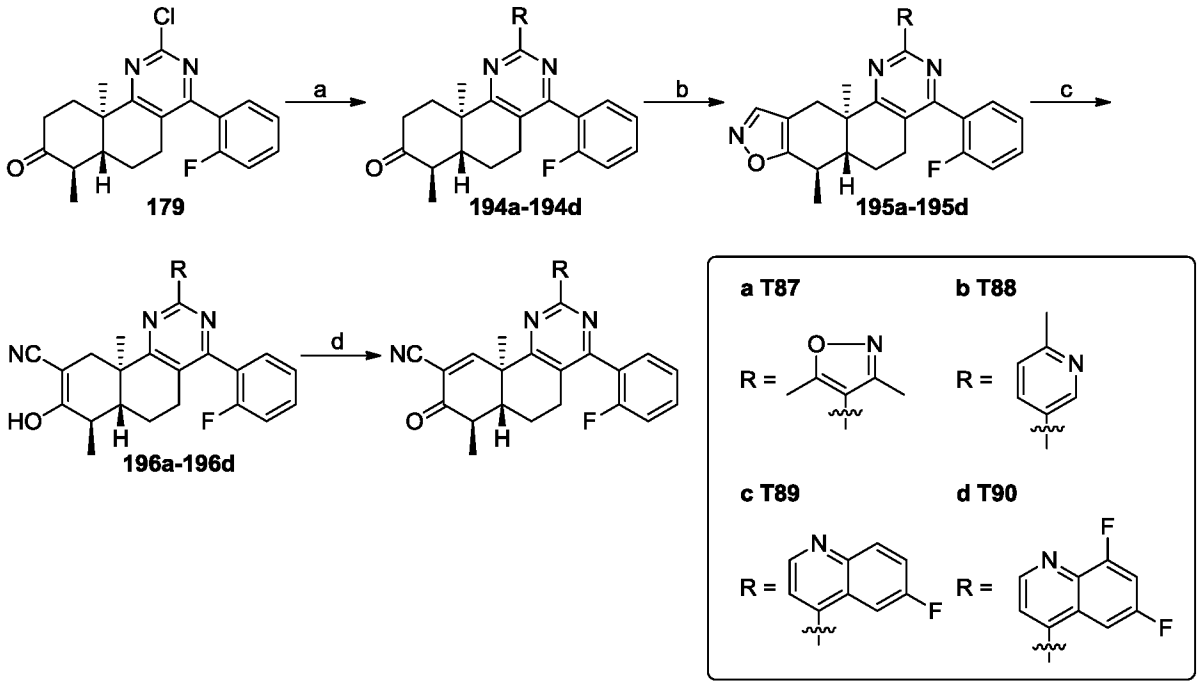
Реагенти й умови: a) боронова кислота або естер боронової кислоти, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-діоксан, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, нагрівання; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, NH_2OH·HCl, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 41.



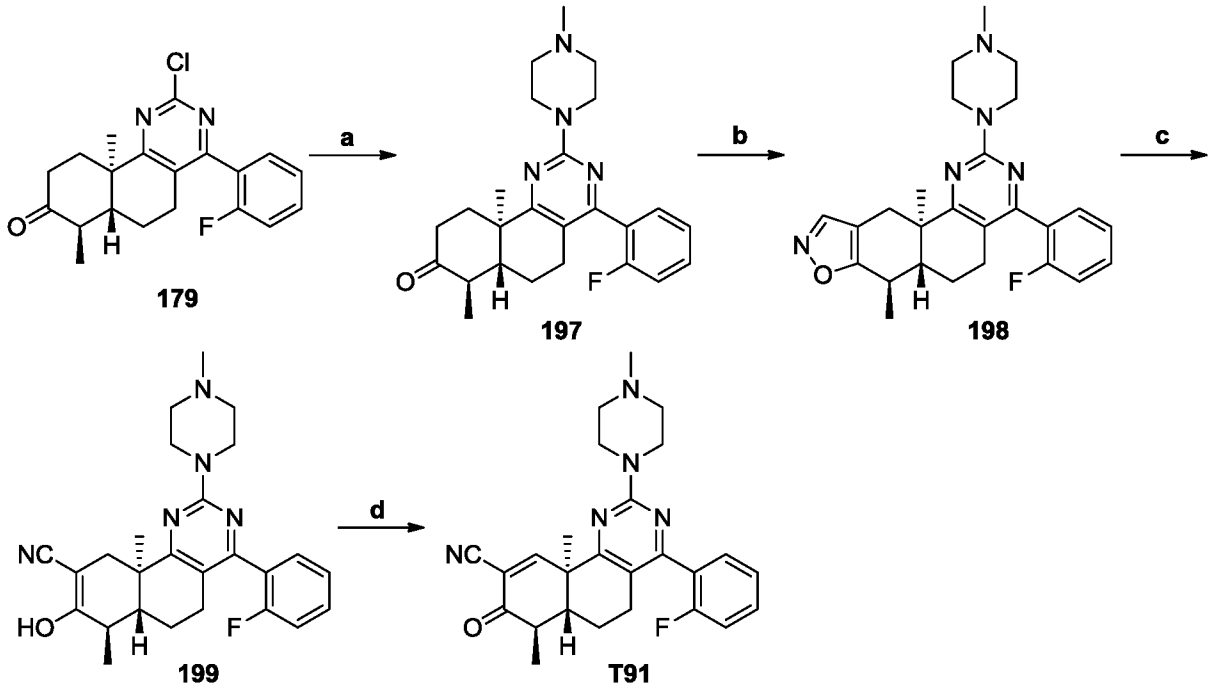
Реагенти й умови: a) ізохінолін-5-боронова кислота, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 110 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 42.



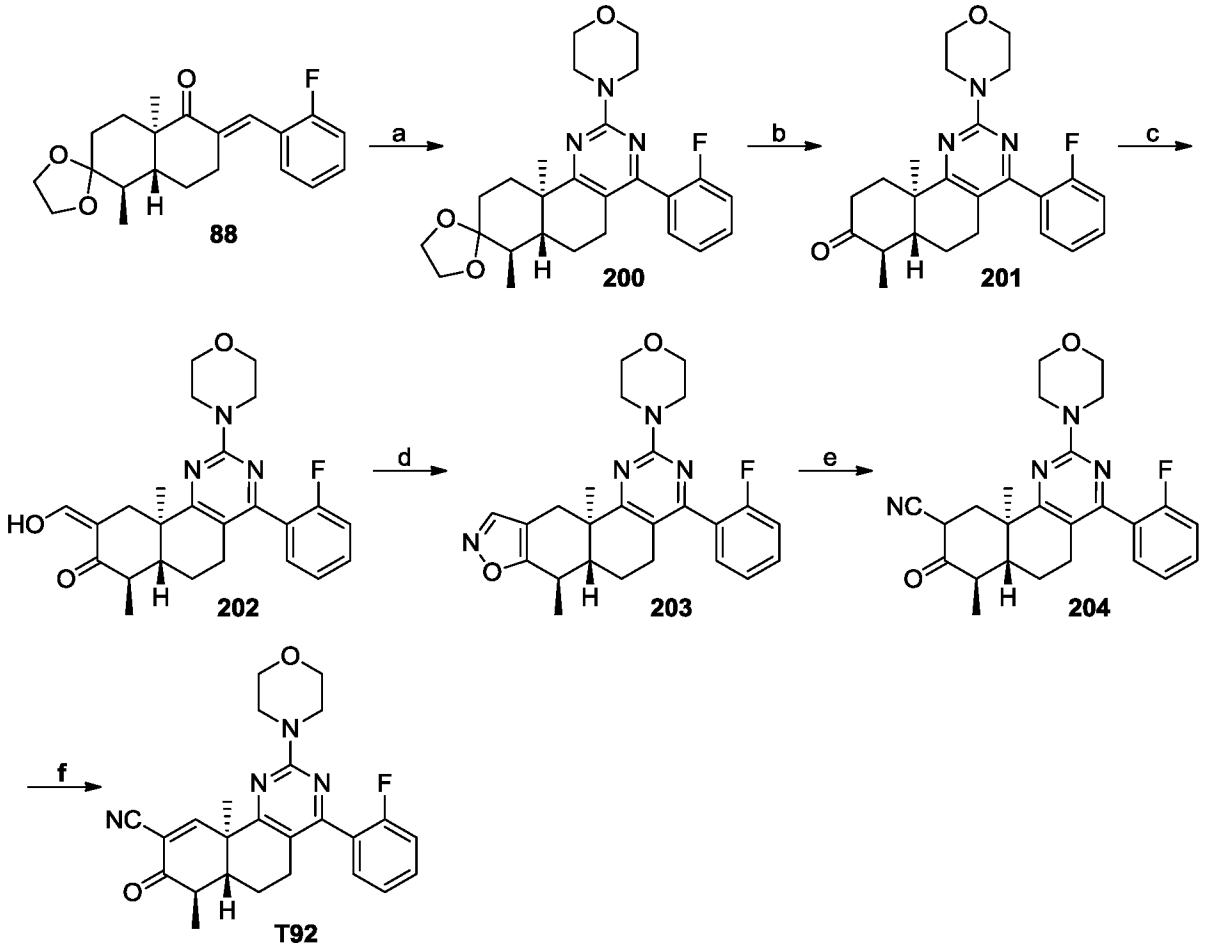
Реагенти й умови: a) боронова кислота або естер боронової кислоти, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-діоксан, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 110 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 43.



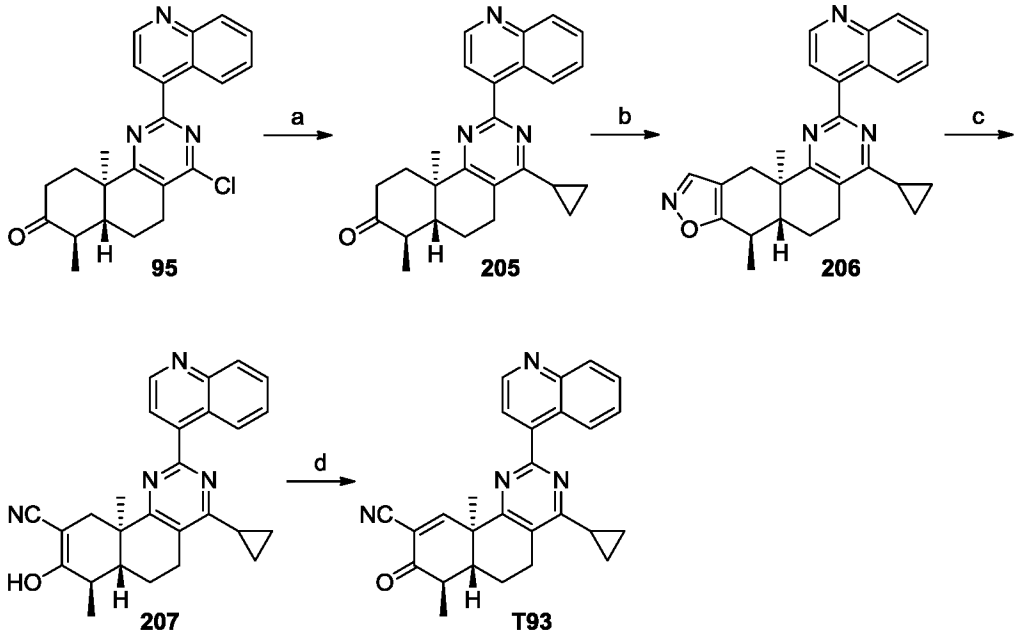
Реагенти й умови: a) 1-метилпіперазин, NMP, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 44.



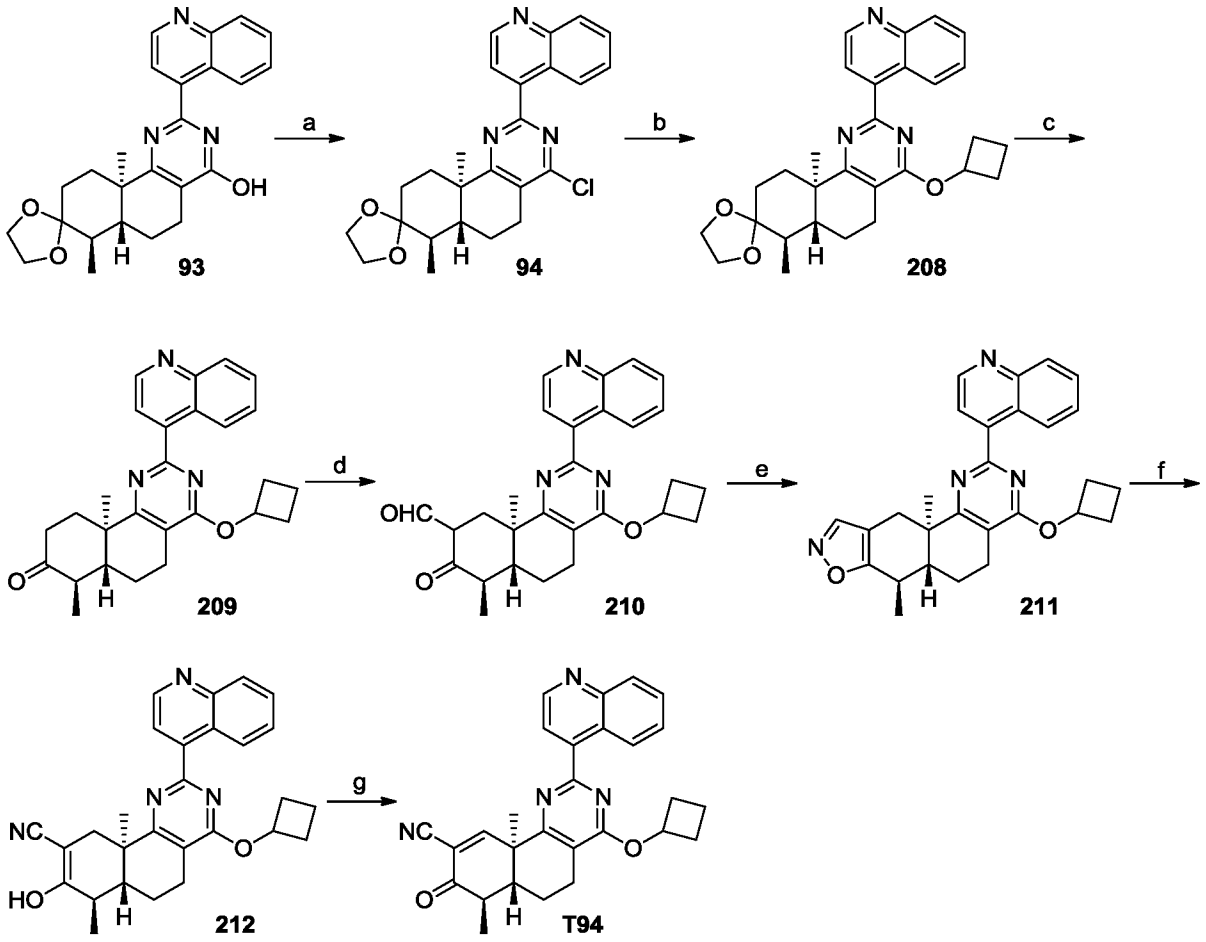
Реагенти й умови: a) i) N-амідиноморфоліну гідробромід, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C-к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 45.



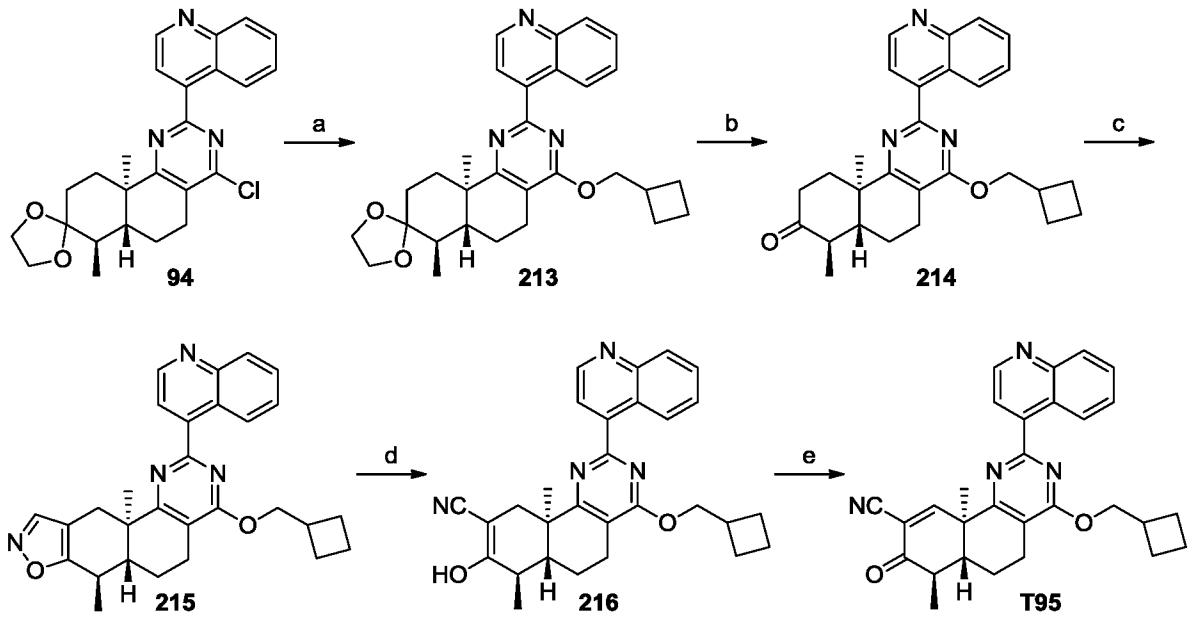
Реагенти й умови: a) циклопропілборонова кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфін, толуол, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 130 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 46.



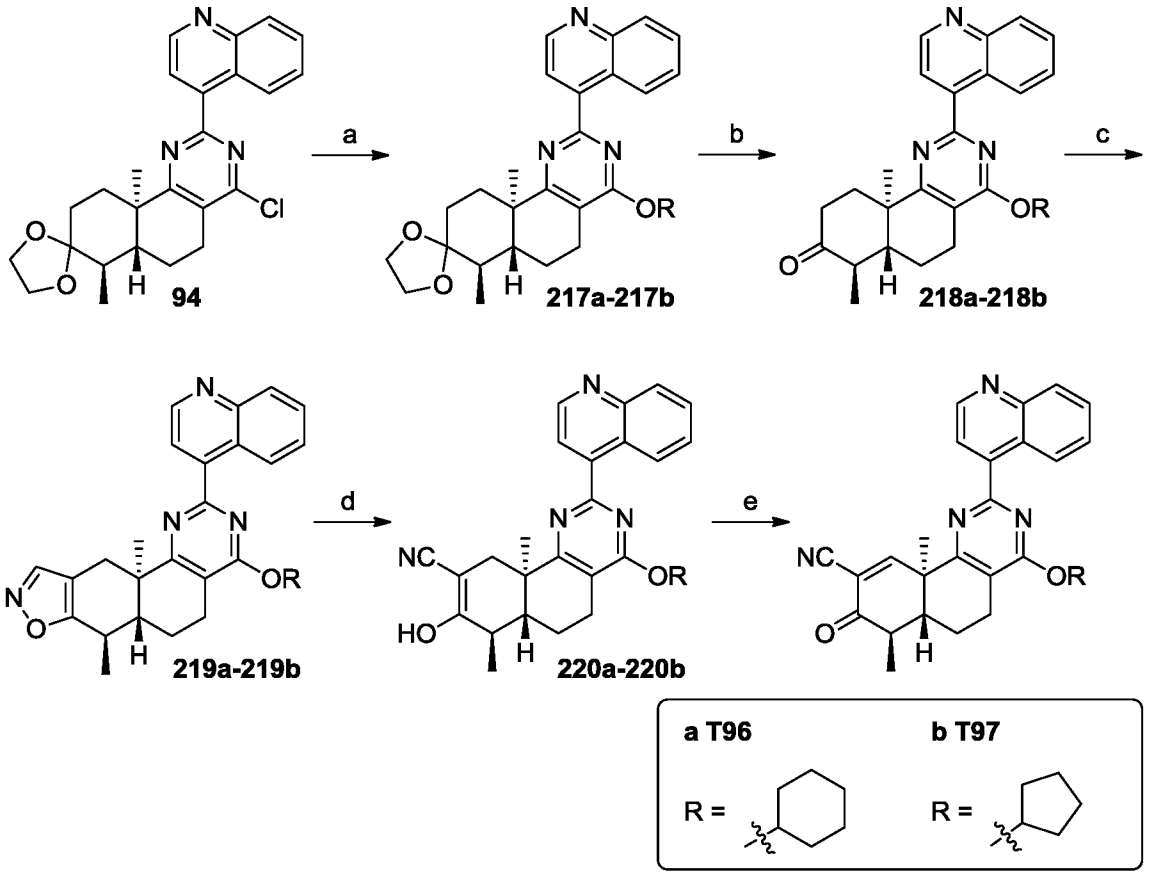
Реагенти й умови: a) i) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; ii) етиленгліколь, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, зворотній холодильник, $-H_2O$; b) циклобутанол, NaH, ТГФ, 60 °C; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 47.



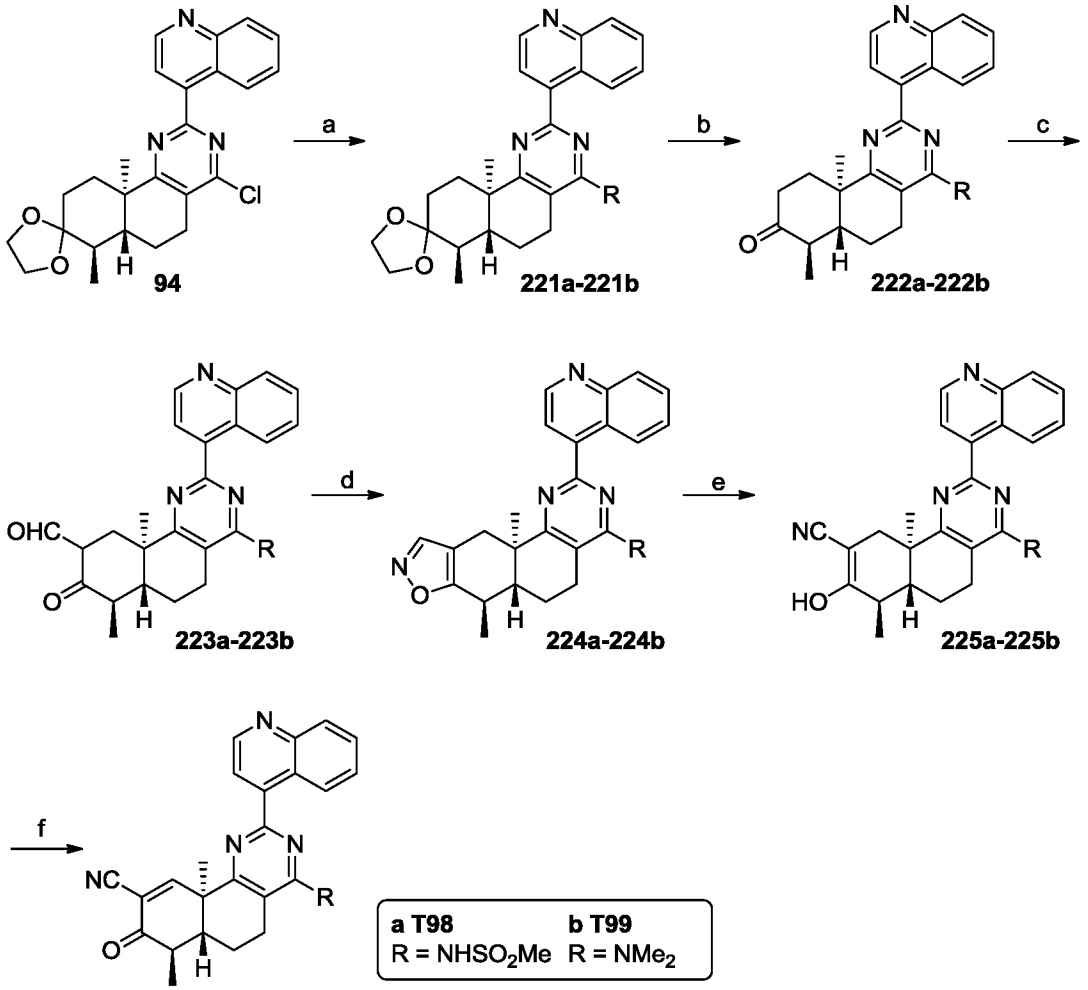
Реагенти й умови: a) циклобутанметанол, NaH, ТГФ, к. т. до 50 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 48.



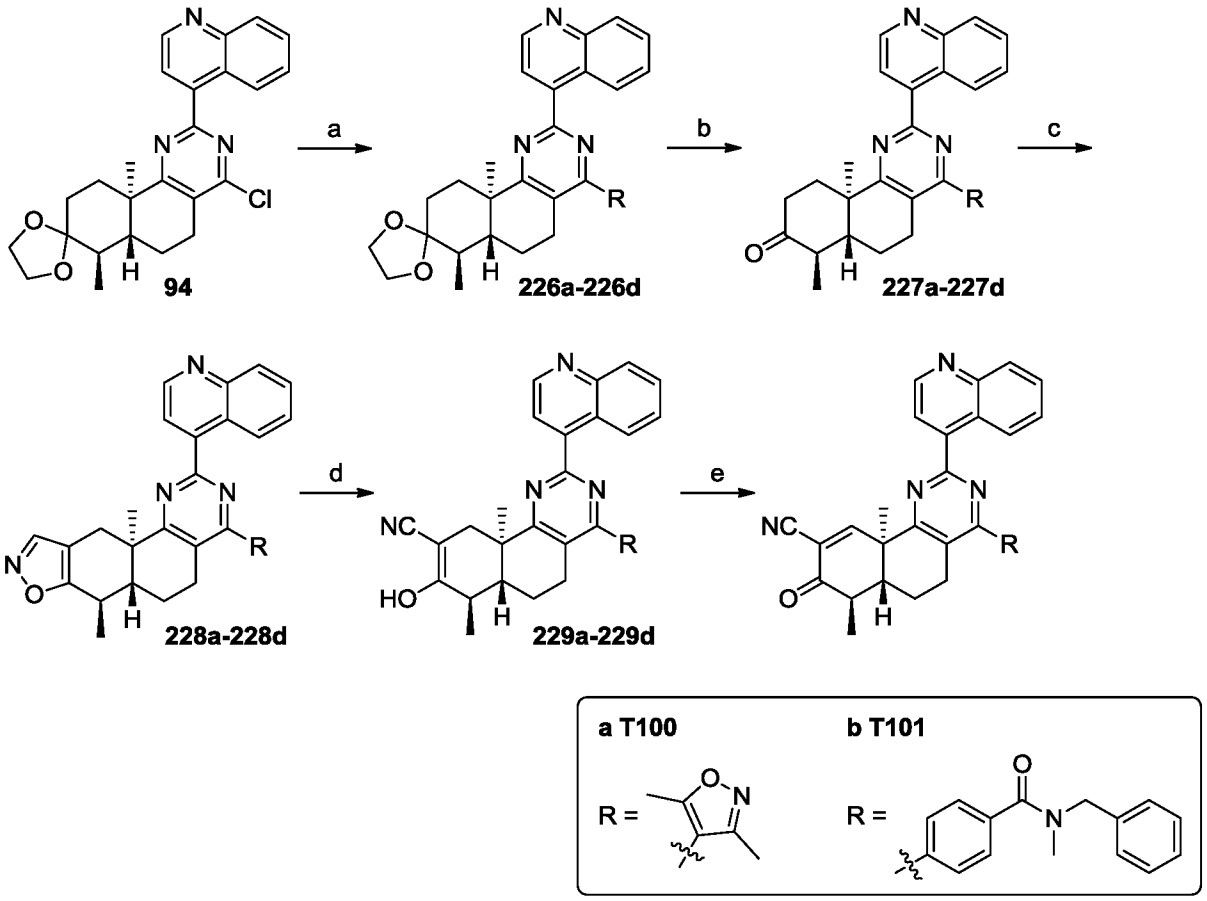
Реагенти й умови: a) ROH, NaH, ТГФ, к. т. до 50 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 49.



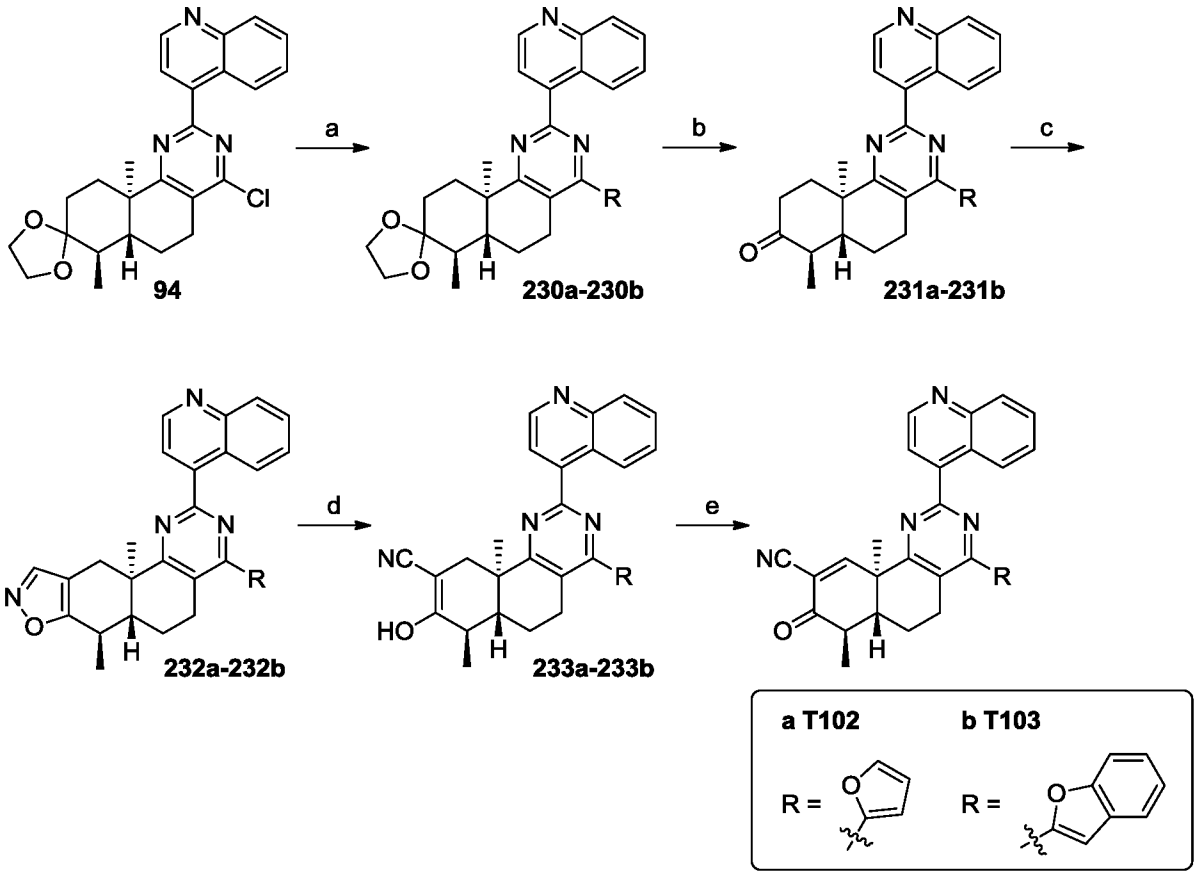
Реагенти й умови: a) $MeSO_2NH_2$, NaH, ДМФ, 80 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, AcOH, 50 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 50.



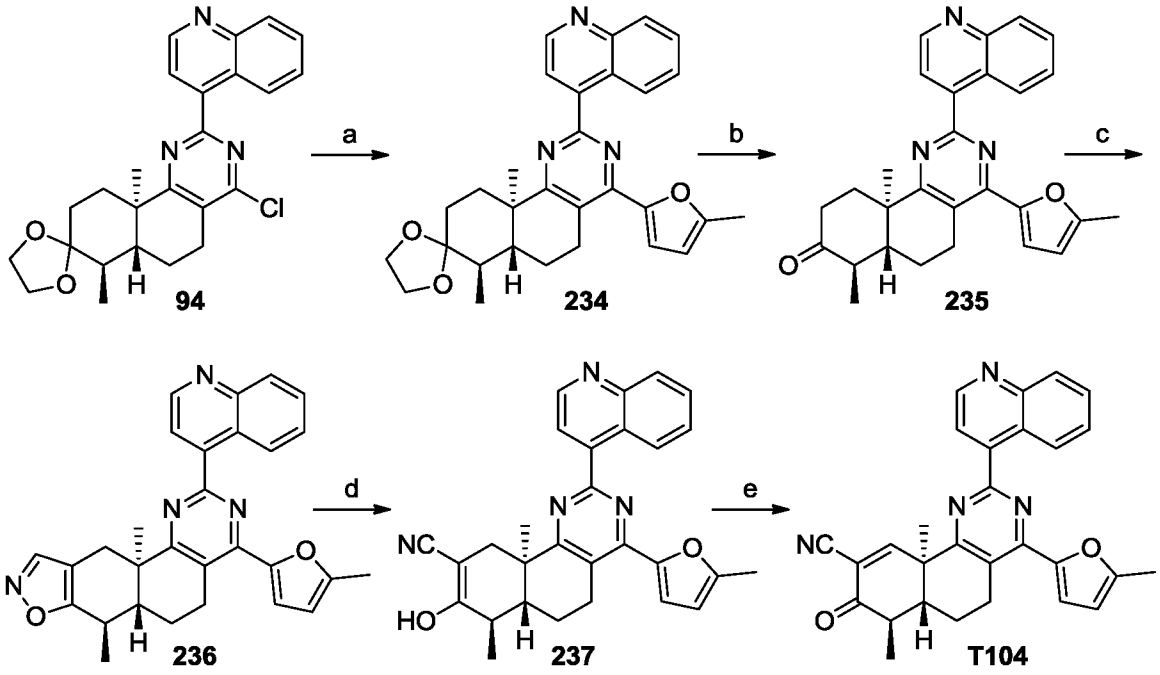
Реагенти й умови: a) боронова кислота або естер боронової кислоти, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-діоксан, H_2O, 110 °C, мікрохвильовий випромінювач; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 51.



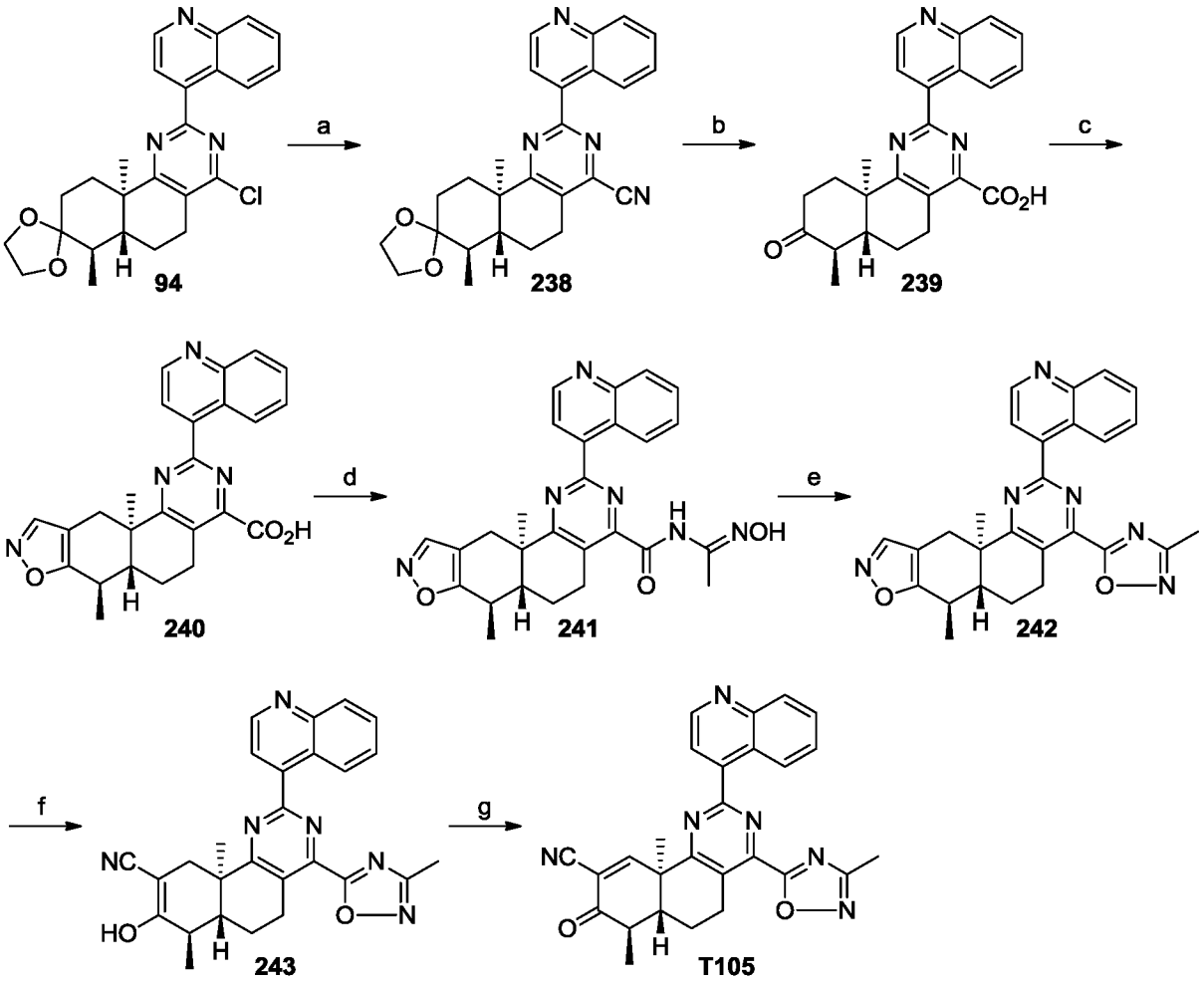
Реагенти й умови: a) боронова кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-діоксан, H_2O, 110 °C, мікрохвильовий випромінювач; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 52.



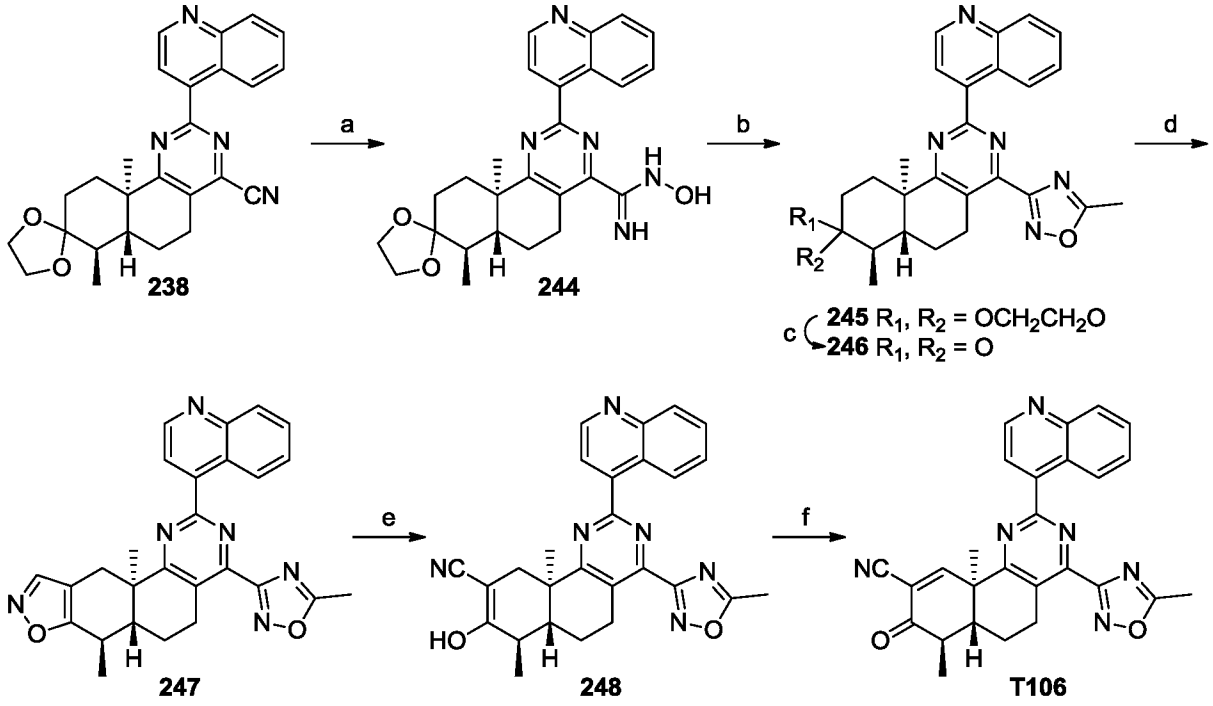
Реагенти й умови: a) пінаколовий естер 5-метил-2-фуранборонової кислоти, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 110 °C, мікрохвильовий випромінювач; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 53.



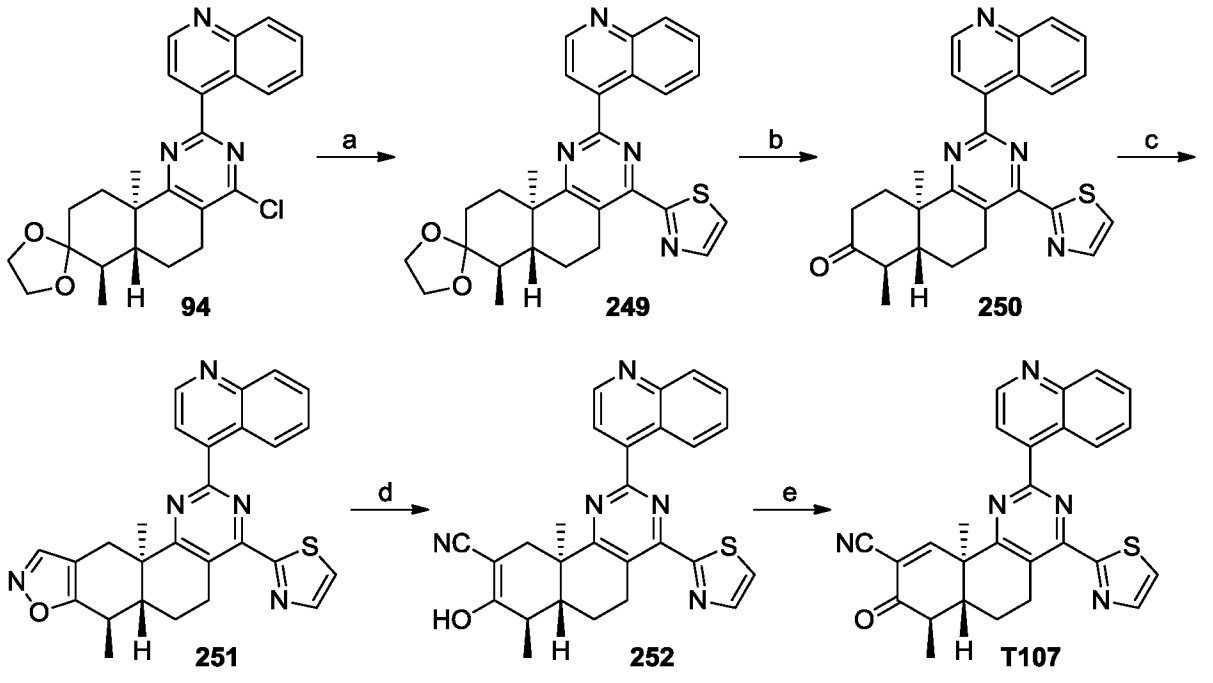
Реагенти й умови: a) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, ДМА, 120 °C; b) водн. H_2SO_4, 100 °C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) i) $(COCl)_2$, ДМФ, CH_2Cl_2, 0 °C-к. т.; ii) ацетамідоксим, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C-к. т.; e) толуол, зворотній холодильник, $-H_2O$; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 54.



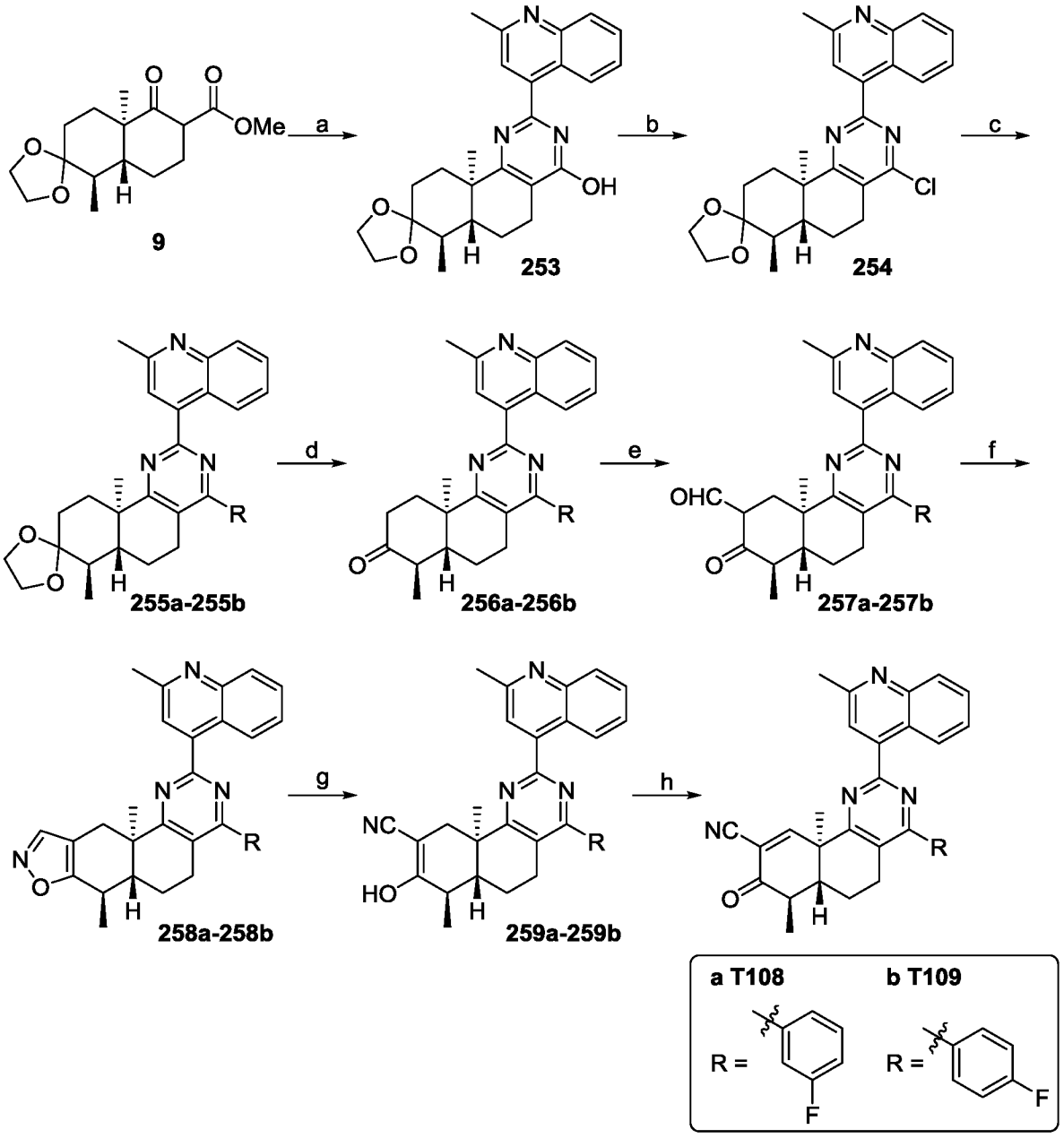
Реагенти й умови: a) $NH_2OH{\cdot}HCl$, $NaHCO_3$, EtOH, зворотній холодильник до к. т.; b) Ac_2O, AcOH, к. т. до 100 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH; f) DDQ, бензол, 85 °C.

Схема 55.



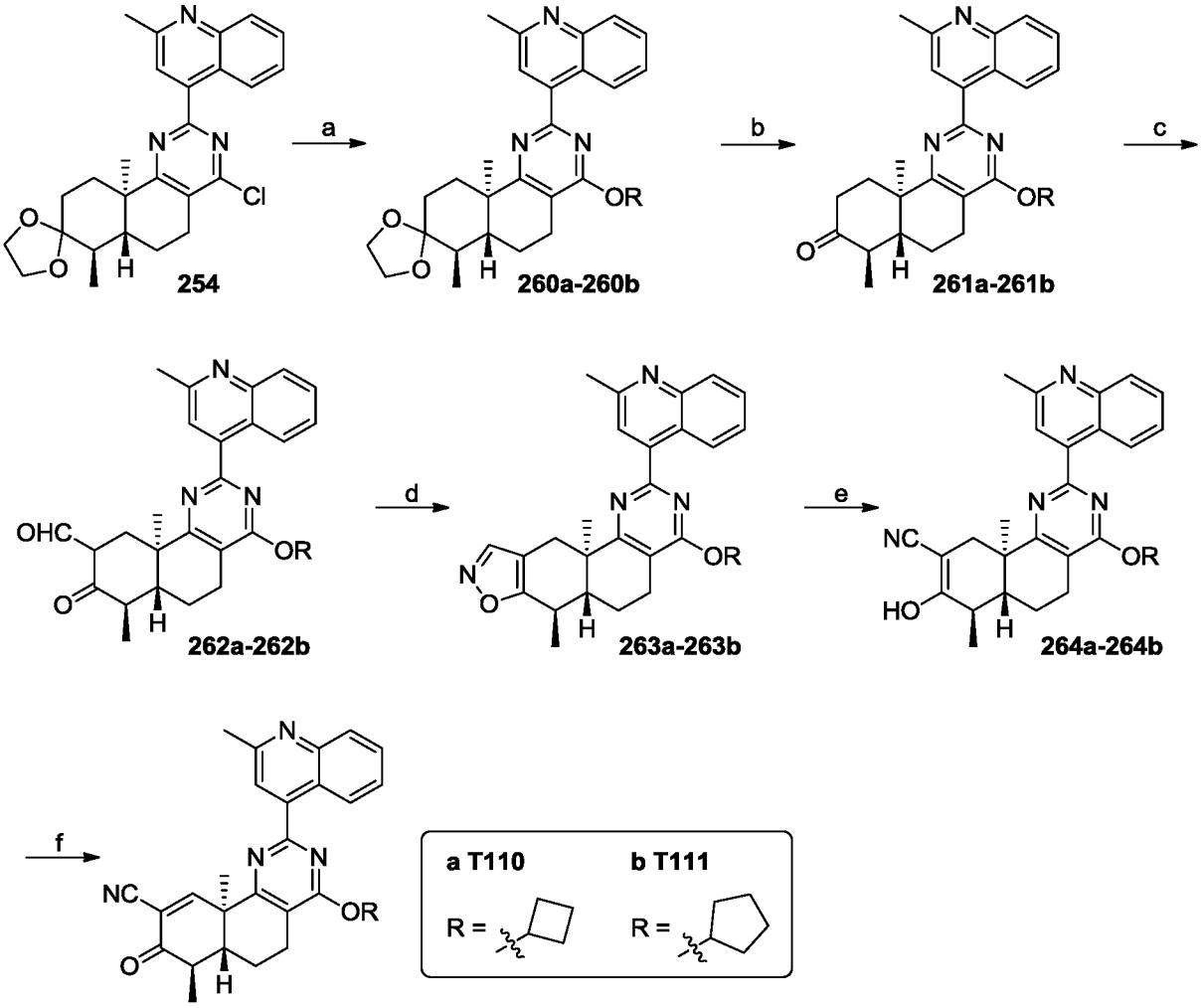
Реагенти й умови: a) 2-(три-n-бутилстанніл)тіазол, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, зворотній холодильник; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 56.



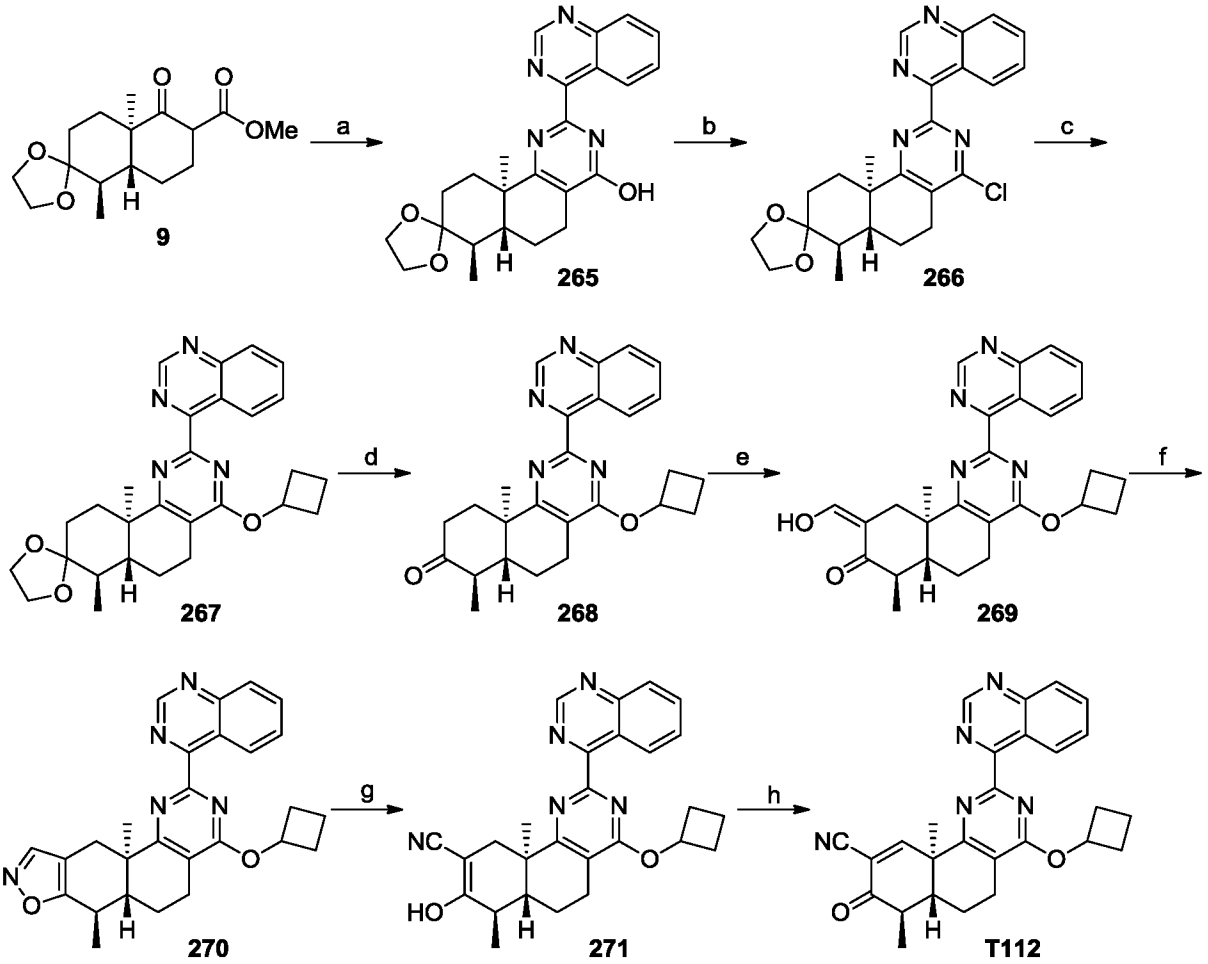
Реагенти й умови: a) 2-метил-4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; ii) етиленгліколь, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, зворотній холодильник, $-H_2O$; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, 90 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 °C-к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 57.



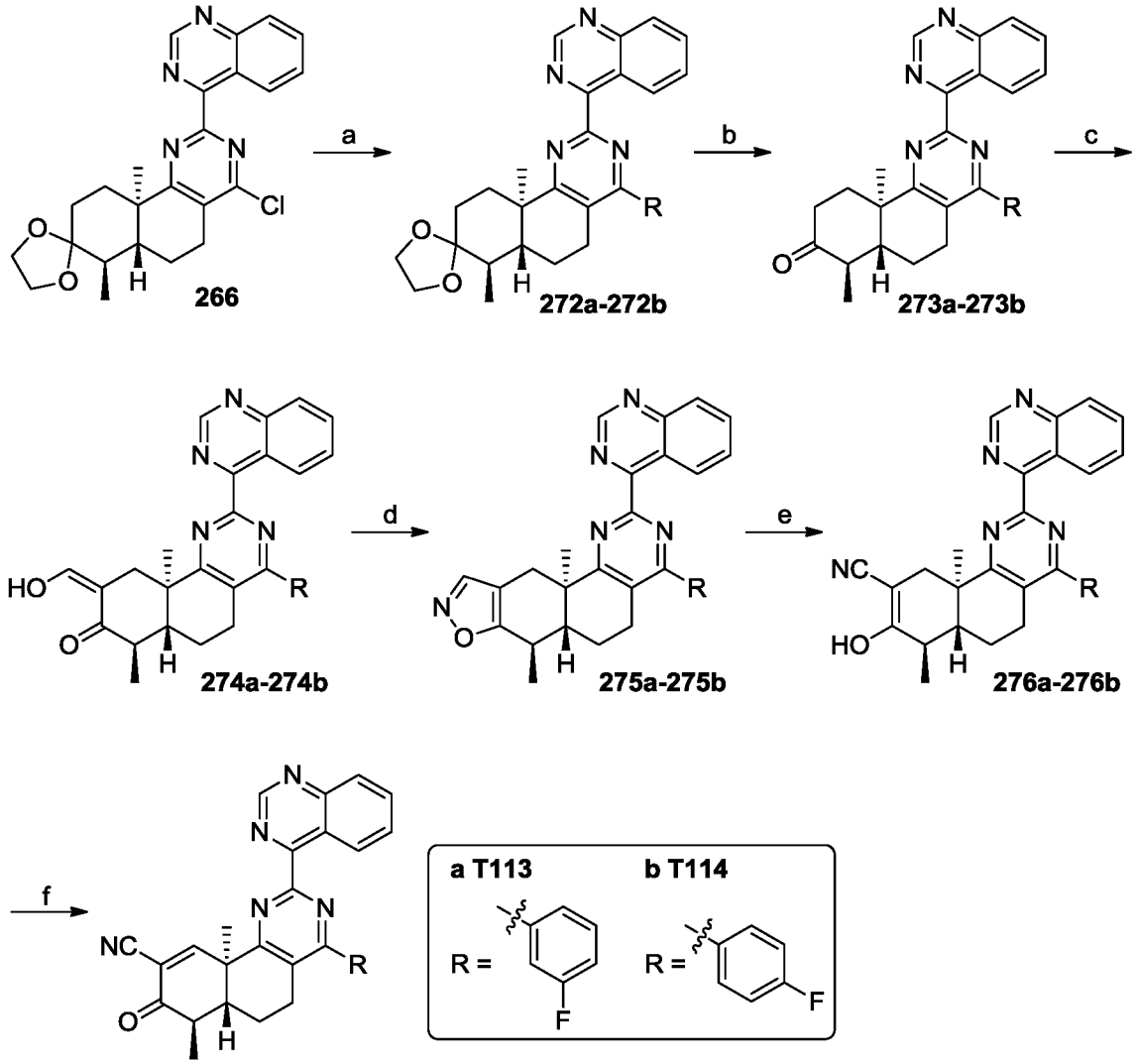
Реагенти й умови: a) ROH, NaH, ТГФ, 60 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, нагрівання; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; або Br_2, CH_2Cl_2, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 58.



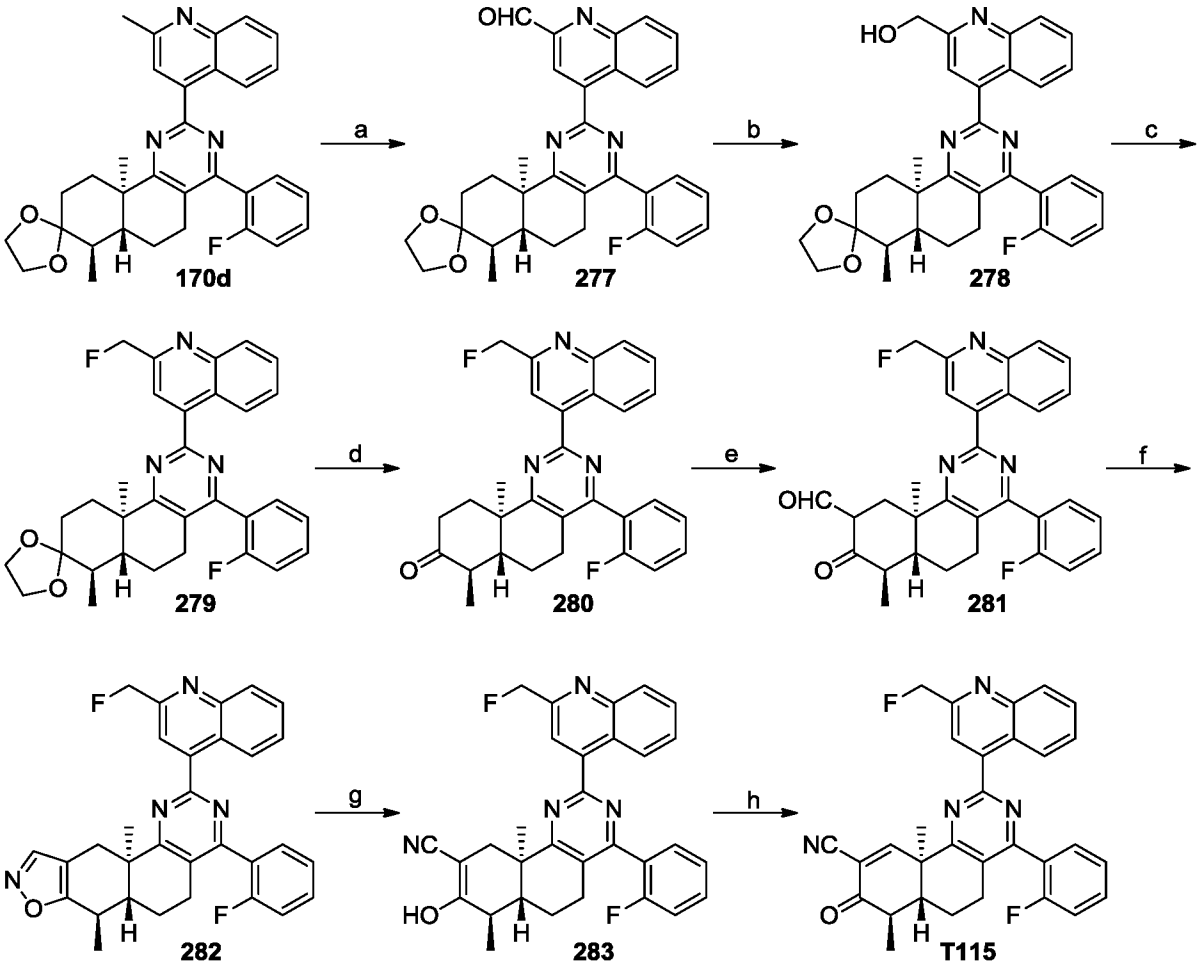
Реагенти й умови: a) хіназолін-4-карбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; ii) етиленгліколь, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, зворотній холодильник, $-H_2O$; c) циклобутанол, NaH, ТГФ, 60 °C; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 59.



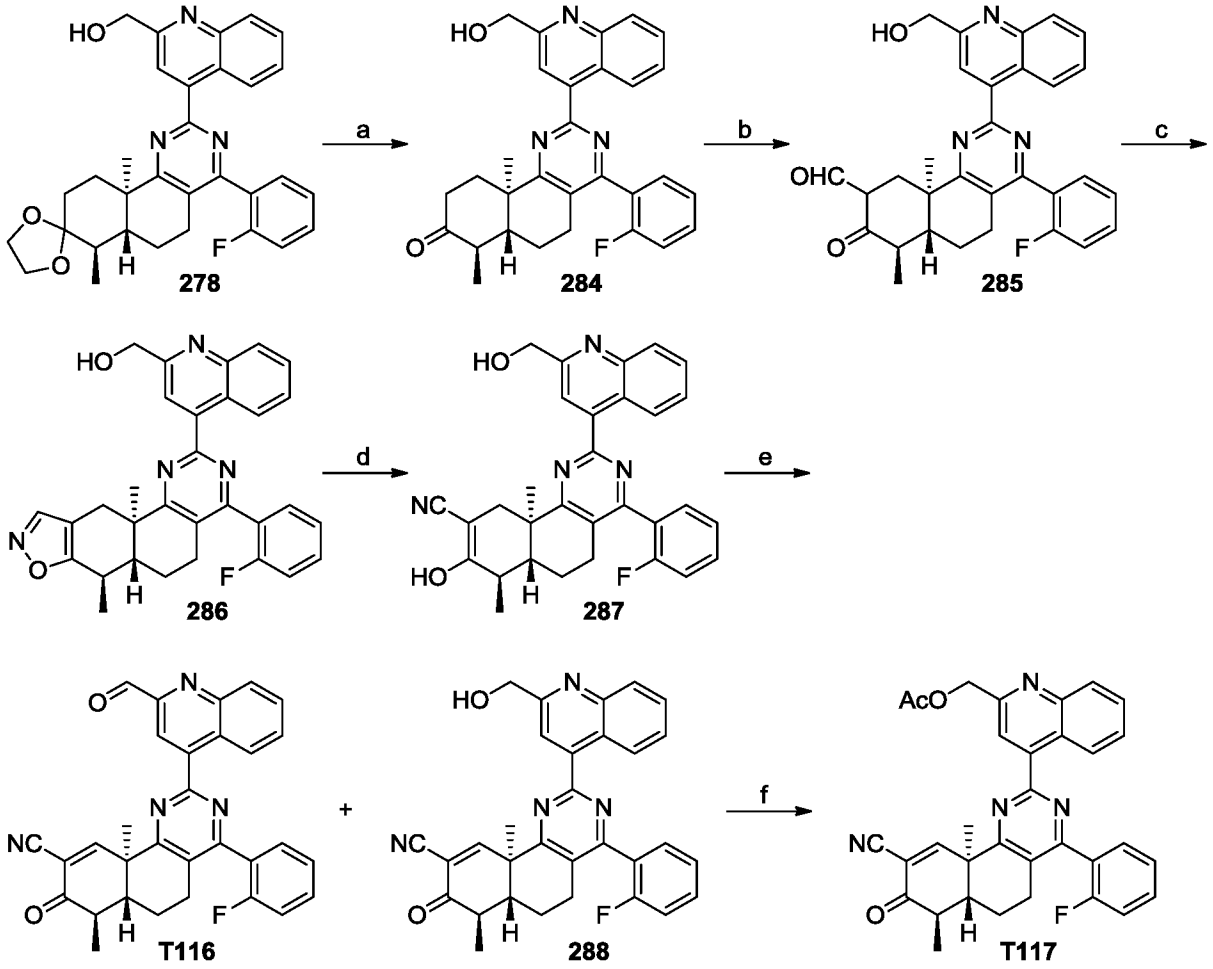
Реагенти й умови: a) $RB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)_2Cl_2$, 1,4-діоксан, 90 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 60.



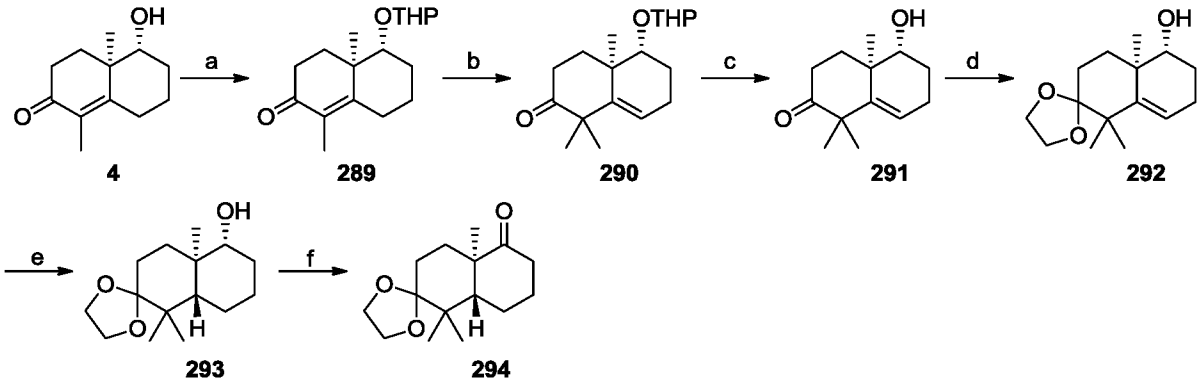
Реагенти й умови: a) SeO_2, 1,4-діоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C-к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 61.



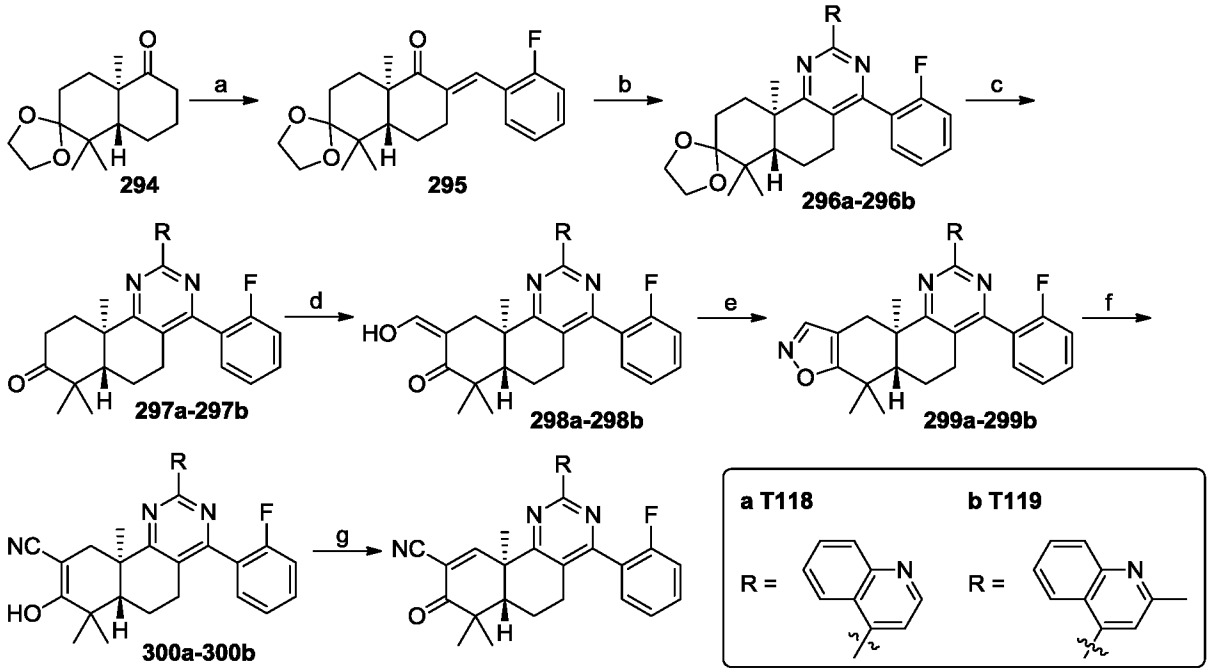
Реагенти й умови: a) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C до к. т.; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) DDQ, бензол, 80 °C; f) NaOAc, Ac_2O, к. т.

Схема 62.



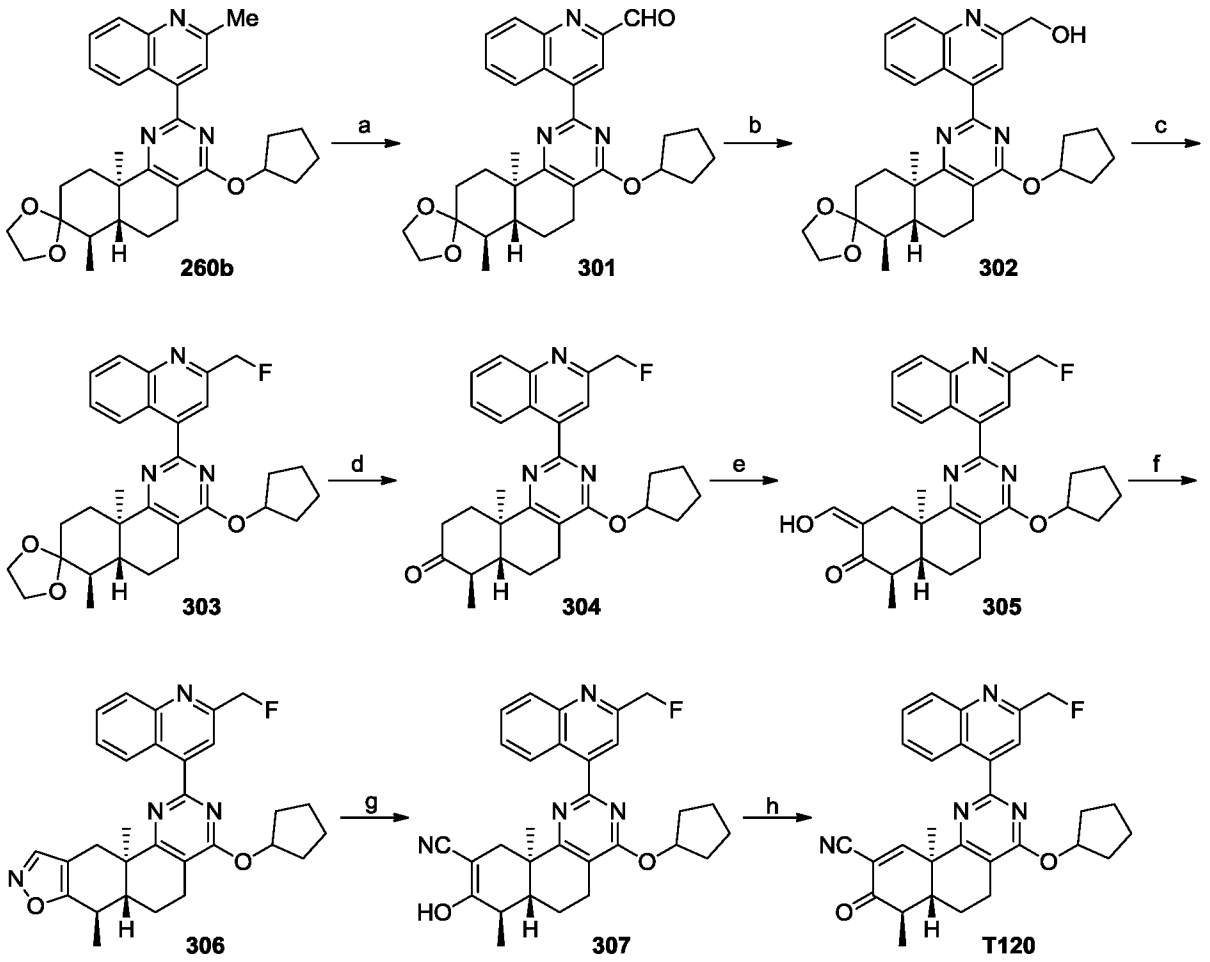
Реагенти й умови: a) 3,4-дигідро-2H-піран, PPTS, CH_2Cl_2, к. т.; b) i) t-BuOK, бензол, к. т.-60 °C; ii) MeI, 0 °C-к. т.; c) PPTS, EtOH, зворотній холодильник; d) етиленгліколь, п-TsOH, бензол, зворотній холодильник, -H_2O; e) i) H_2, $Pd(OH)_2$ на C, MeOH, к. т.; ii) етиленгліколь, п-TsOH, бензол, зворотній холодильник, -H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.

Схема 63.



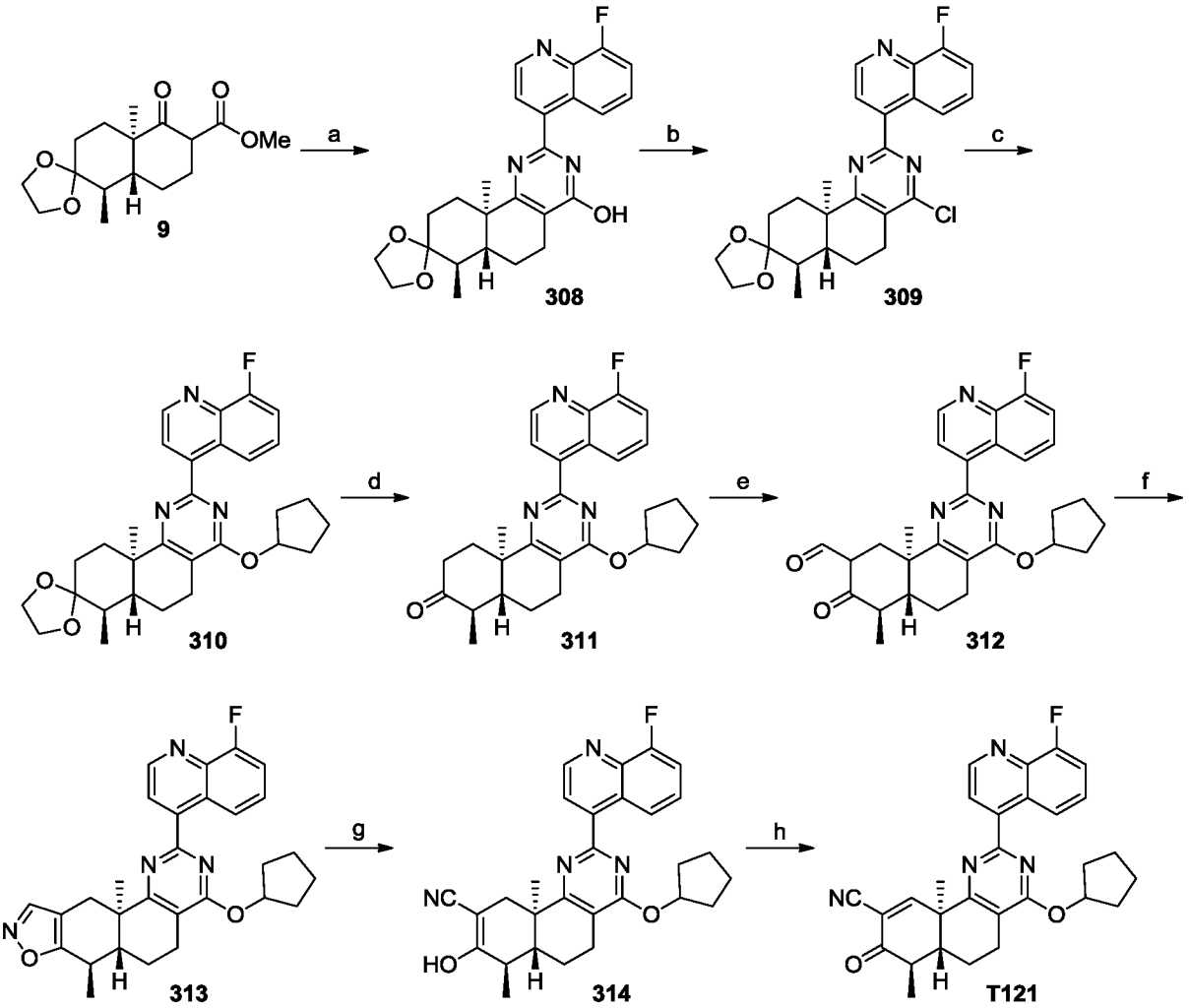
Реагенти й умови: a) 2-фторбензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) $RC(NH)NH_2 \cdot HCl$, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C-к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 64.



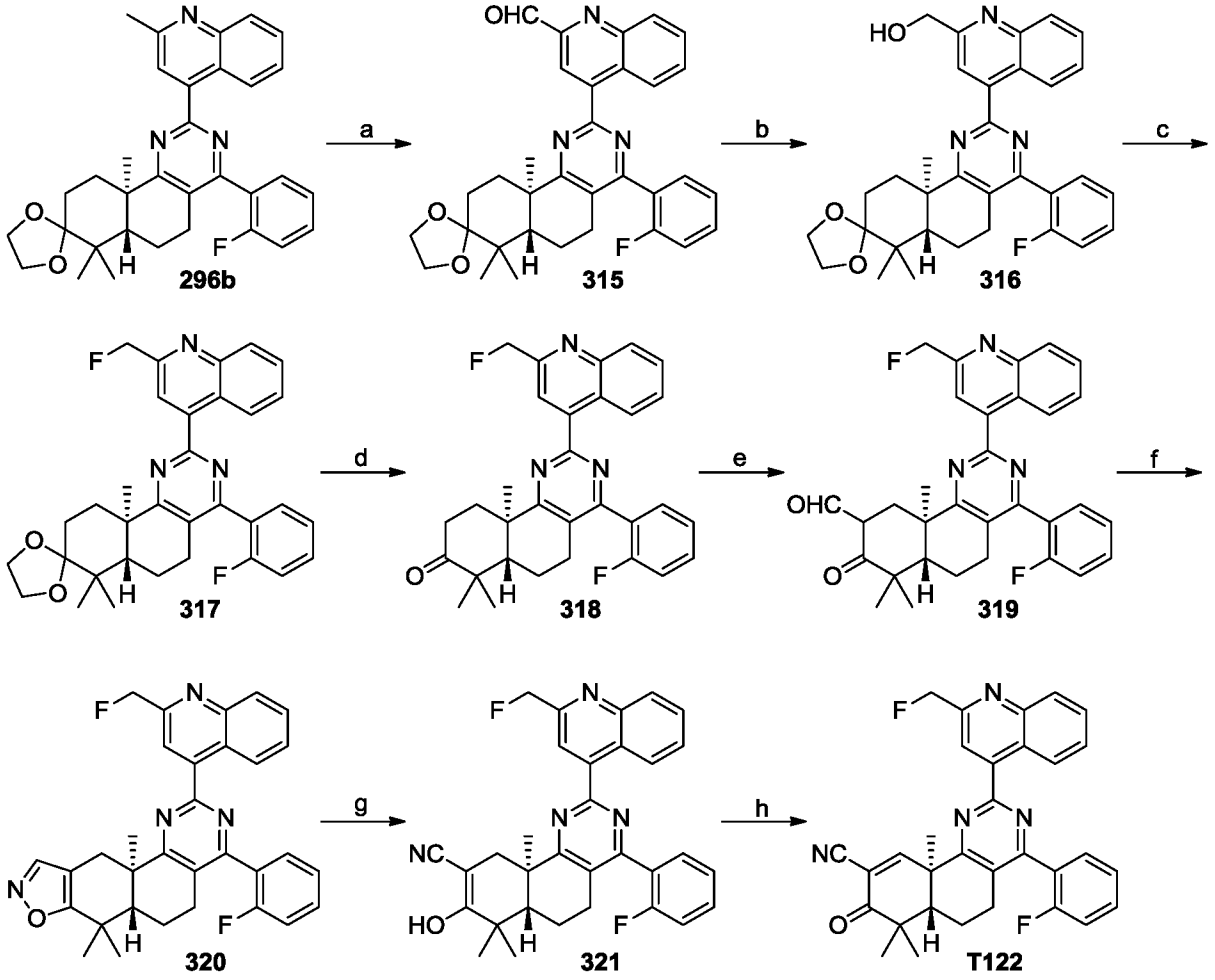
Реагенти й умови: a) SeO_2, 1,4-діоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C-к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 65.



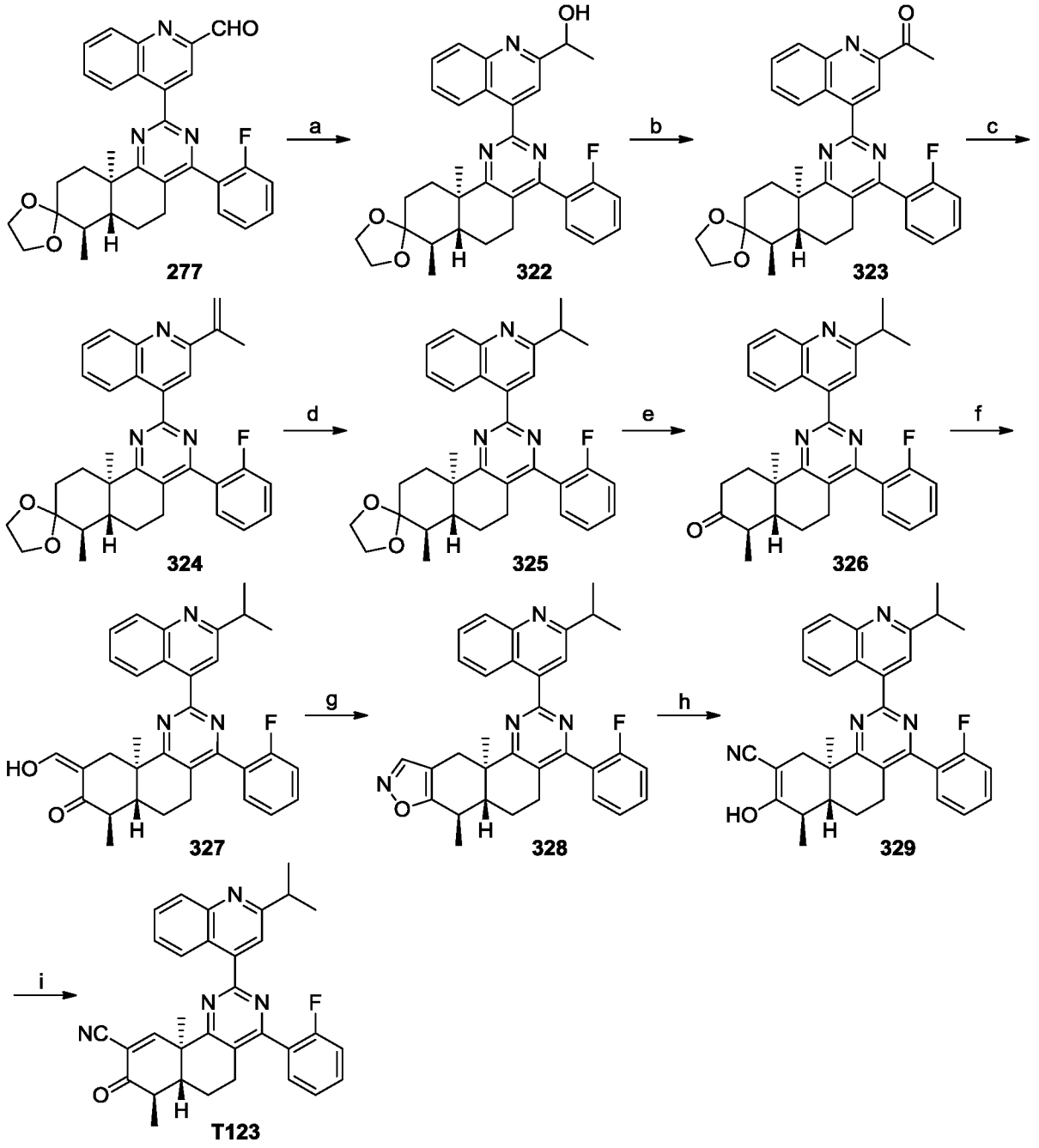
Реагенти й умови: a) 8-фтор-4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 40 °C; b) i) $POCl_3$, толуол, мікрохвильовий випромінювач, 100 °C; ii) етиленгліколь, $TsOH \cdot H_2O$, бензол, зворотній холодильник, $-H_2O$; c) NaH, циклопентанол, ТГФ; d) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) Br_2, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 66.



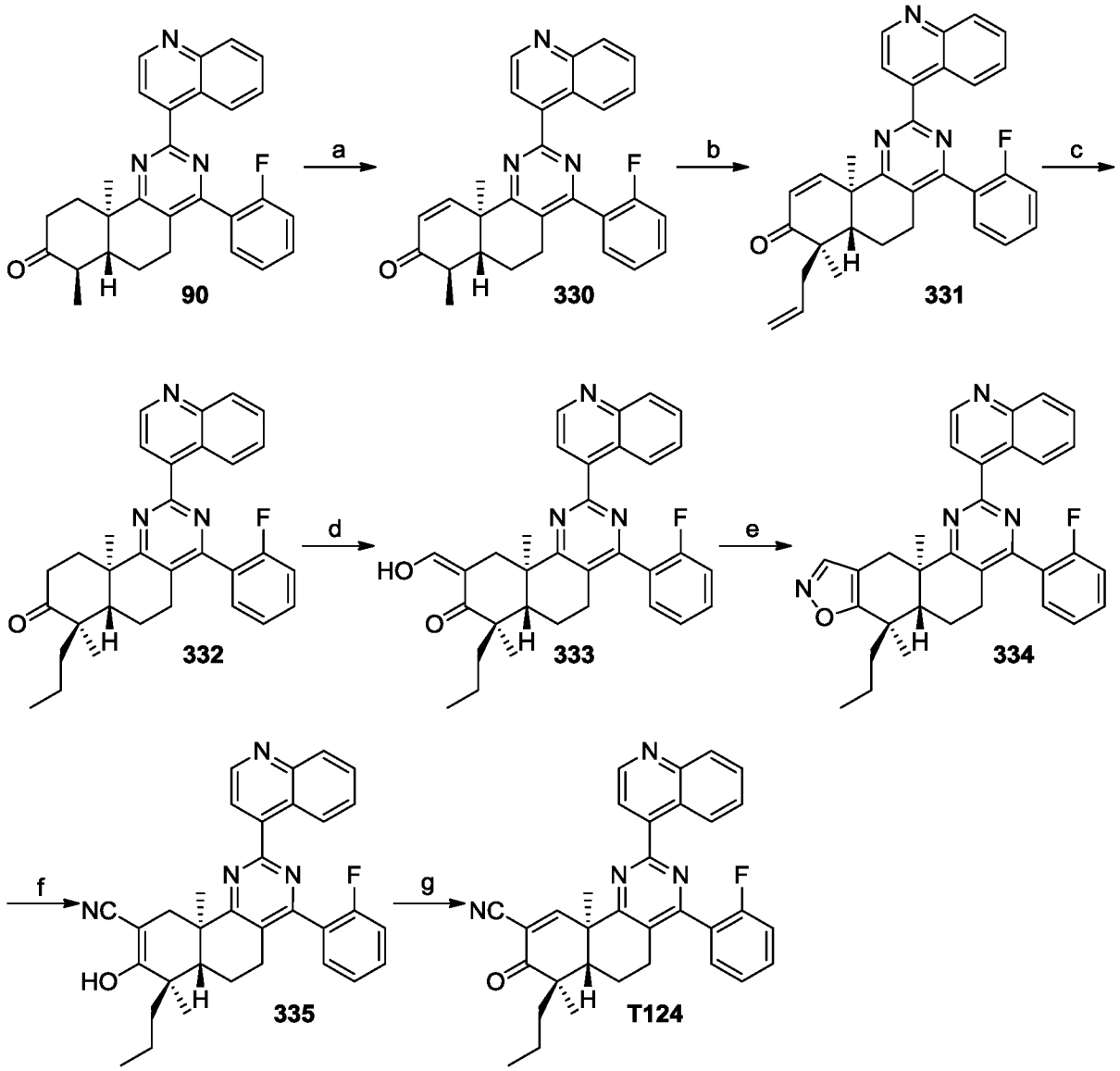
Реагенти й умови: a) SeO_2, 1,4-діоксан, 100 °C; b) $NaBH_4$, EtOH, к. т.; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; d) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C-к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 60 °C.

Схема 67.



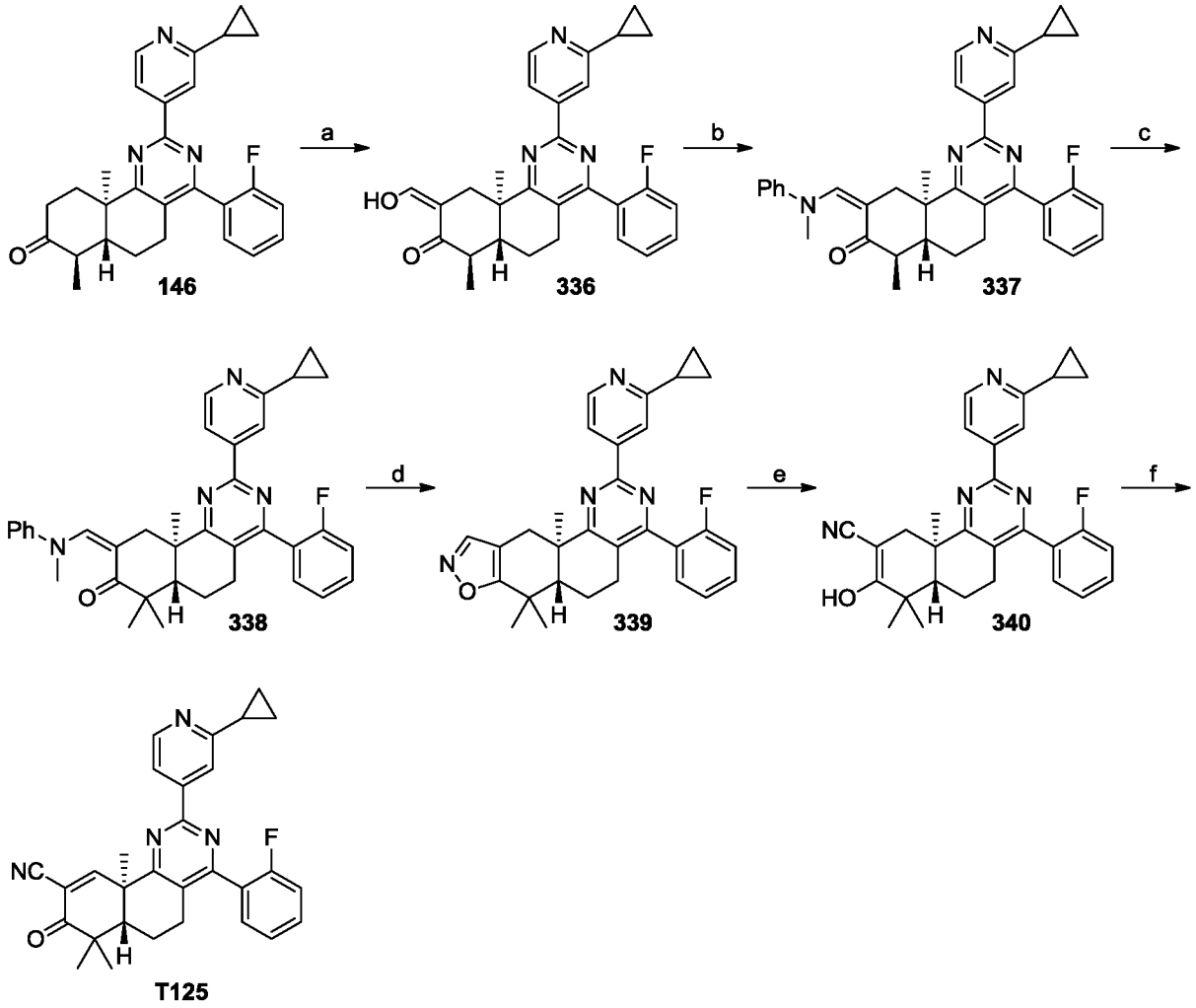
Реагенти й умови: a) MeMgBr, ТГФ, 0 °C-к. т.; b) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) $Me(Ph_3P)Br$, t-BuOK, ТГФ, 0 °C-к. т.; d) H_2, Pd/C, MeOH, EtOAc, к. т.; e) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; g) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C-к. т.; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.-50 °C; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) піридин, 60 °C.

Схема 68.



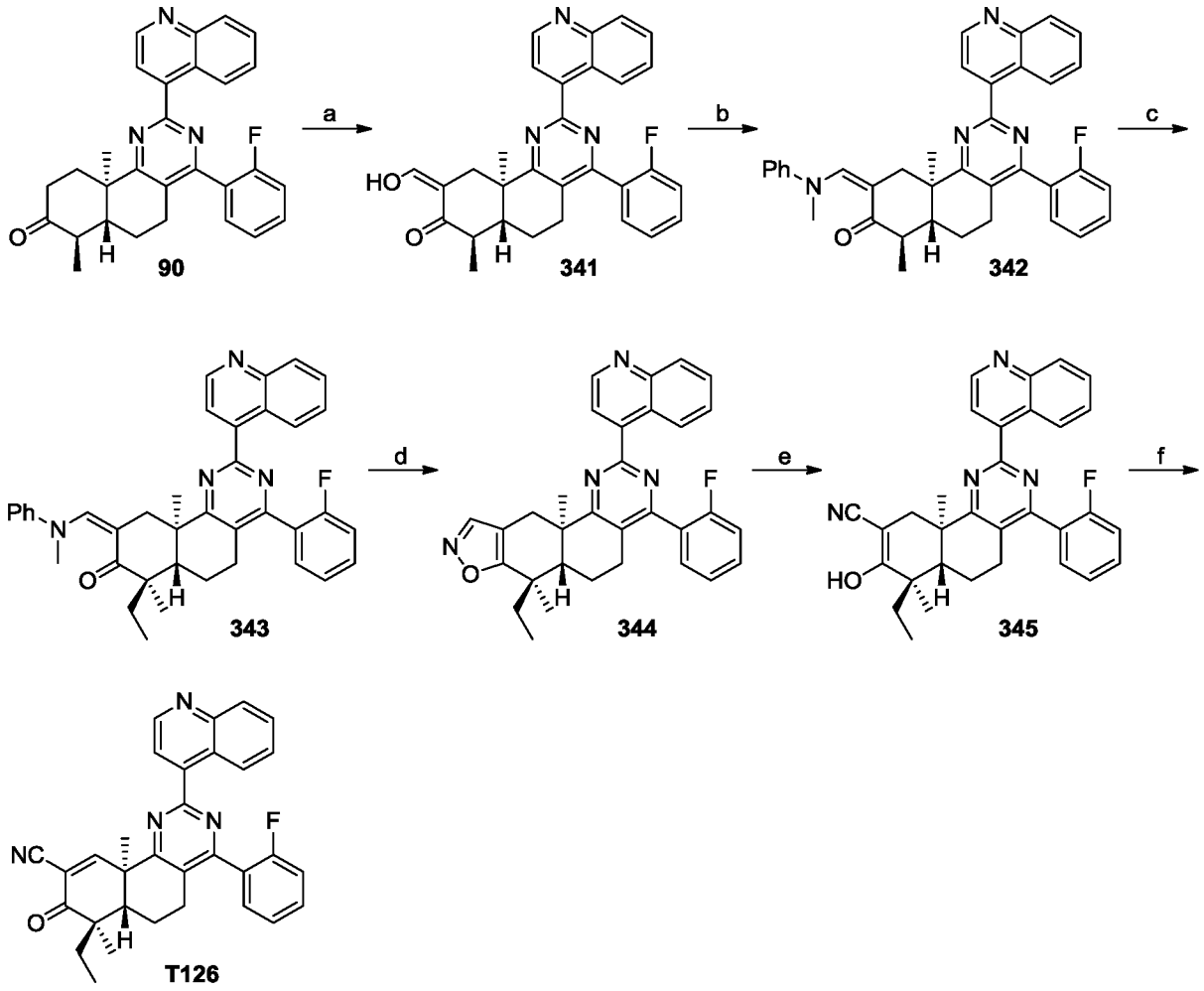
Реагенти й умови: a) IBX, DMSO, 65 °C; b) KH, алілбромід, ТГФ, 0 °C; c) H_2, 10% Pd/C, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т. до 50 °C; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 69.



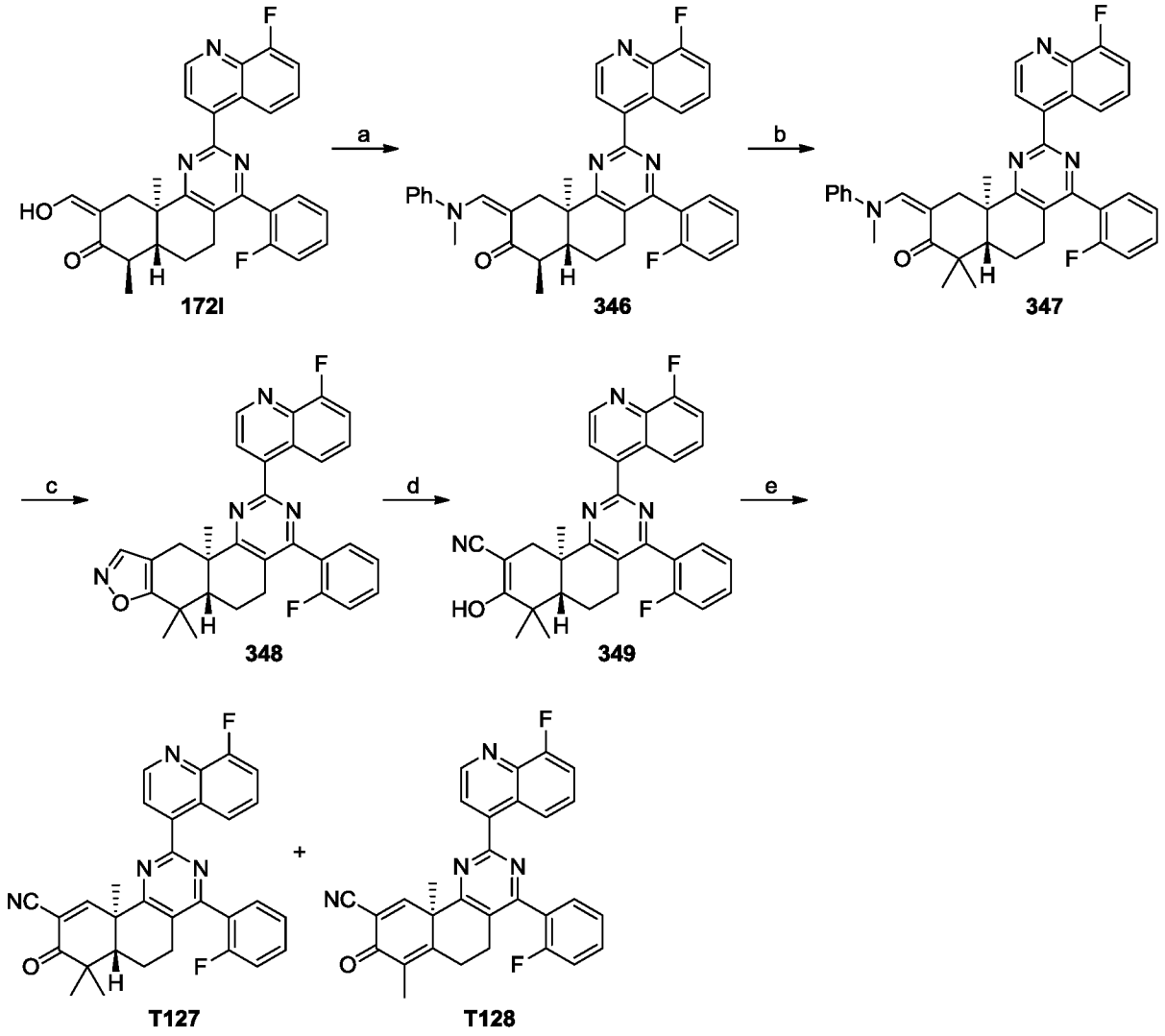
Реагенти й умови: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; b) $PhNHCH_3$, $MgSO_4$, п-$TsOH \cdot H_2O$, CH_2Cl_2, к. т.; c) t-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 70.



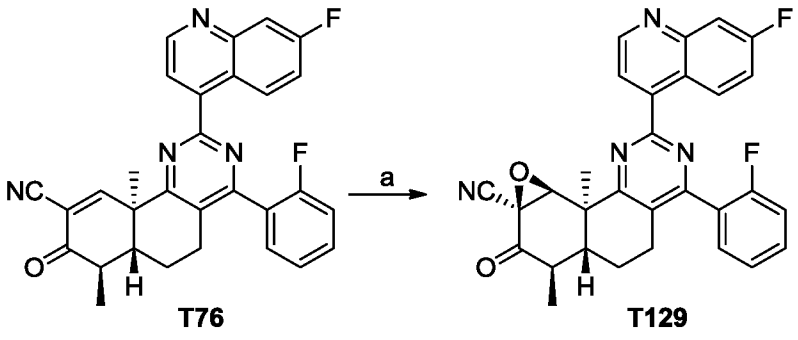
Реагенти й умови: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C до к. т.; b) $PhNHCH_3$, бензол, зворотній холодильник,-H_2O, к. т.; c) t-BuOK, EtI, ТГФ, 0 °C; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 71.



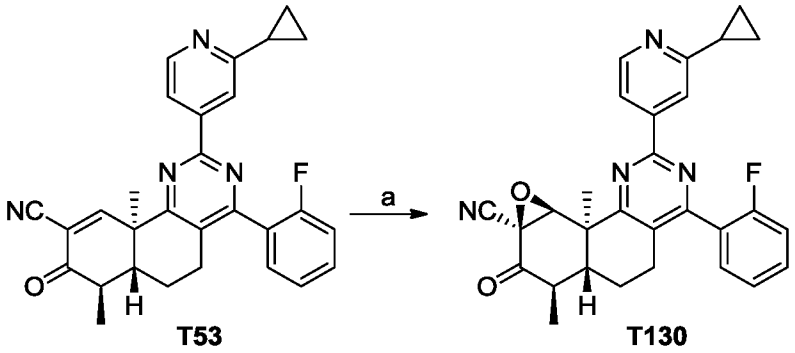
Реагенти й умови: a) N-метиланілін, молекулярне сито, CH_2Cl_2, к. т.; b) t-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, водн. 1 N HCl, 50 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 72.



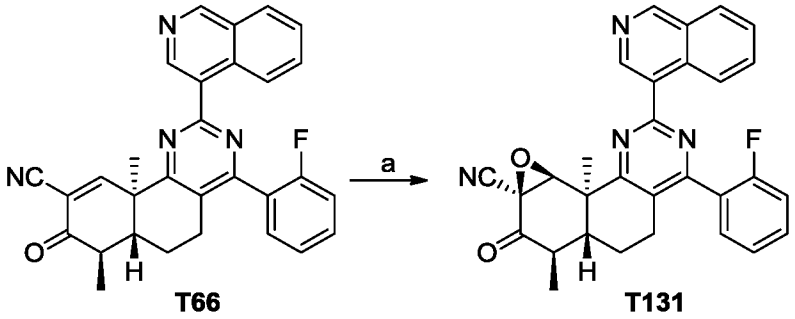
Реагенти й умови: a) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 73.



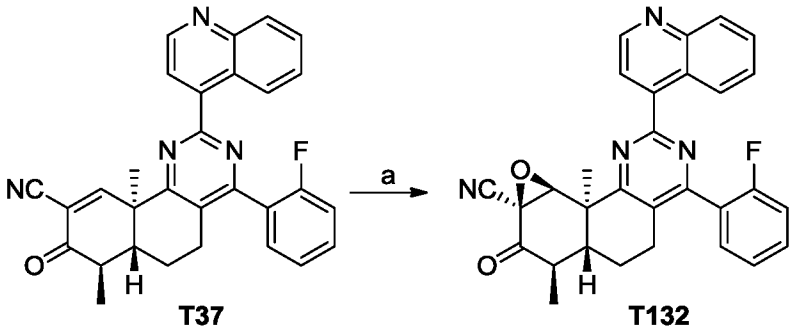
Реагенти й умови: а) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 74.



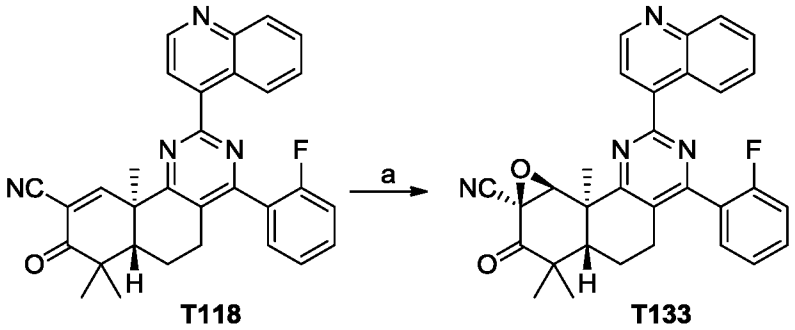
Реагенти й умови: а) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 75.



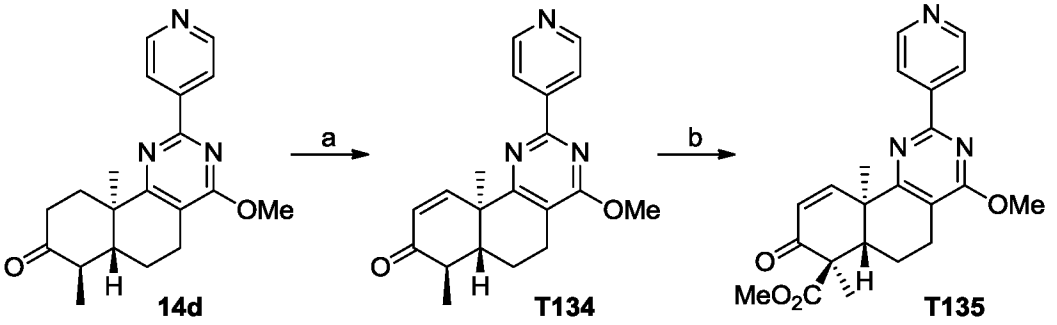
Реагенти й умови: а) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 76.



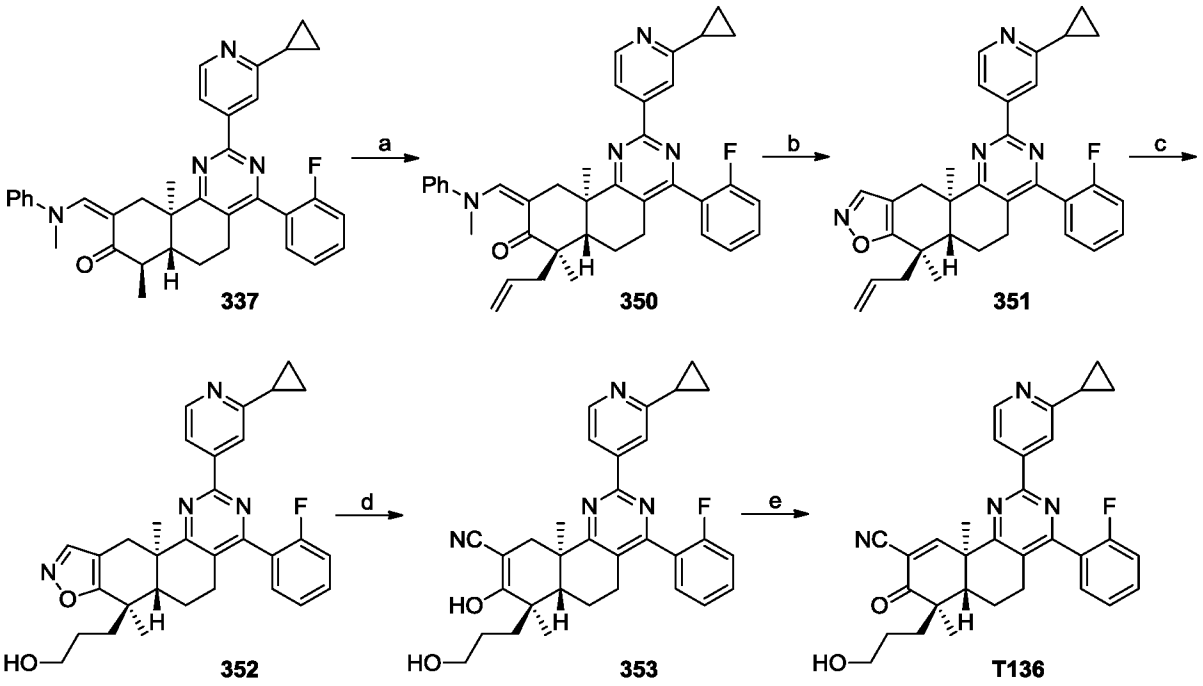
Реагенти й умови: а) водн. 30% H_2O_2, MeCN, к. т.

Схема 77.



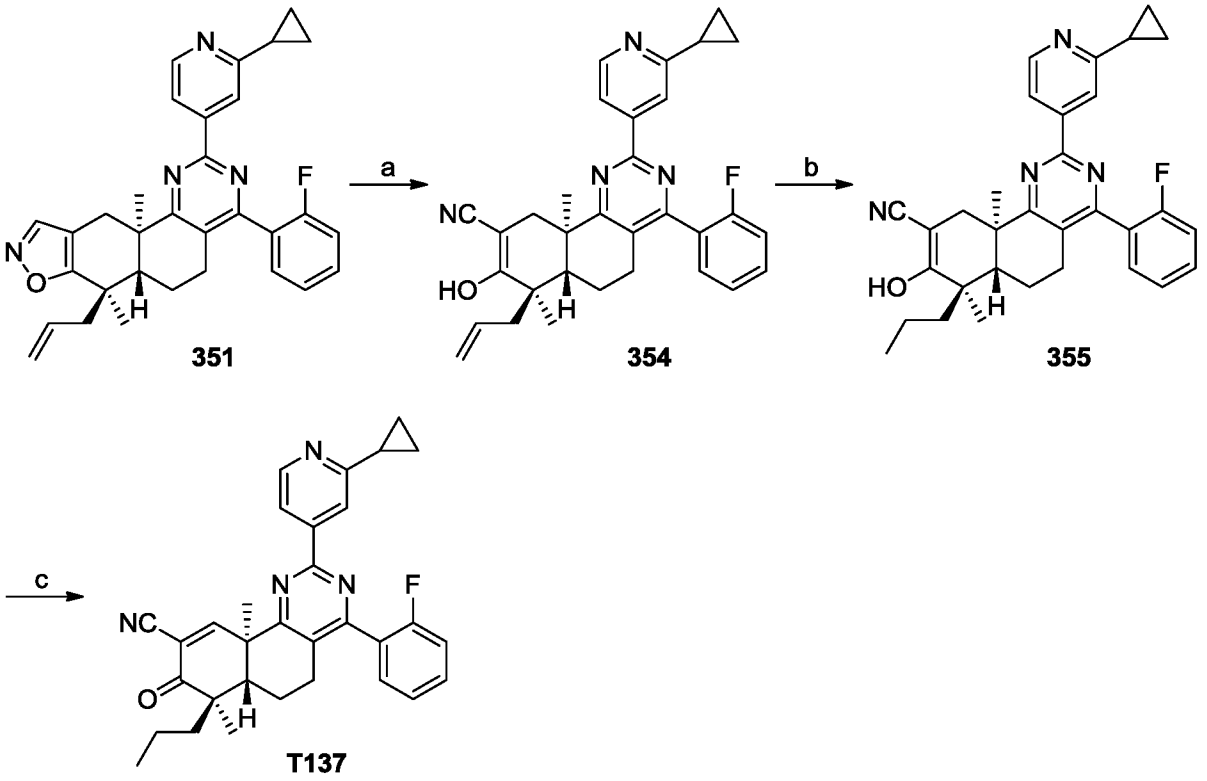
Реагенти й умови: a) i) LHMDS, PhSeCl, ТГФ, -78 °C; ii) 30% водн. H_2O_2, EtOAc, ТГФ, к. т.; b) LDA, ТГФ, -78 °C до 0 °C; HMPA, $CNCO_2Me$, ТГФ, -78 °C.

Схема 78.



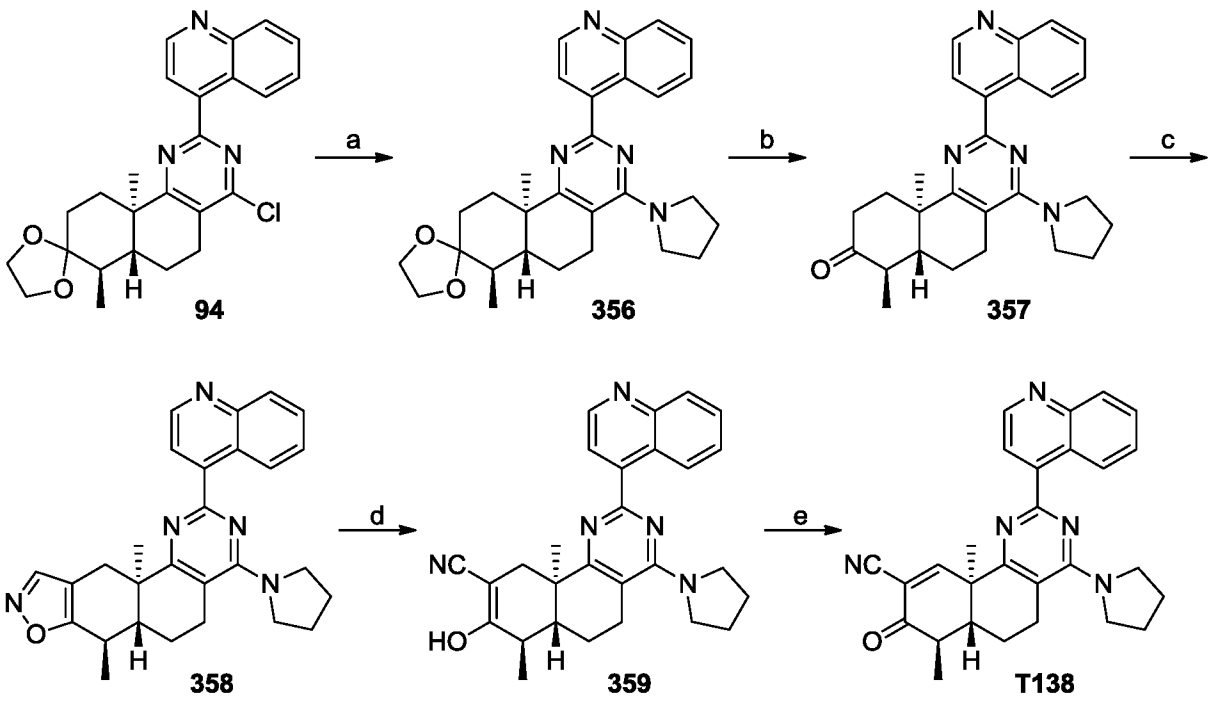
Реагенти й умови: a) t-BuOK, алілбромид, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH·HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; c) i) 9-BBN, ТГФ, к. т.; ii) H_2O, водн. 3N NaOH, 30% H_2O_2, 0 °C до к. т.; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DDQ, бензол, зворотній холодильник.

Схема 79.



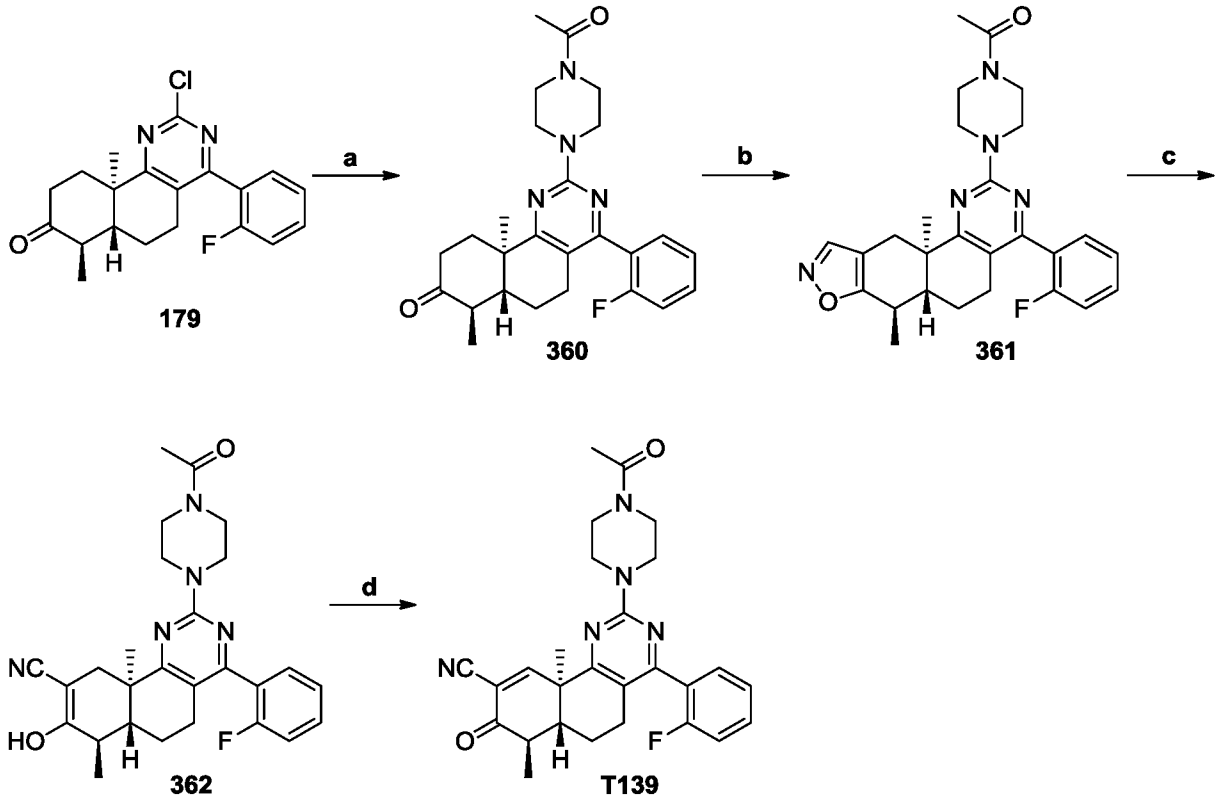
Реагенти й умови: a) K_2CO_3, MeOH, к. т.; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, к. т.; c) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 80.



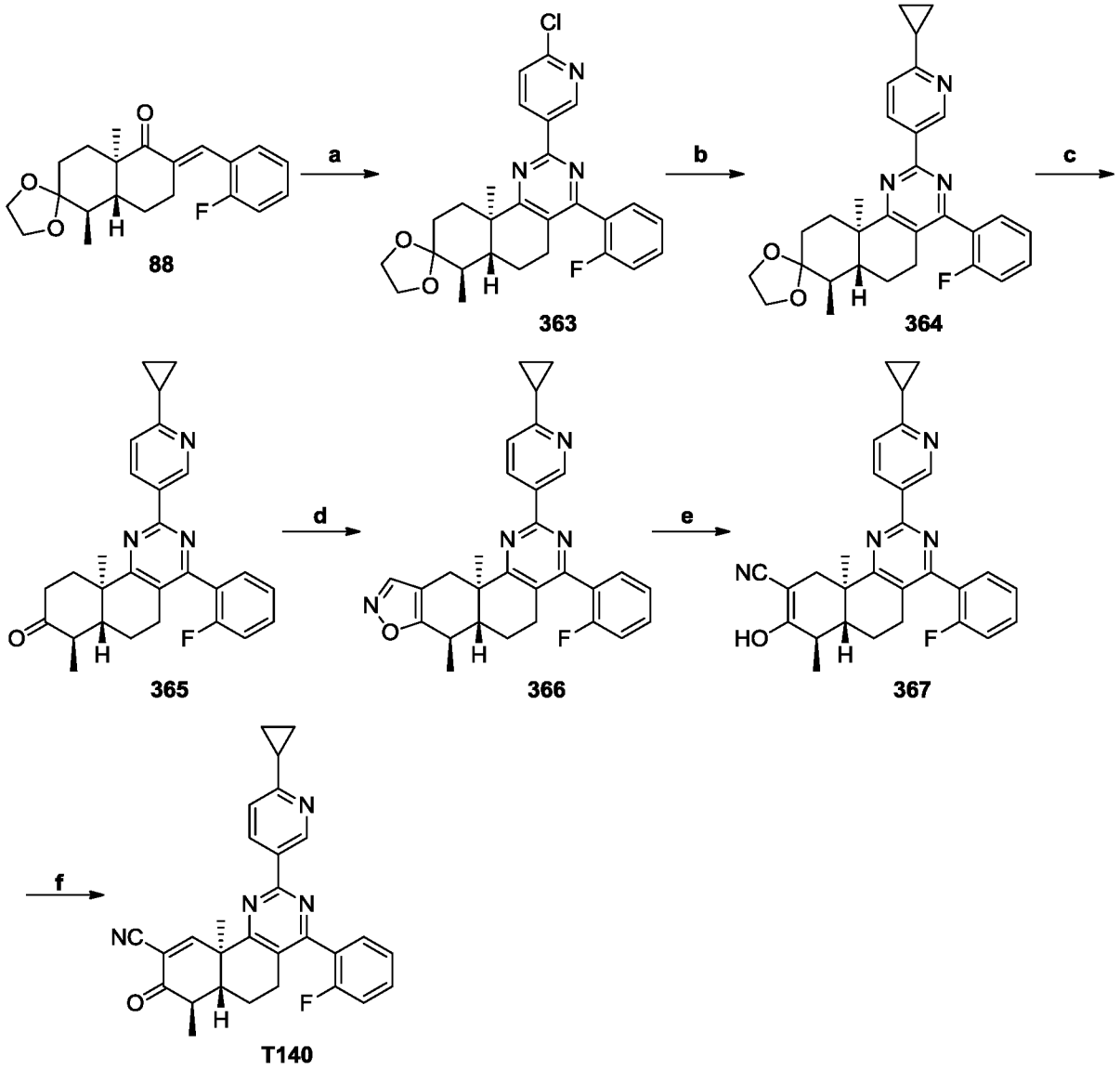
Реагенти й умови: a) піролідин, зворотній холодильник; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 6 N HCl, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 81.



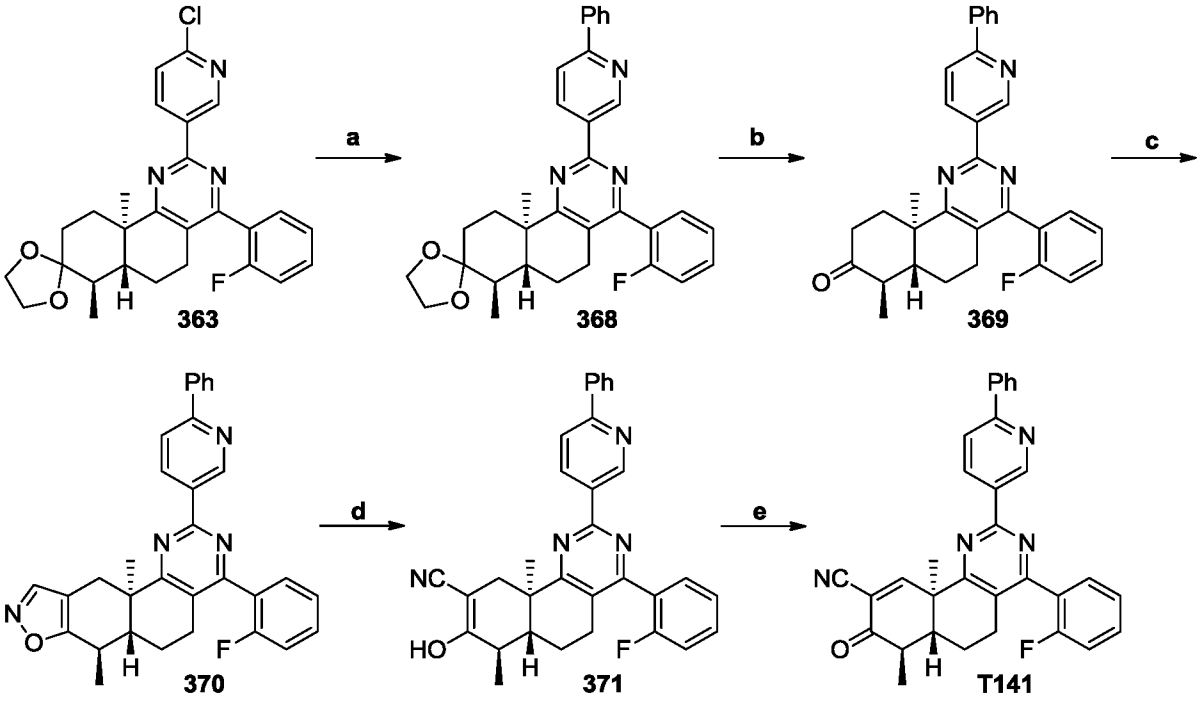
Реагенти й умови: a) 1-ацетилпіперазин, NMP, 100 °C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ТГФ, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; c) NaOMe, MeOH, 55 °C; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 55 °C.

Схема 82.



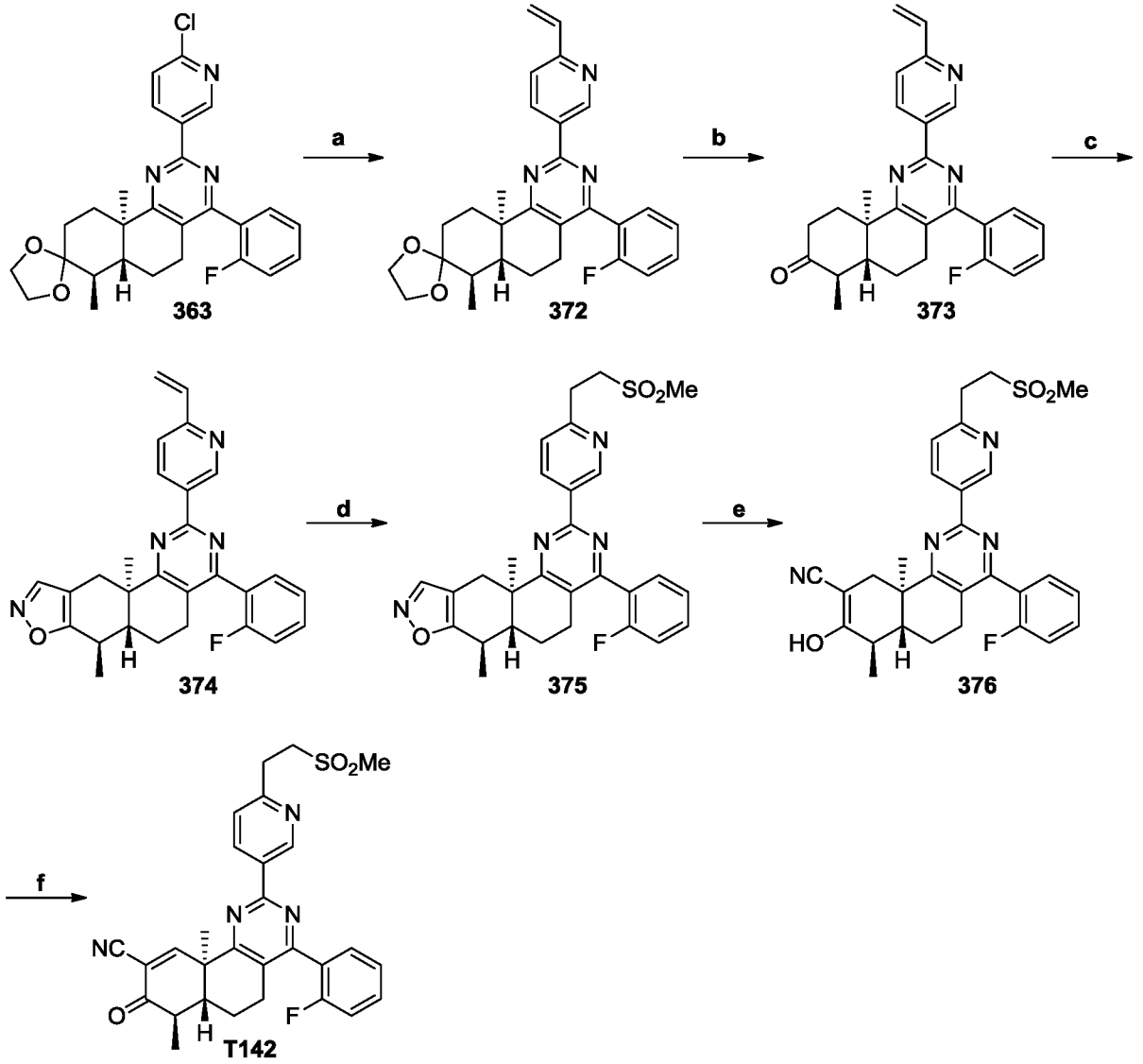
Реагенти й умови: a) i) 6-хлорпіридин-3-карбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, мікрохвильовий випромінювач, 120 °C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; b) циклопропілборонова кислота, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, трициклогексилфосфін, толуол, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 130 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 83.



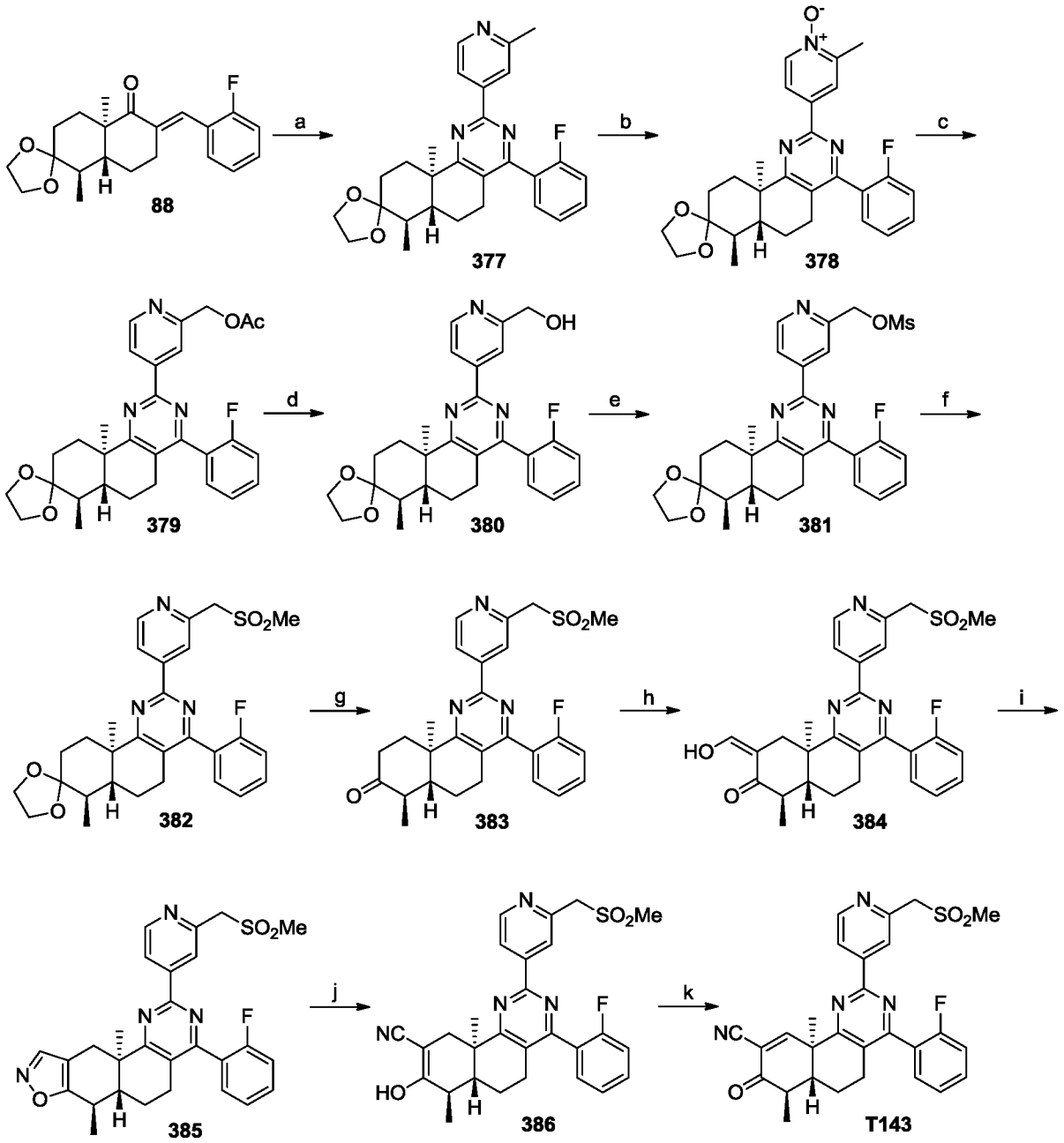
Реагенти й умови: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, толуол, EtOH, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 110 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, MeOH, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 84.



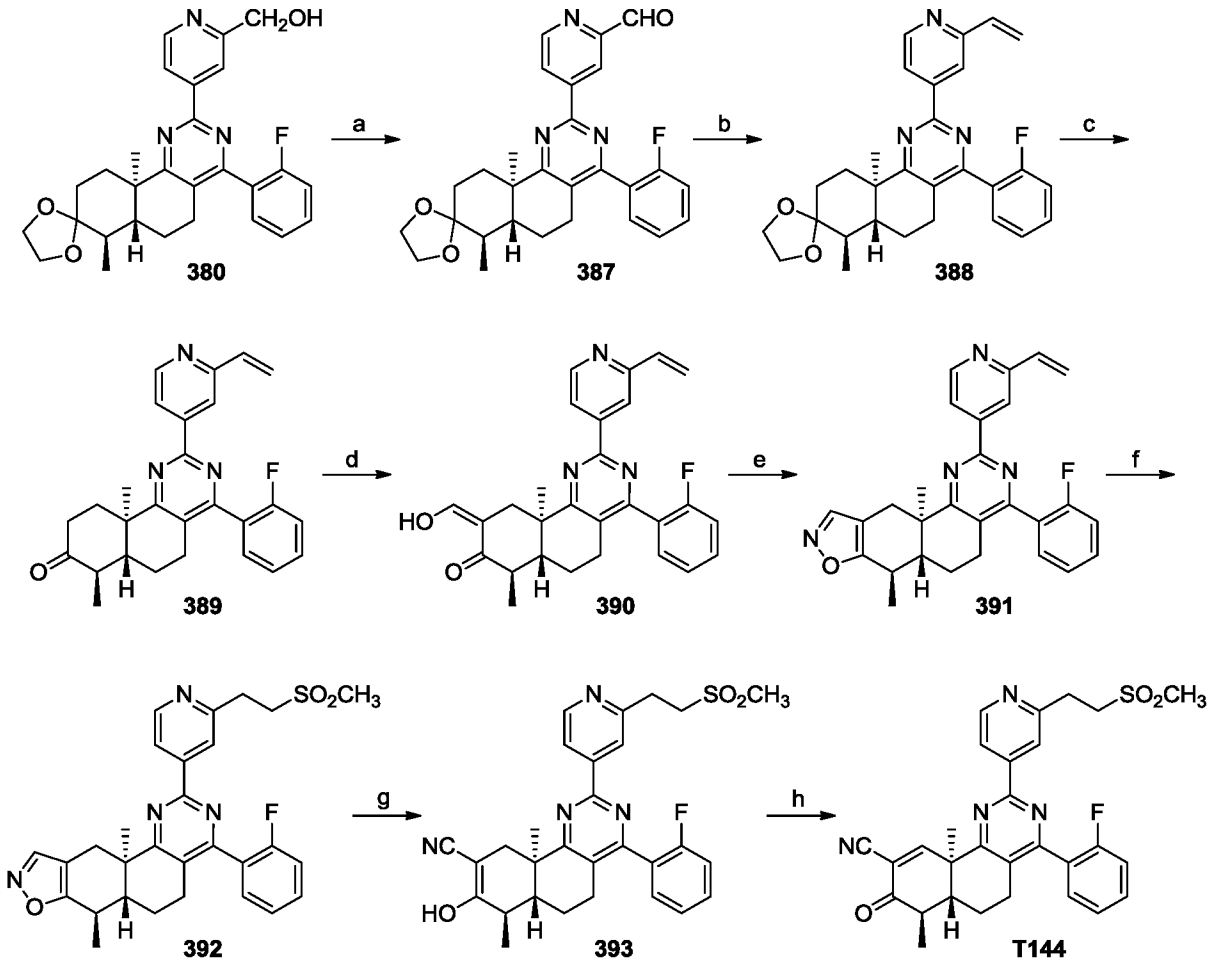
Реагенти й умови: a) вінілтрифторборат калію, K_3PO_4, $Pd_2(dba)_3$, трициклогексилфосфін, 1,4-діоксан, H_2O, мікрохвильовий випромінювач, 140 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 85.



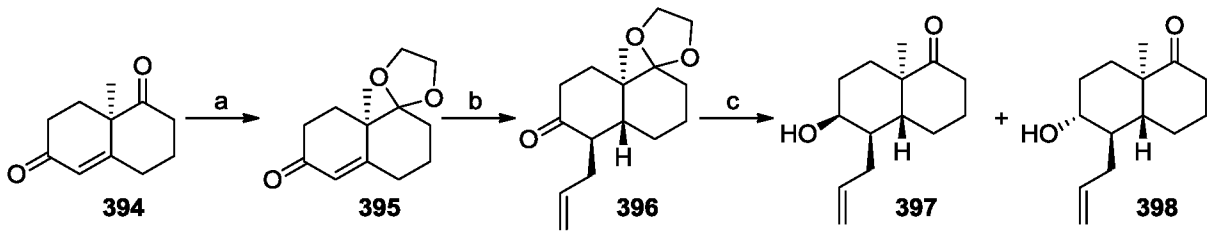
Реагенти й умови: a) 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, 80 °C; b) м-CPBA, CH_2Cl_2, к. т.; c) Ac_2O, 80 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C; f) $MeSO_2Na$, ДМФ, к. т.; g) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; h) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; i) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; j) K_2CO_3, MeOH, к. т.; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 86.



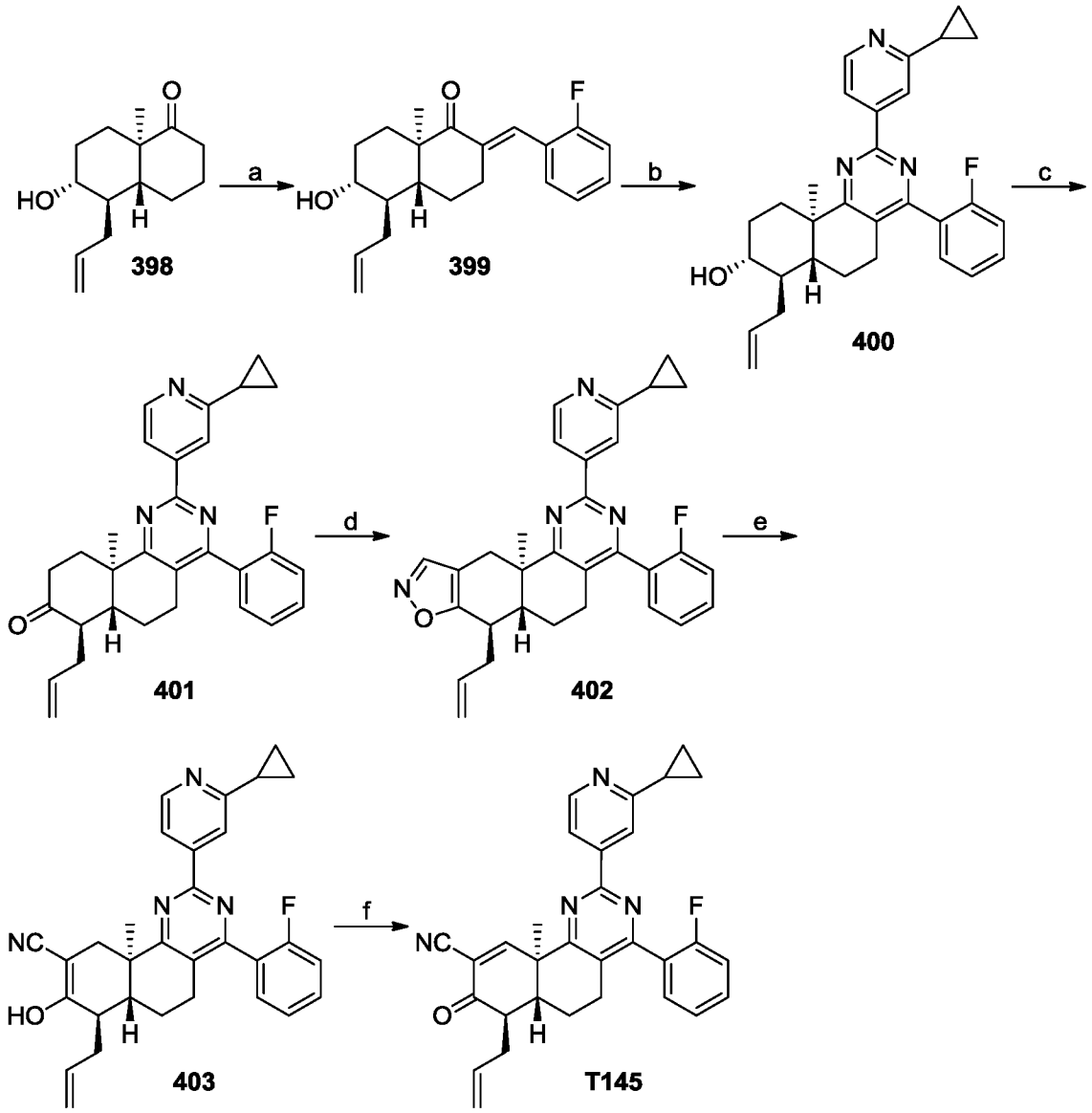
Реагенти й умови: a) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) $MePPh_3Br$, t-BuOK, ТГФ, 0 °C-к. т.; c) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 87.



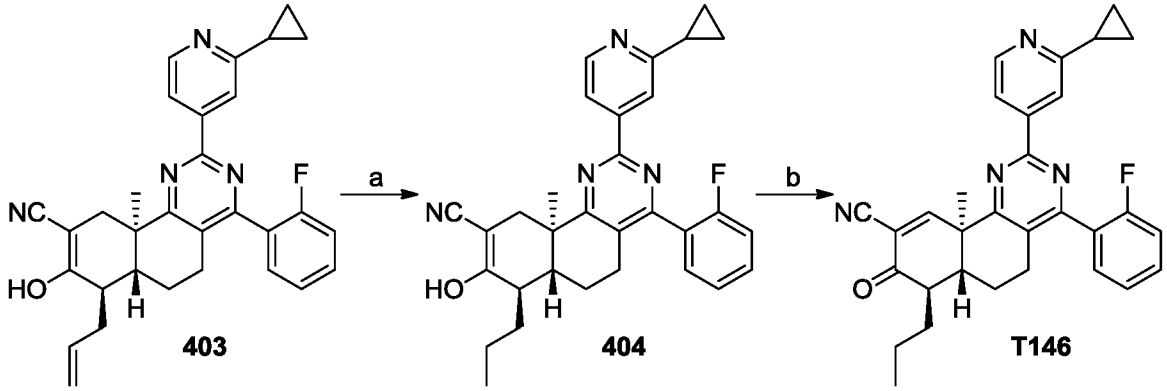
Реагенти й умови: a) етиленгліколь, п-$TsOH \cdot H_2O$, к. т.; b) Li/NH_3 (l), ТГФ, H_2O, −78 °C; алілбромид, −78 °C; c) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; ii) водн. 3 N HCl, к. т.

Схема 88.

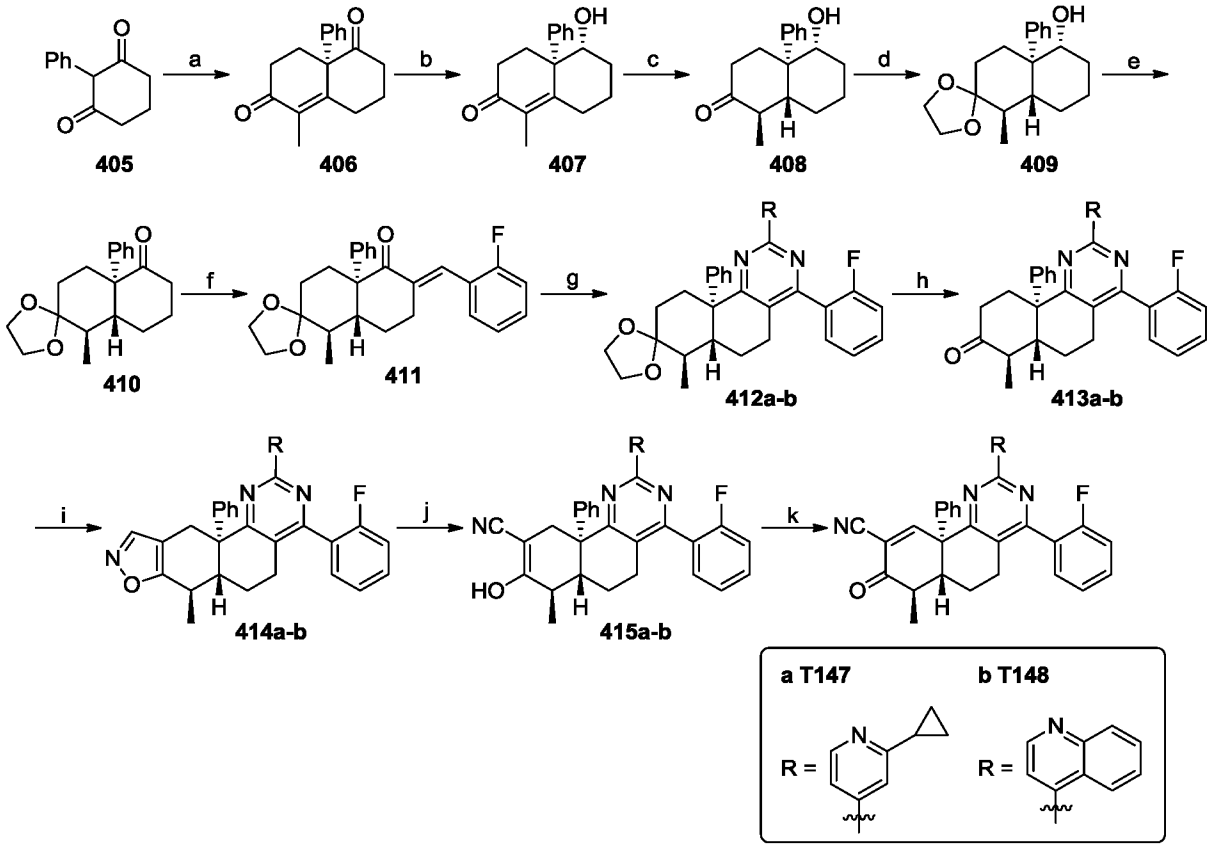


Реагенти й умови: a) 2-фторбензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) 2-циклопропіл-4-карбоксимідамід піридину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) перйодинан Деса-Мартина, CH_2Cl_2, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) DDQ, толуол, 85 °C.

Схема 89.

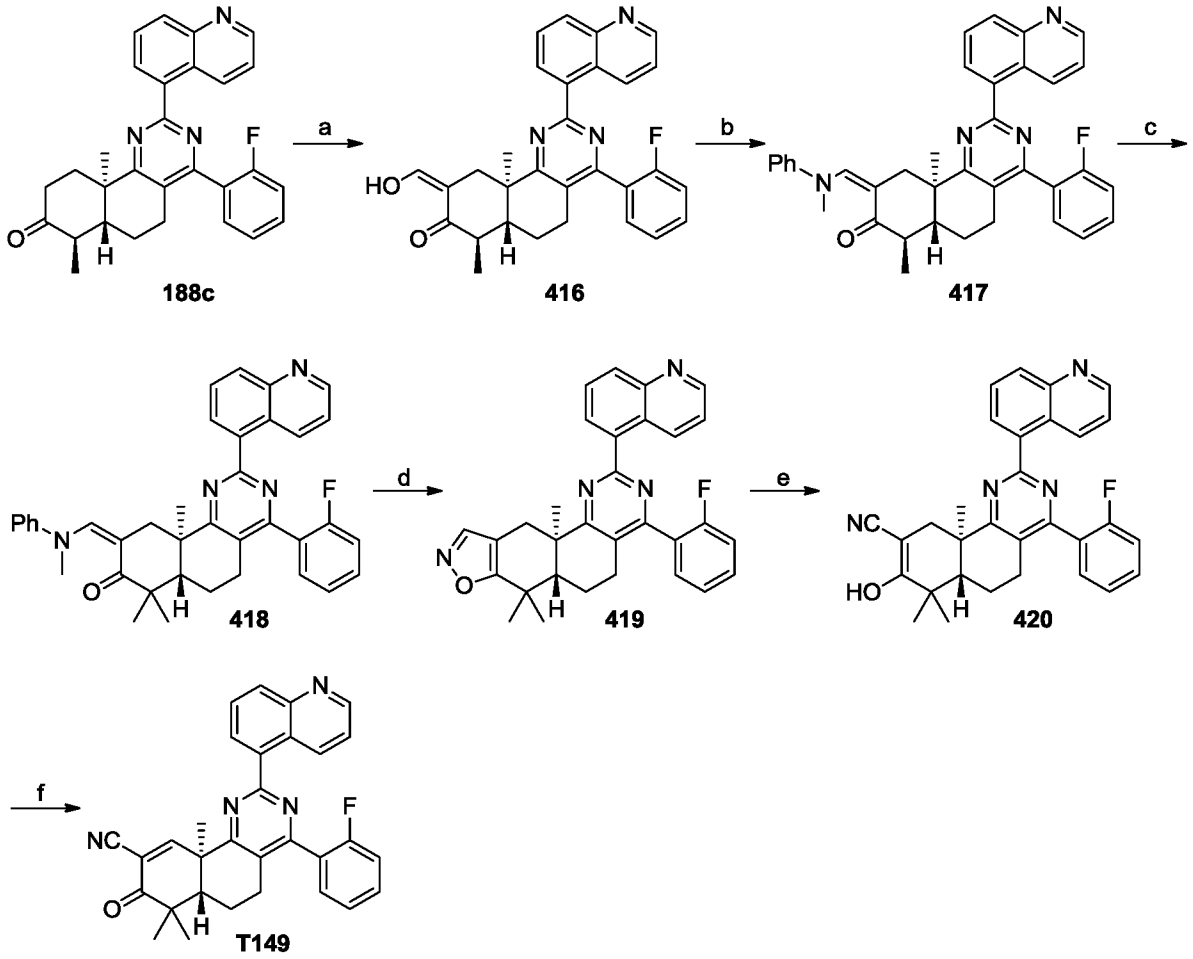


Реагенти й умови: a) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; b) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.
Схема 90.



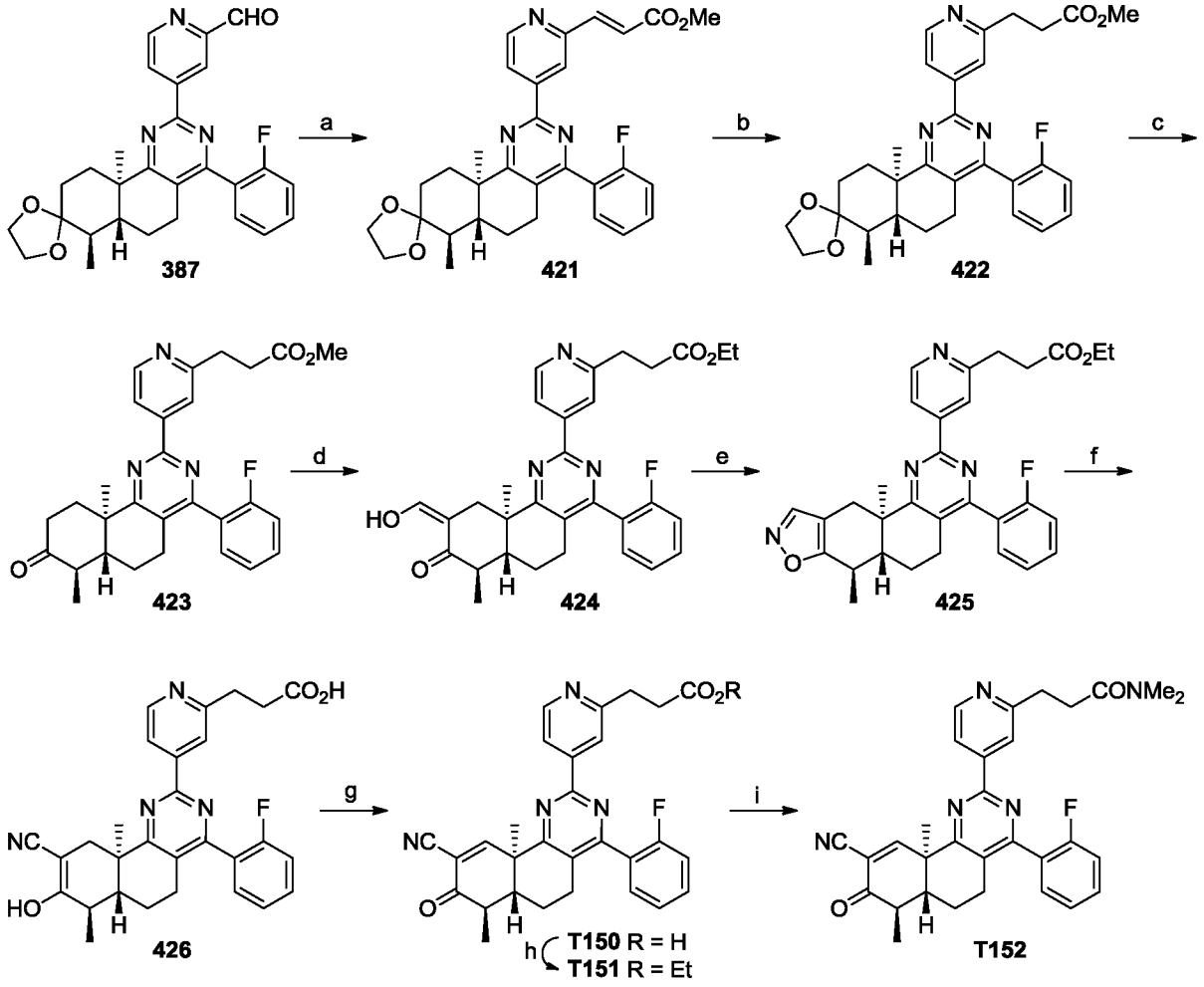
Реагенти й умови: a) i) етилвінілкетон, Et_3N, MeCN, 75 °C; ii) D-фенілаланін, PPTS, DMSO, 45 °C; b) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; ii) кристалізація; c) i) H_2, 10% Pd/C, піридин, ТГФ, к. т.; ii) водн. 3 N HCl, EtOH, к. т.; d) етиленгліколь, п-$TsOH \cdot H_2O$, толуол, зворотній холодильник, -H_2O; e) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, водн. 30% H_2O_2, ДМА, 90 °C; f) 2-фторбензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, ТГФ, к. т.; g) i) амідину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) DDQ, CH_2Cl_2, к. т.; h) водн. 3 N HCl, MeOH, ТГФ, к. т.; i) 1) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; 2) водн. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; j) NaOMe, MeOH, 55 °C; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 91.



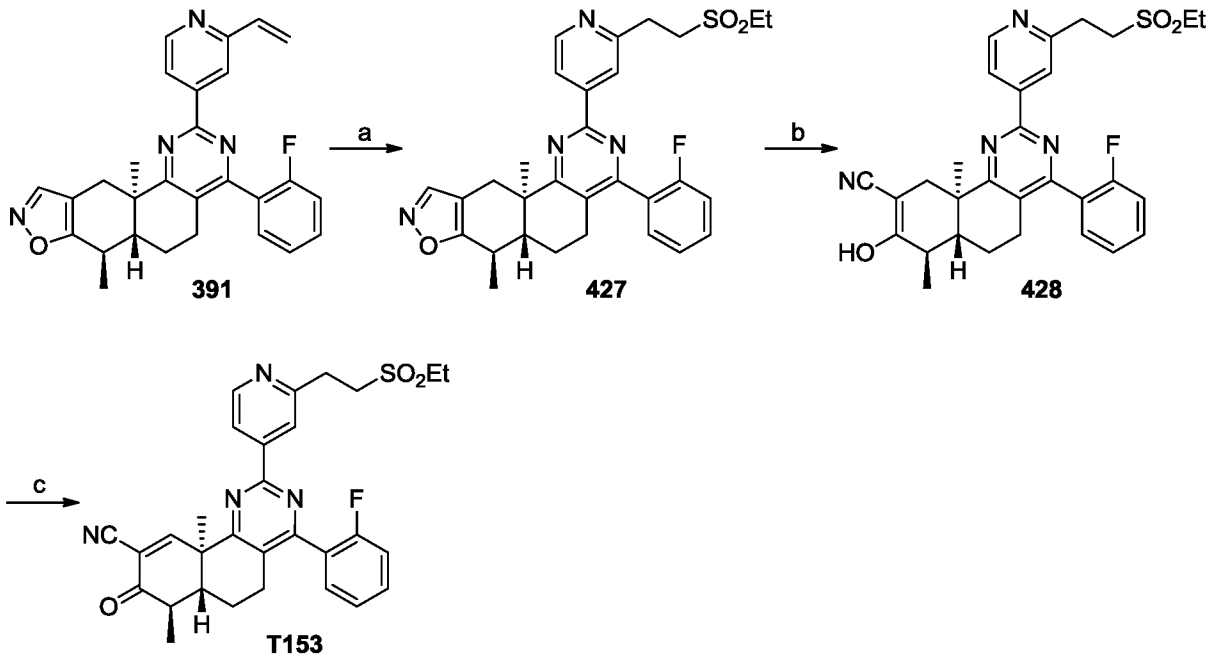
Реагенти й умови: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; b) N-метиланілін, п-$TsOH \cdot H_2O$, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; c) t-BuOK, MeI, ТГФ, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1 N HCl, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 92.



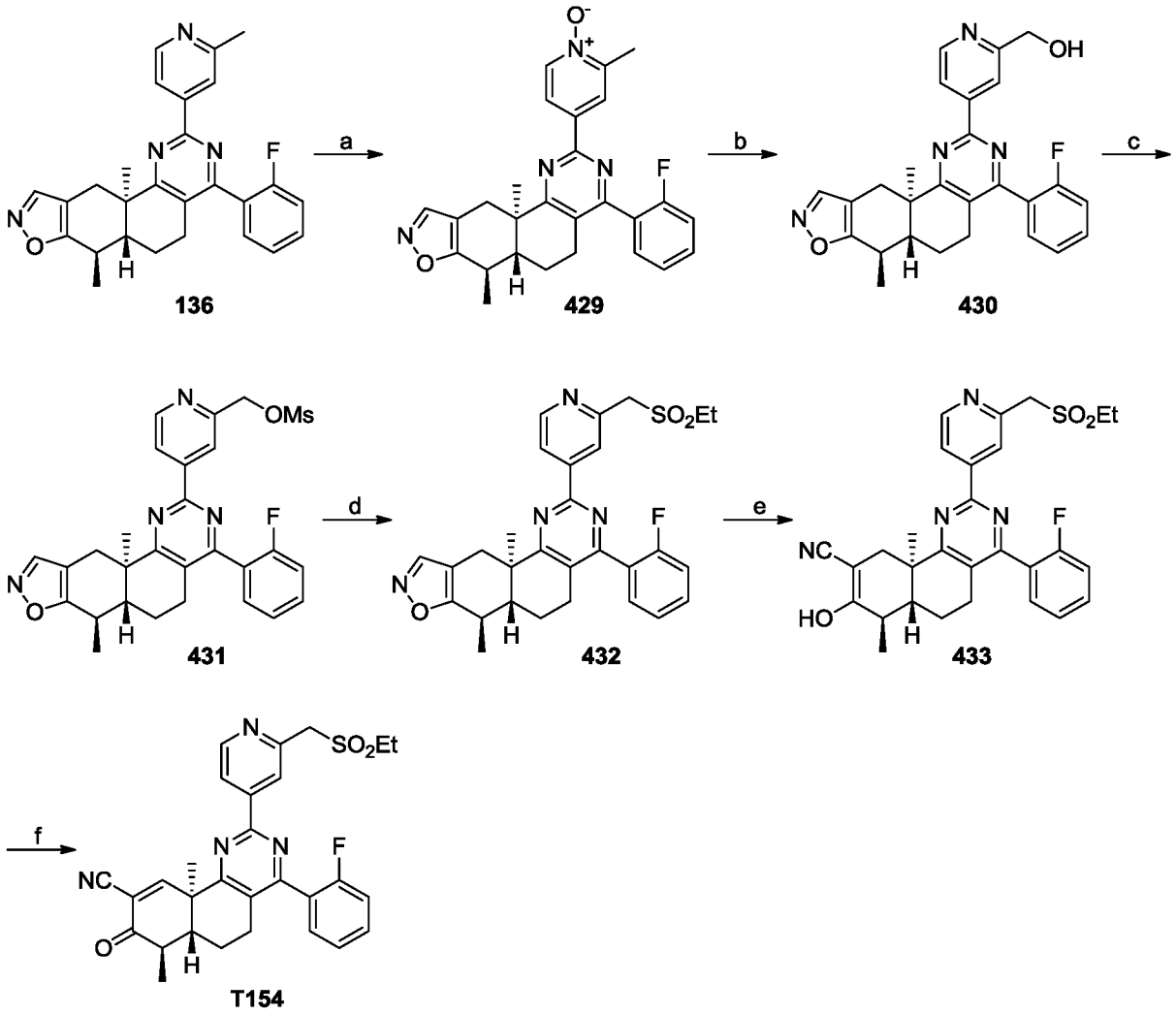
Реагенти й умови: a) метил(трифенілфосфораніліден)ацетат, бензол, 80 °C; b) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C; h) водн. 1 N HCl, EtOH, 50 °C; i) $Me_2NH{\cdot}HCl$, HATU, DIPEA, CH_2Cl_2, 0 °C до к. т.

Схема 93.



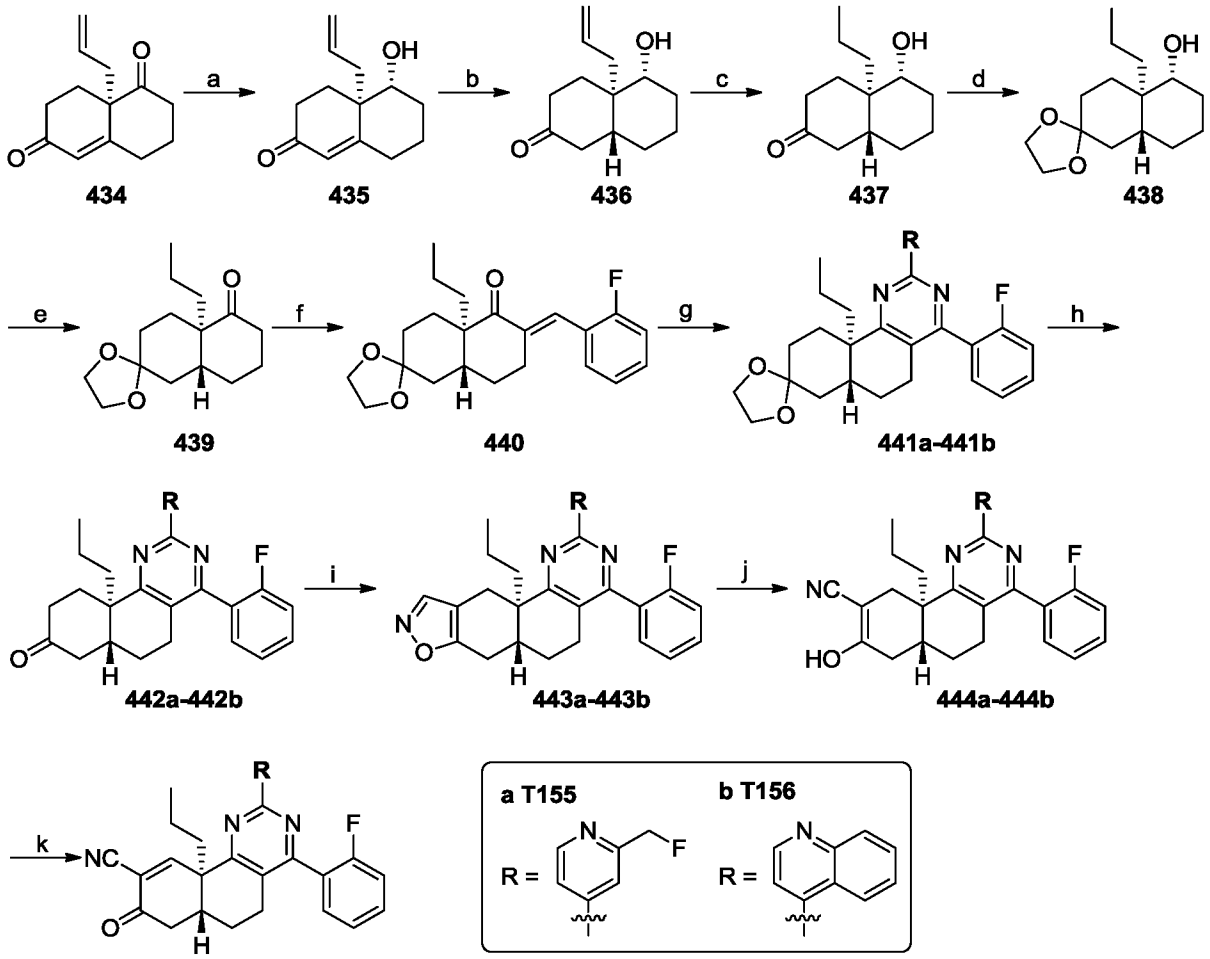
Реагенти й умови: a) $EtSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 °C; b) K_2CO_3, MeOH, к. т.; c) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 94.



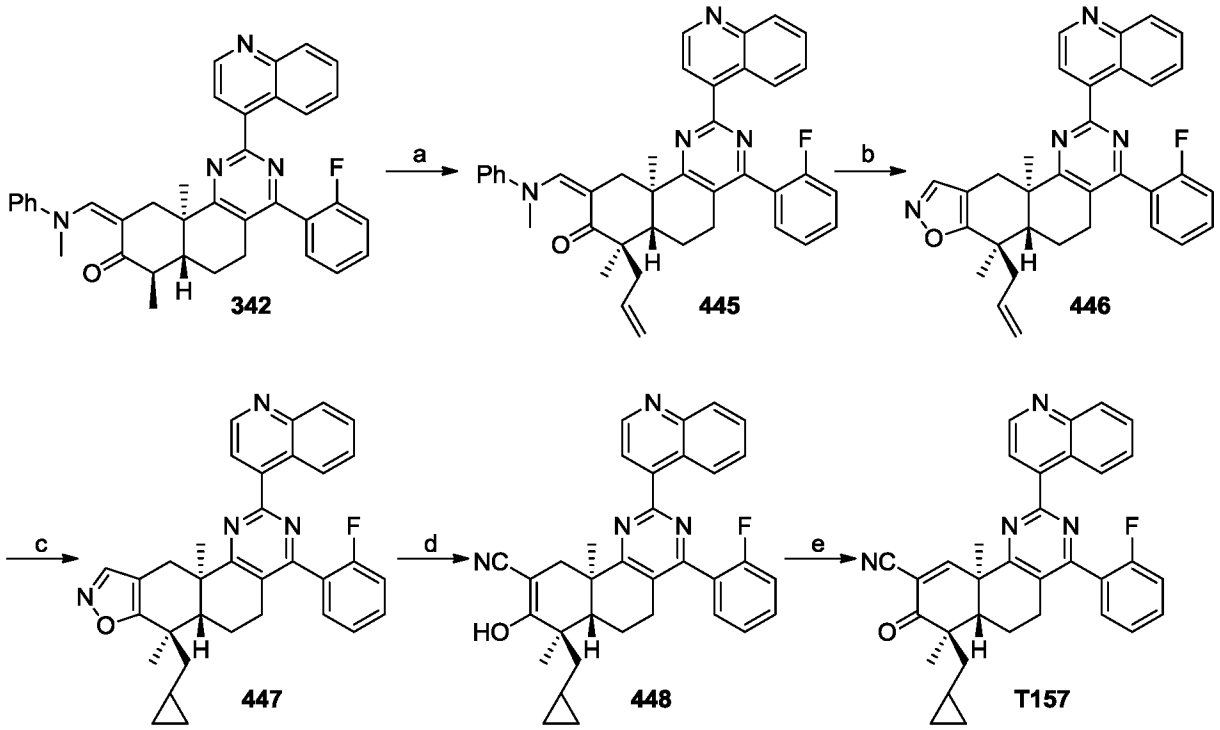
Реагенти й умови: a) м-ХЛБК, CH_2Cl_2, к. т.; b) i) TFAA, CH_2Cl_2, к. т.; ii) насыщ. водн. $NaHCO_3$, EtOAc, к. т.; c) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C; d) $EtSO_2Na$, ДМФ, к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 95.



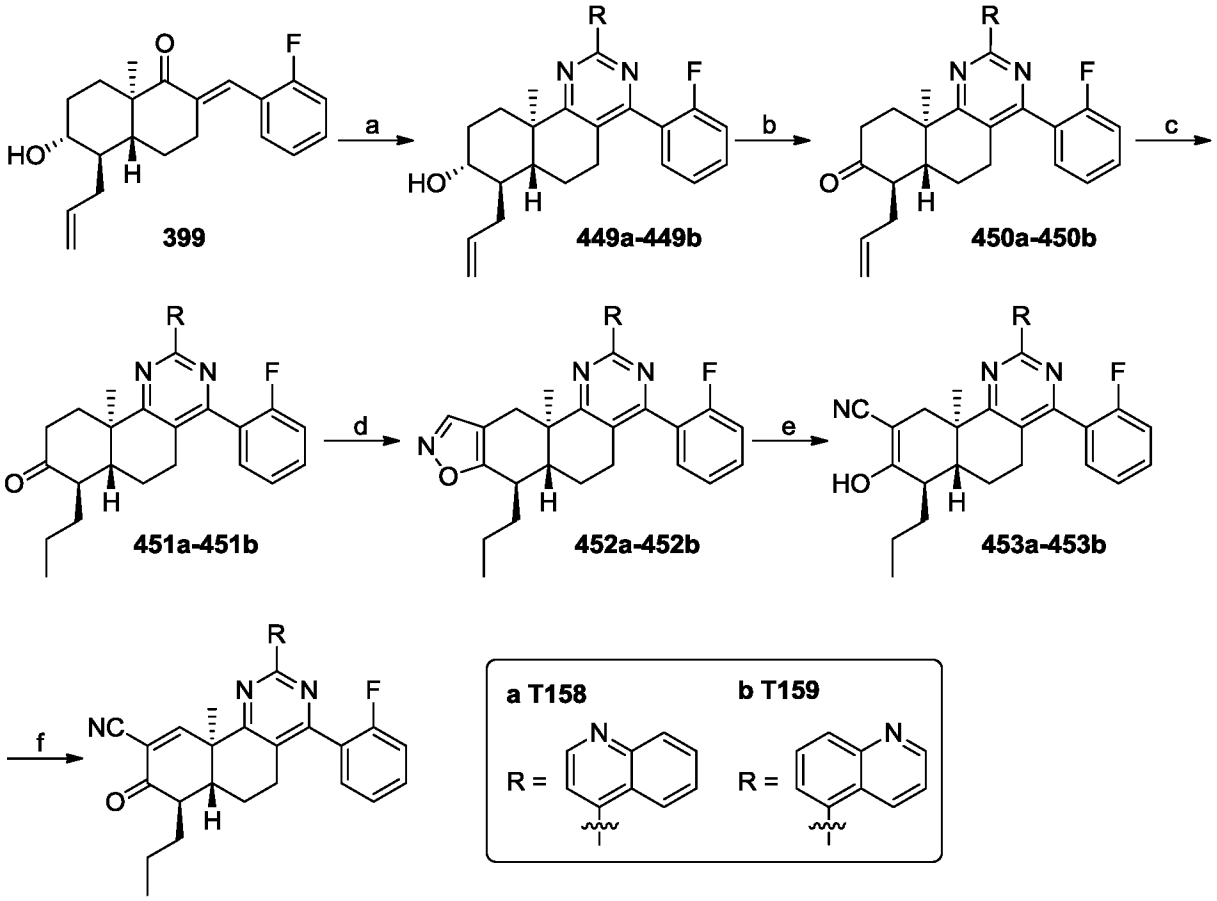
Реагенти й умови: a) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; b) Li/NH_3 (l), t-BuOH, ТГФ, -78 °C; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 атм., к. т.; d) етиленгліколь, п-TsOH·H_2O, бензол, зворотній холодильник, -H_2O; e) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; f) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; g) i) амідину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; h) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; i) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, водн. 12 N HCl, 50 °C; j) K_2CO_3, MeOH, к. т.; k) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 96.



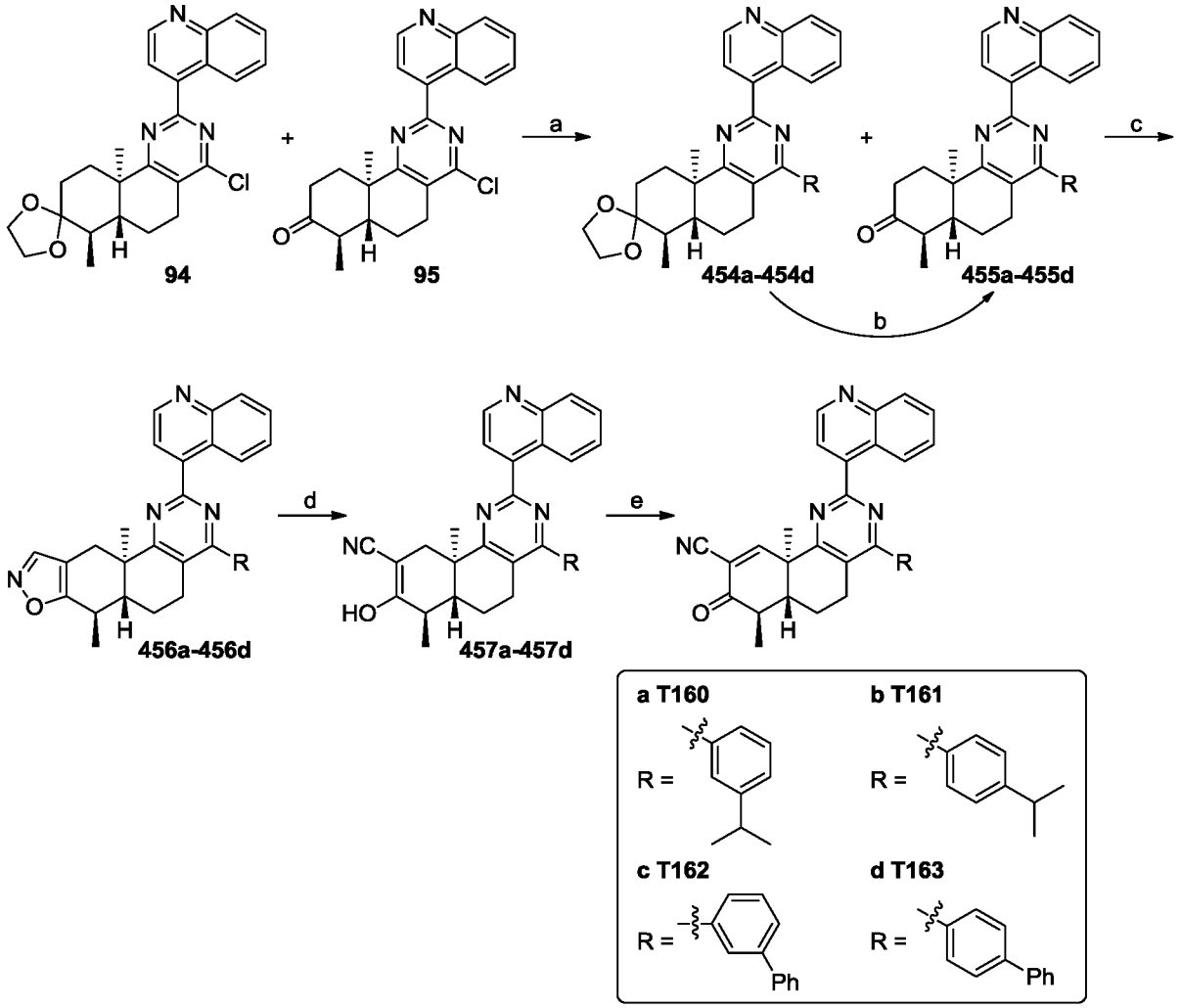
Реагенти й умови: a) t-BuOK, алілбромид, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, водн. 1N HCl, EtOH, 55 °C; c) i) i-Bu_3Al, CH_2I_2, CH_2Cl_2, к. т.; ii) NMO, OsO_4, ацетон, H_2O, 0 °C до к. т.; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 97.



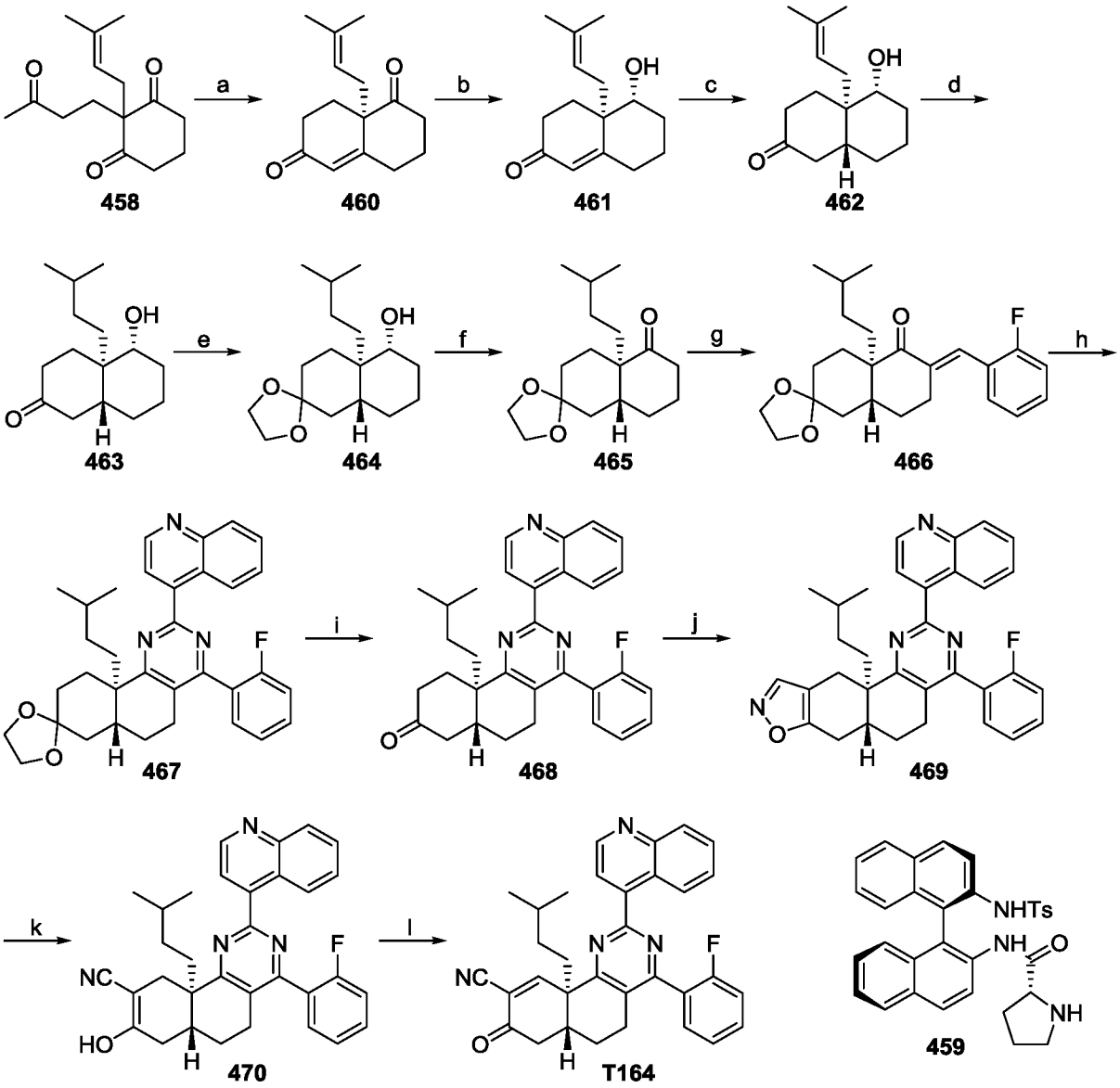
Реагенти й умови: a) i) амідину гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) перйодинан Десса-Мартина, CH_2Cl_2, к. т.; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C-к. т.; ii) водн. 6 N HCl, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 98.



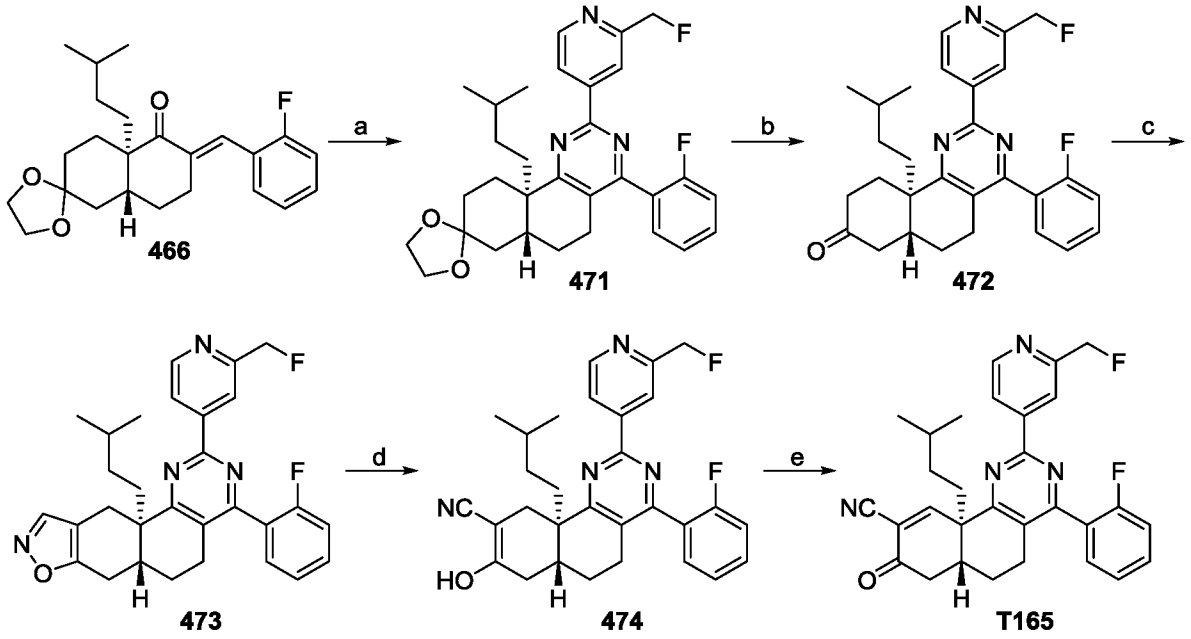
Реагенти й умови: a) арилборонова кислота, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-діоксан, 90 °C; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, к. т.; ii) водн. 12 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C, 2 h; ii) піридин, 60 °C.

Схема 99.



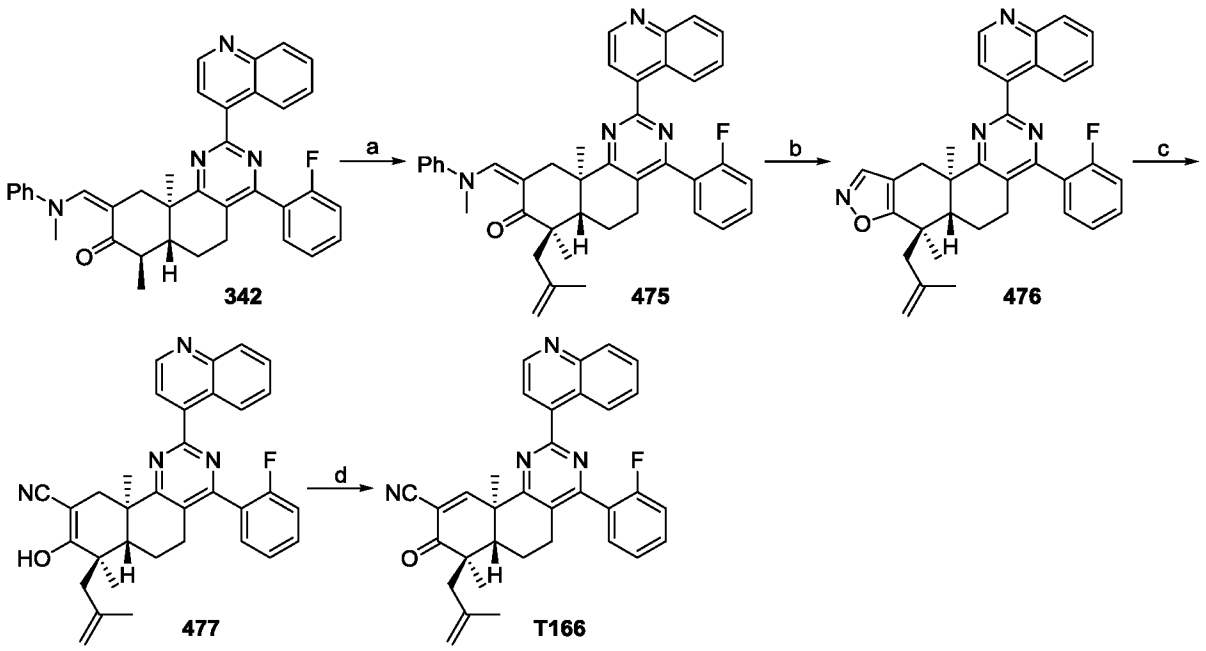
Реагенти й умови: a) 459, бензойна кислота, к. т.; b) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C; c) Li/NH_3 (l), t-BuOH, ТГФ, -78 °C; d) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 атм., к. т.; e) етиленгліколь, п-$TsOH \cdot H_2O$, бензол, зворотній холодильник, $-H_2O$; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, к. т.; g) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, i-PrOH, к. т.; h) i) 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; i) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т. до 50 °C; j) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, водн. 6 N HCl, 55 °C; k) K_2CO_3, MeOH, к. т.; l) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 100.



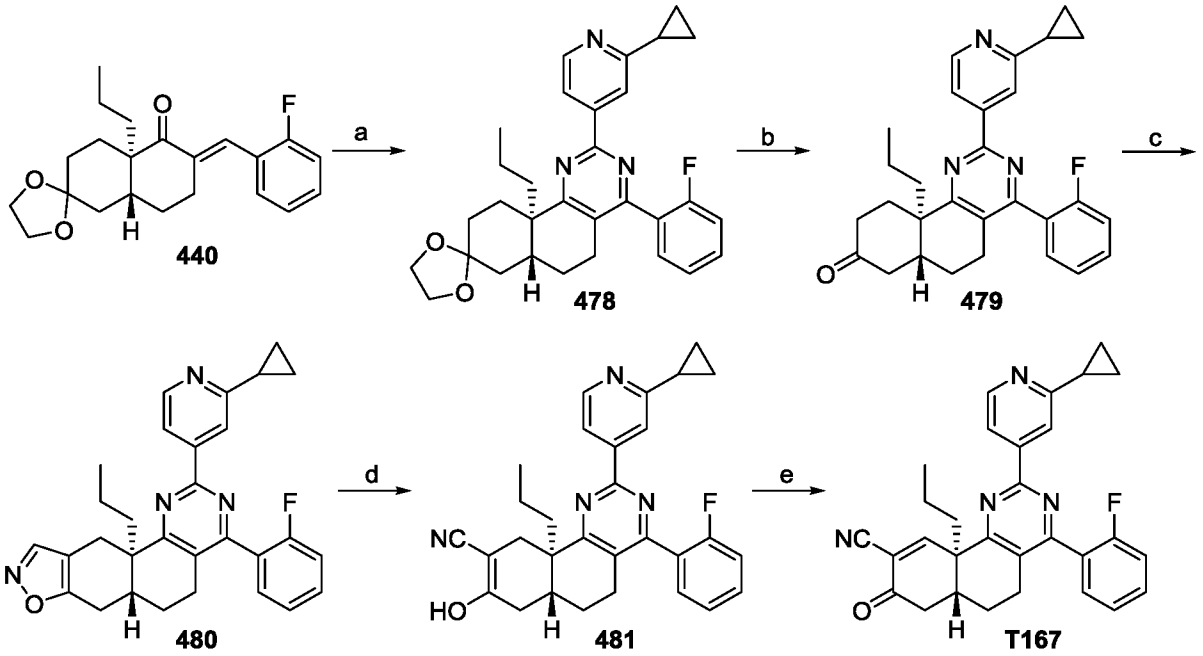
Реагенти й умови: a) i) амідин HCl, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. HCl, ТГФ, к. т. до 50 °C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) водн. HCl, $H_2NOH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 101.



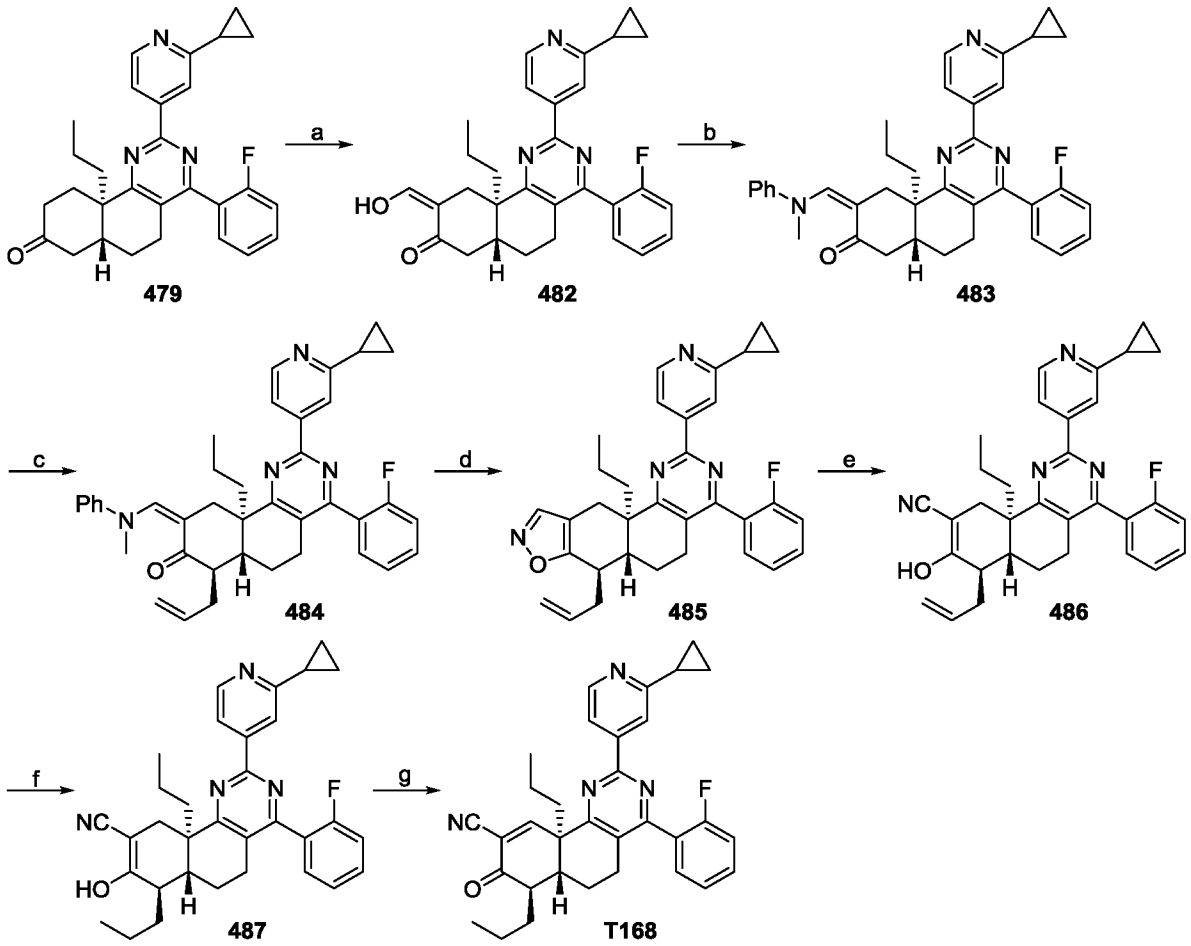
Реагенти й умови: a) t-BuOK, 3-хлор-2-метилпропен, ТГФ, 0 °C до к. т.; b) $H_2NOH{\cdot}HCl$, водн. HCl, EtOH, 60 °C до к. т.; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) DDQ, толуол, к. т.

Схема 102.



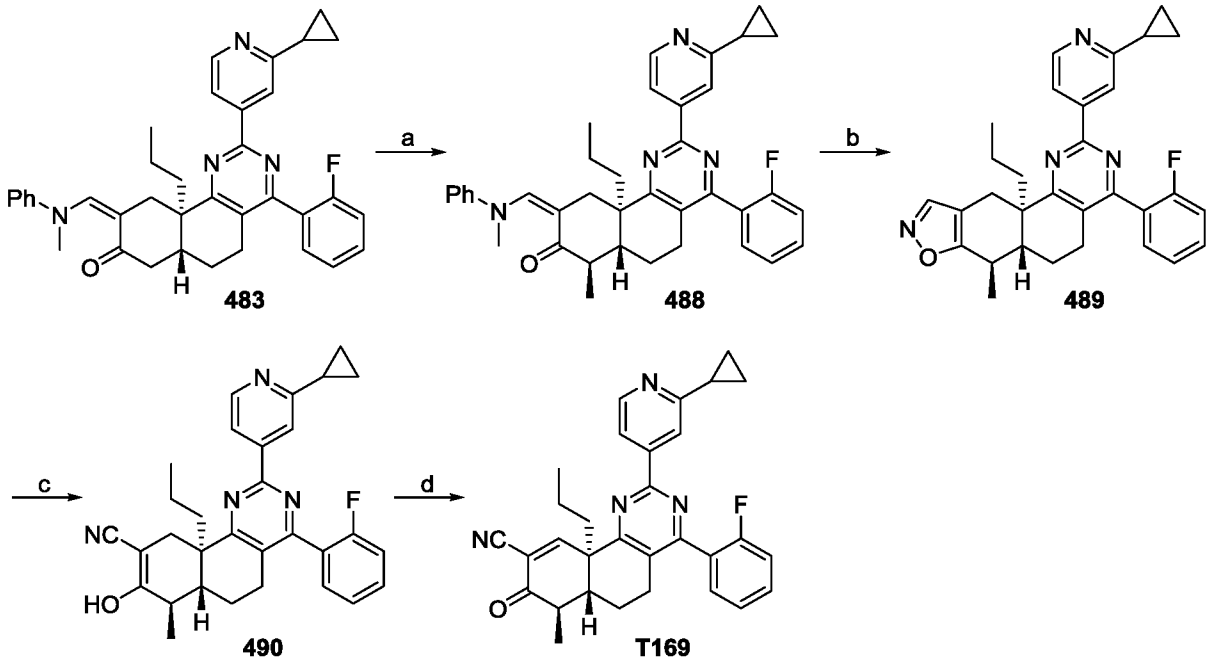
Реагенти й умови: a) i) 2-циклопропілізонікотинаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) водн. 3 N HCl, ТГФ, к. т.; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, водн. 12 N HCl, 50 °C; d) K_2CO_3, MeOH, к. т.; e) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 103.



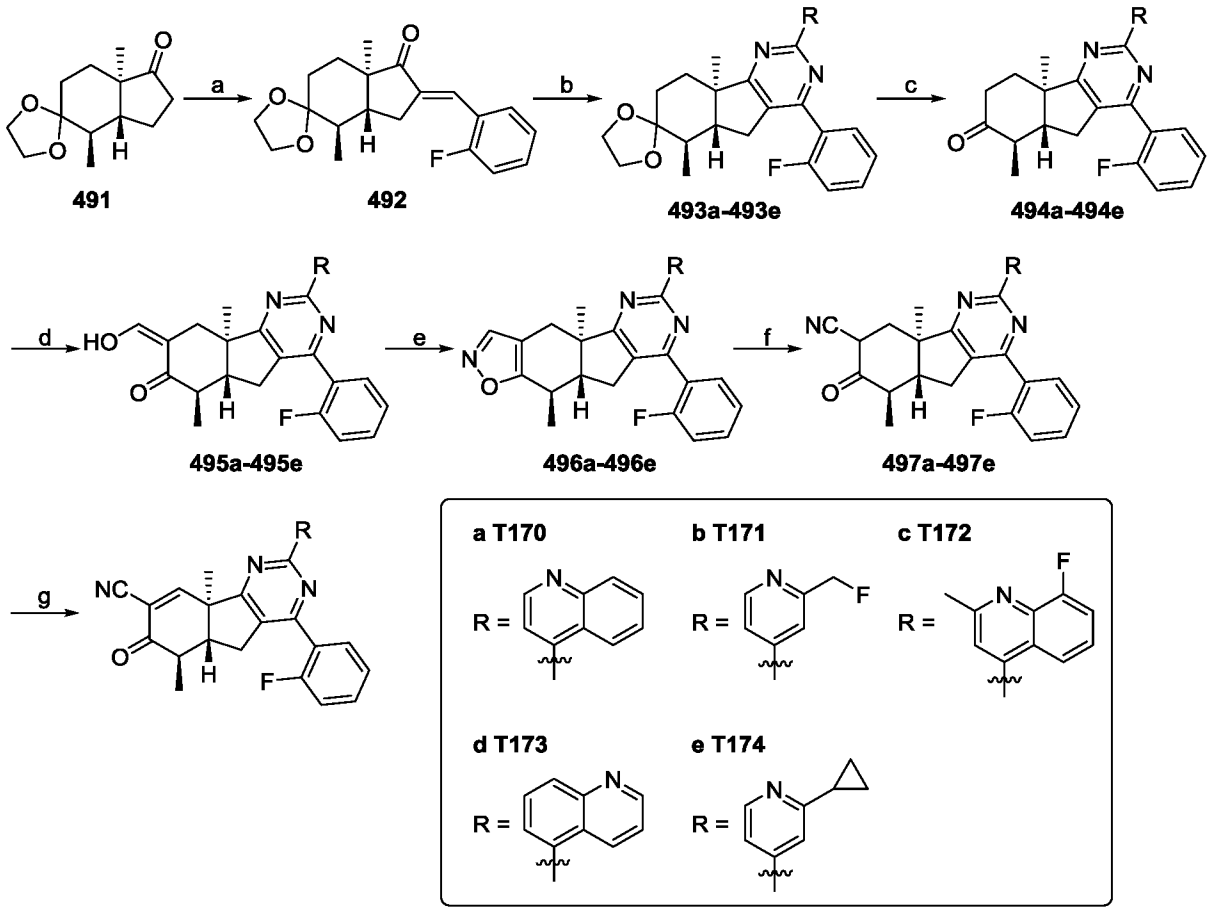
Реагенти й умови: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; b) N-метиланілін, 3 Å молекулярні сита, п-TsOH, CH_2Cl_2, к. т.; c) i) LDA, циклогексан, ТГФ, 0 °C; ii) алілбромид, 0 °C; d) $NH_2OH \cdot HCl$, 1N водн. HCl, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) 10% Pd/C, H_2 (1 атм.), EtOAc, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 104.



Реагенти й умови: a) i) LDA, циклогексан, ТГФ, 0 °C; ii) MeI, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 1 N водн. HCl, 55 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

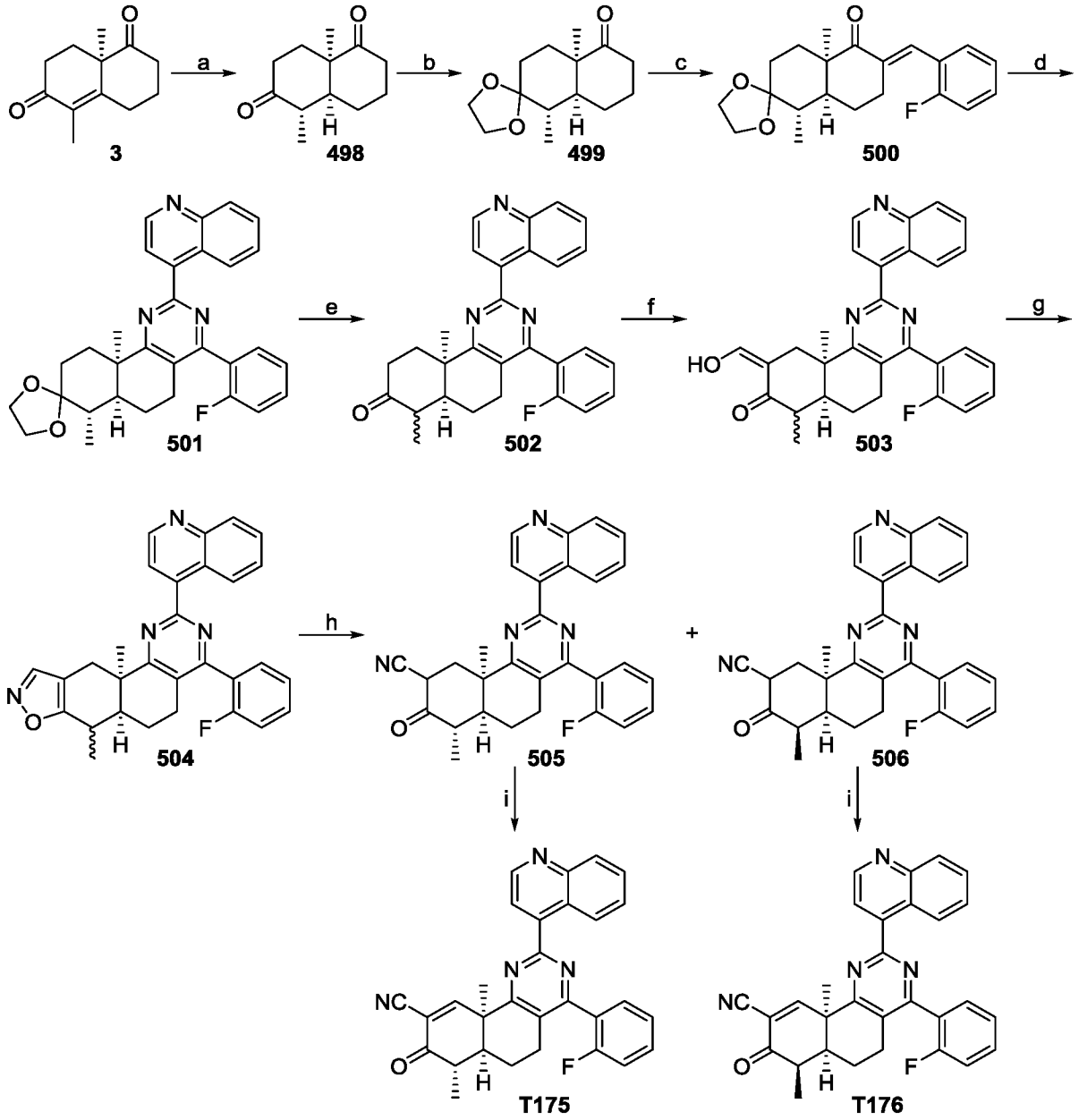
Схема 105.



Реагенти й умови: a) 2-F-бензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; b) i) амідин HCl, K_2CO_3, EtOH,

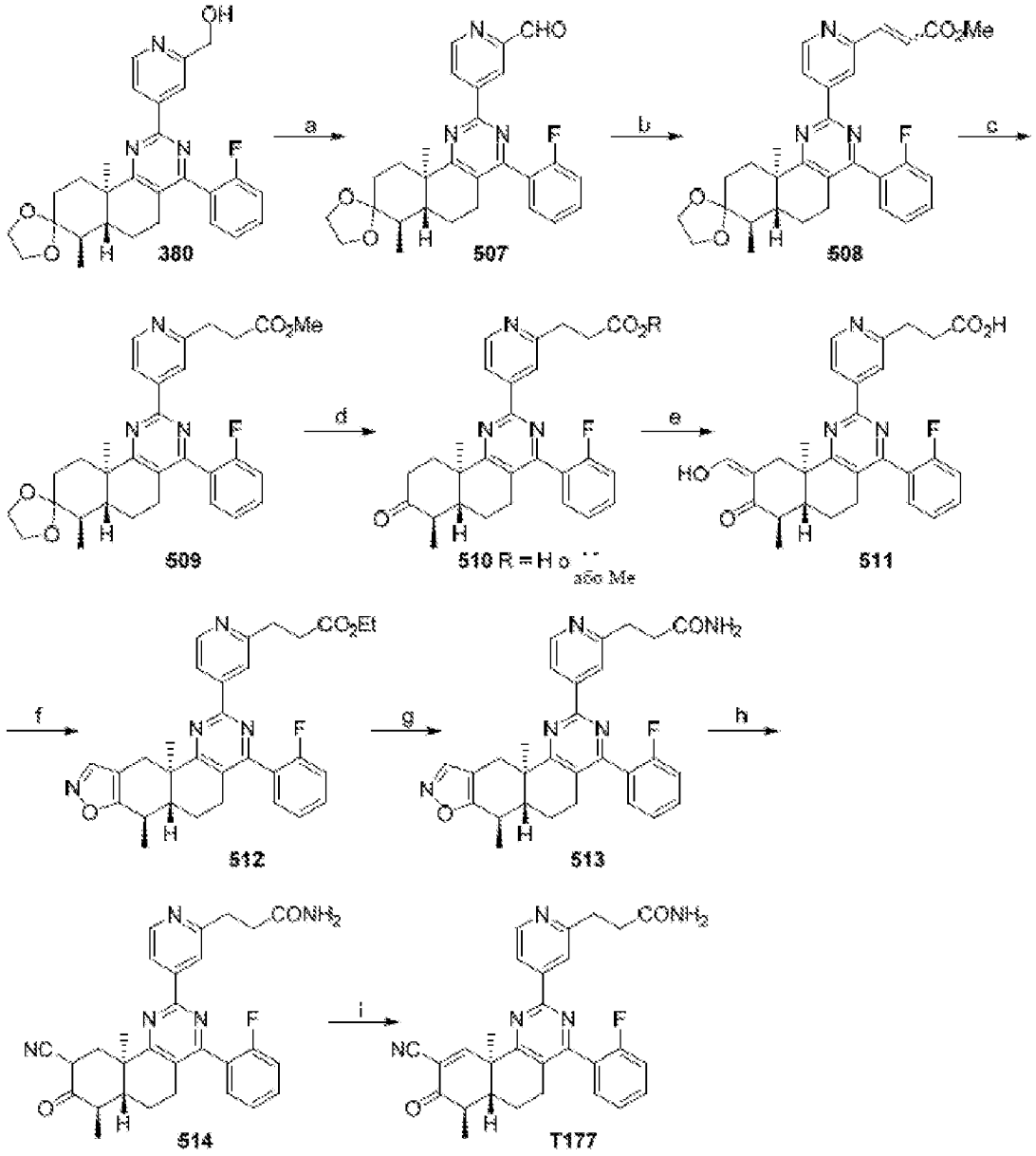
зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; c) водн. HCl, ТГФ, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N водн. HCl, EtOH, 55 °C; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 106.



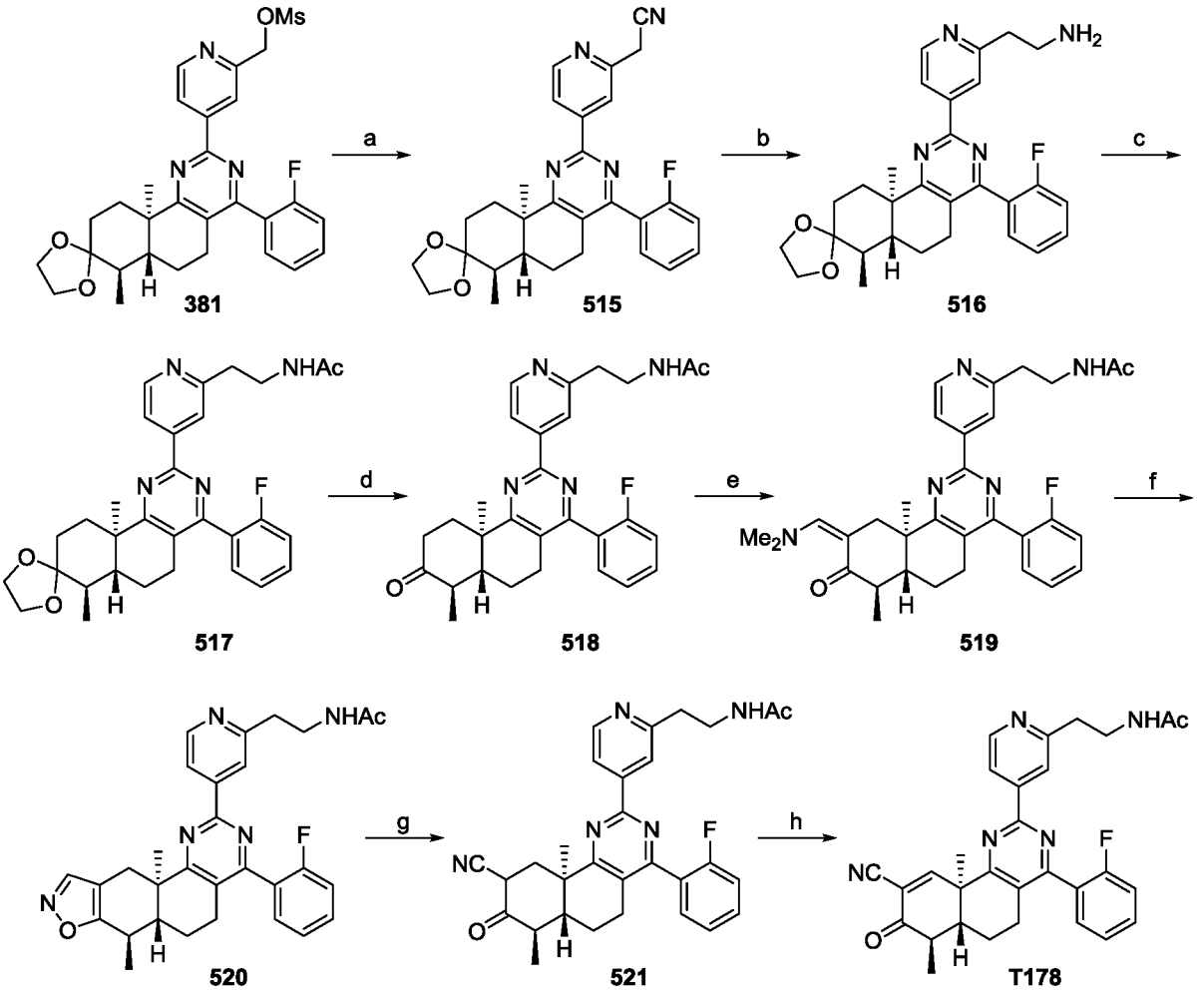
Реагенти й умови: a) H_2 (1 атм.), 5% Pd/C, 95% водн. EtOH, к. т.; b) 2-етил-2-метил-1,3-діоксолан, п-TsOH, етиленгліколь, 15 °C; c) 2-F-бензальдегід, KF/Al_2O_3, EtOH, к. т.; d) i) амідин HCl, K_2CO_3, EtOH, зворотній холодильник; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; e) водн. HCl, ТГФ, к. т.; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; g) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N водн. HCl, EtOH, 55 °C; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) піридин, 60 °C.

Схема 107.



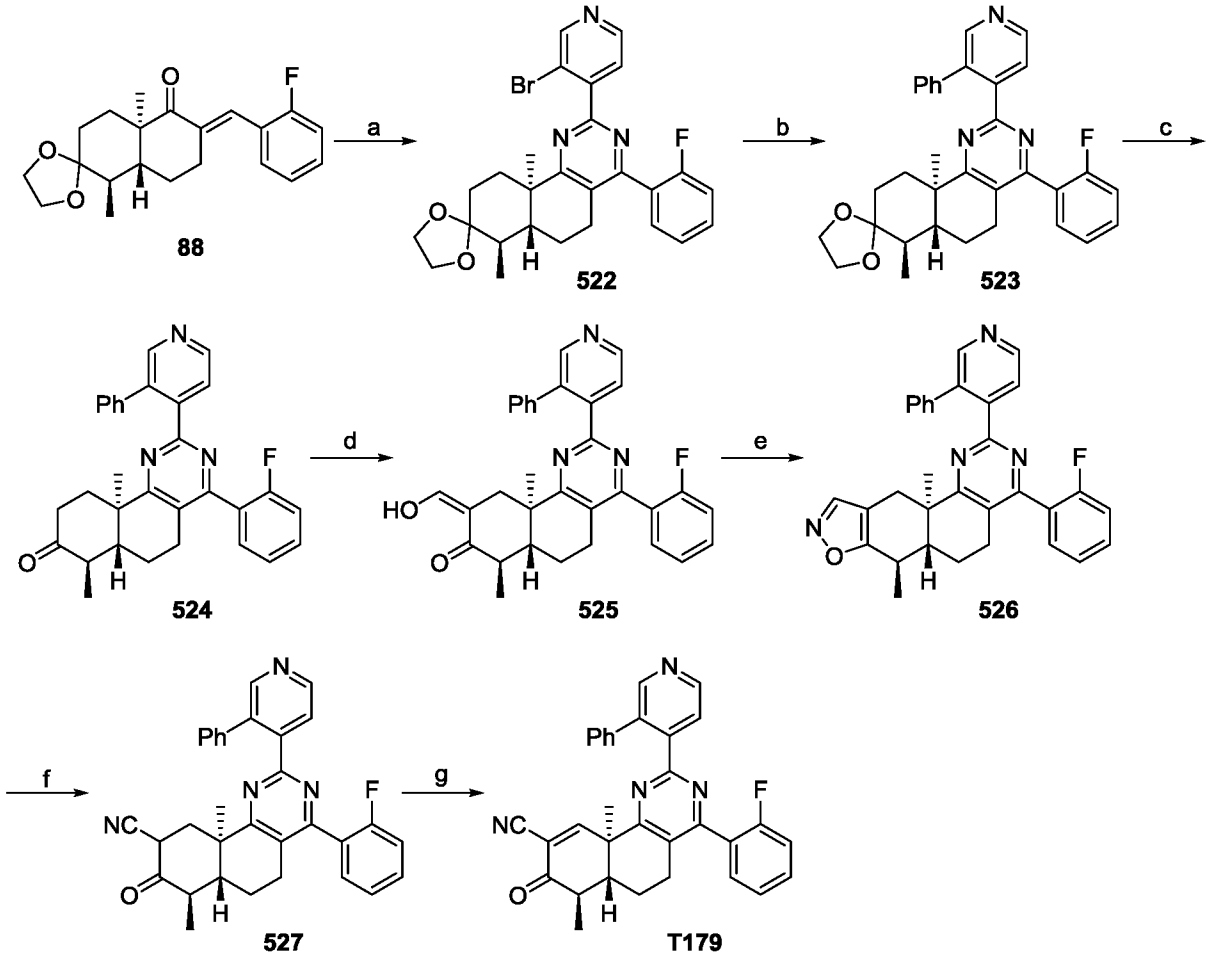
Реагенти й умови: a) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) метил (трифенілфосфораніліден)ацетат, бензол, к. т.; c) H_2 (1 атм.), 10% Pd/C, EtOAc, к. т.; d) 3 N водн. HCl, ТГФ, к. т.; e) HCO_2Et, NaOEt, EtOH, к. т.; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; g) NH_4Cl, $AlMe_3$, толуол, 0 °C до к. т.; h) K_2CO_3, MeOH, к. т.; i) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) піридин, 60 °C.

Схема 108.



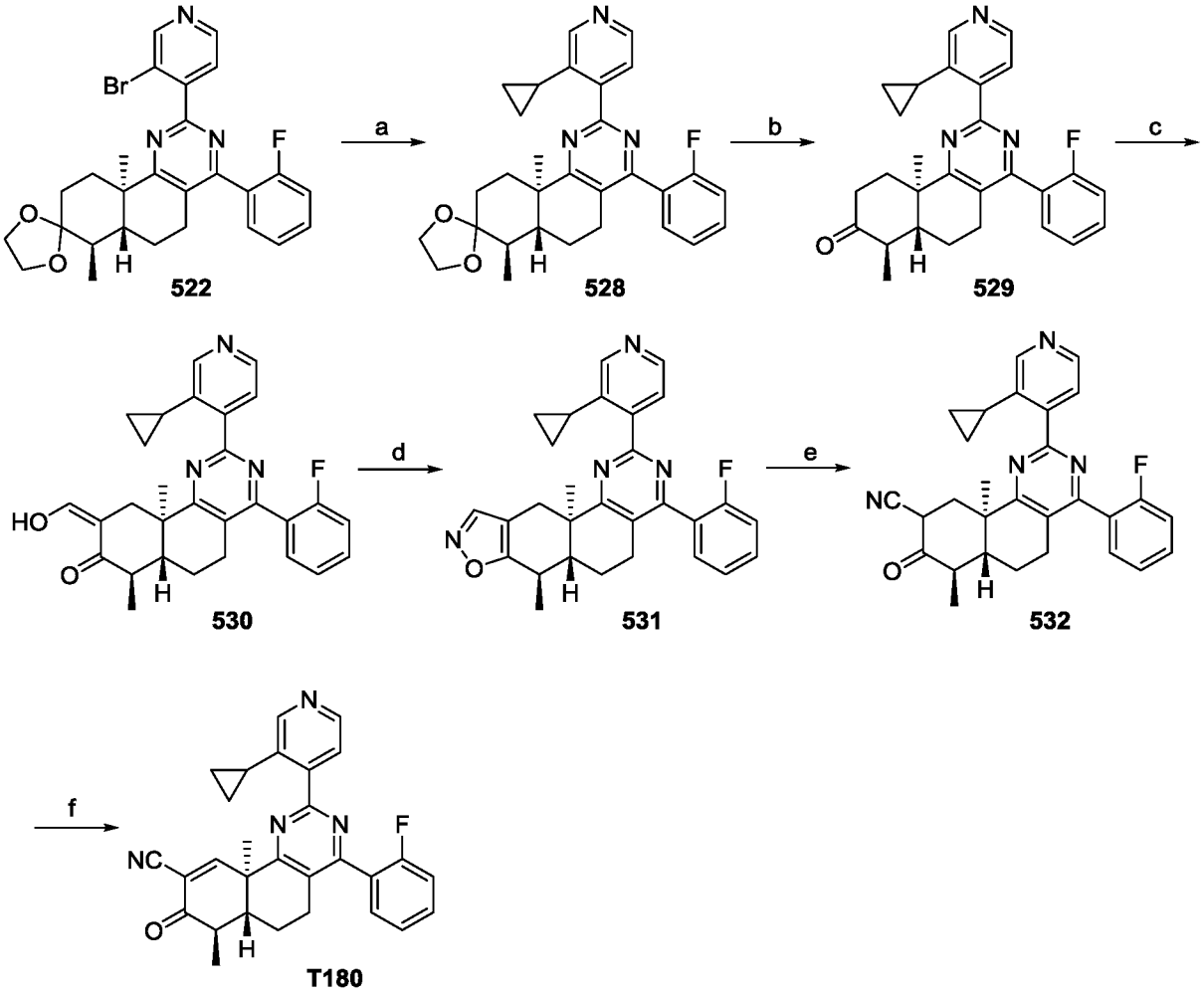
Реагенти й умови: a) KCN, 18-краун-6, MeCN, 50 °C; b) H_2 (1 атм.), нікель Ренея W2, MeOH, к. т.; c) NaOAc, Ac_2O, к. т.; d) 3 N водн. HCl, ТГФ, к. т.; e) N,N-диметилформаміда диметилацетал, 100 °C; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; g) K_2CO_3, MeOH, к. т.; h) 1) DBDMH, ДМФ, 0 °C; 2) піридин, 60 °C.

Схема 109.



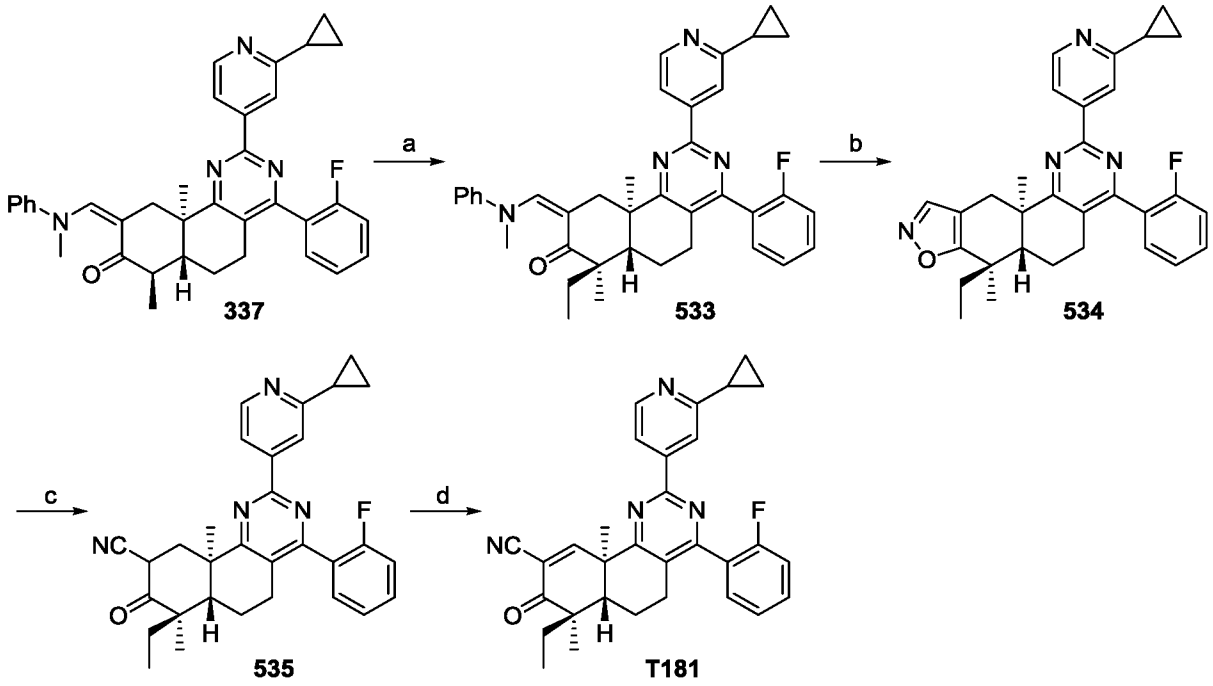
Реагенти й умови: a) i) 3-бромізонікотинаміду гідрохлорид, K_2CO_3, EtOH, к. т. до 80 °C; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, к. т.; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-діоксан, ДМФ, 100 °C; c) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; f) K_2CO_3, MeOH, к. т.; g) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 110.



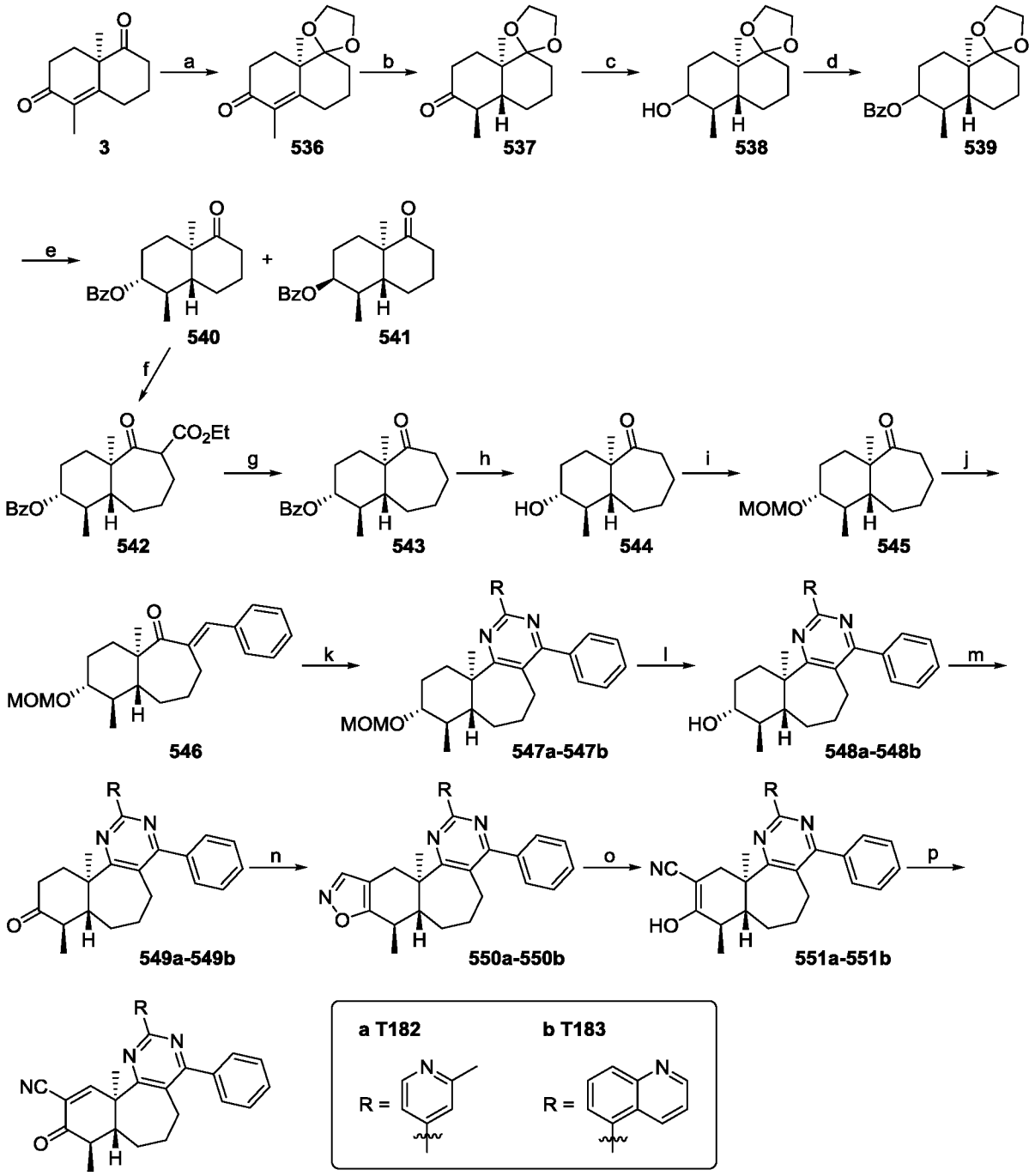
Реагенти й умови: a) кальцію циклопропілтрифторборат, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, RuPhos, толуол, вода, 100 °C; b) водн. 3 N HCl, MeOH, к. т.; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, к. т.; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C до к. т.; e) K_2CO_3, MeOH, к. т.; f) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 60 °C.

Схема 111.



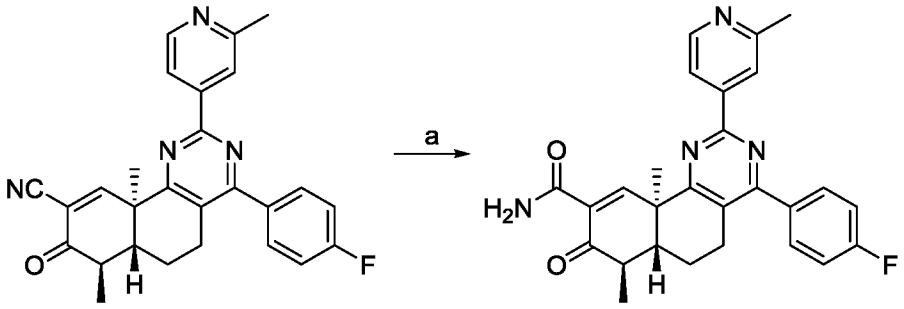
Реагенти й умови: a) t-BuOK, EtI, ТГФ, 0 °C; b) $NH_2OH \cdot HCl$, 1 N водн. HCl, EtOH, 60 °C; c) K_2CO_3, MeOH, к. т.; d) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, ДМФ, 55 °C.

Схема 112.



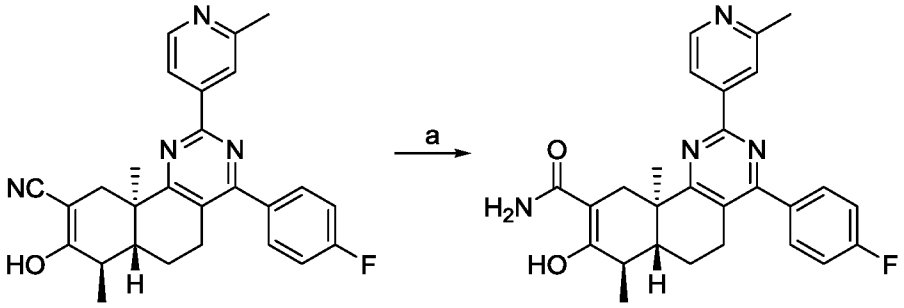
Реагенти й умови: a) етиленгліколь, п-TsOH·H_2O, 15 °C; b) Li, NH_3 (рід.), H_2O, ТГФ, -78 °C до -30 °C; c) $LiAlH_4$, Et_2O, -78 °C; d) PhCOCl, піридин, CH_2Cl_2, 15 °C; e) 3 N водн. HCl, EtOH, 20 °C; f) етилдіазоацетат, BF_3·OEt_2, Et_2O, 0 °C до 25 °C; g) LiI, H_2O, 2,4,6-колідин, 150 °C; h) 2 M водн. NaOH, EtOH, 15 °C; i) MOMCl, $(i\text{-}Pr)_2EtN$, CH_2Cl_2, к. т.; j) PhCHO, t-BuOK, t-BuOH, зворотній холодильник; k) 2-метилізоникотинамід гідрохлорид, t-BuOK, 1,4-діоксан, 200 °C, мікрохвильовий випромінювач; l) 12 N водн. HCl, ТГФ, H_2O, к. т.; m) періодинан Деса-Мартина, CH_2Cl_2, к. т.; n) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C до к. т.; ii) 12 N водн. HCl, NH_2OH·HCl, EtOH, 55 °C; o) NaOMe, MeOH, 55 °C; p) i) DBDMH, ДМФ, 0 °C; ii) піридин, 55 °C.

Схема 113.



Реагенти й умови: a) гідрид(диметилфосфінова кислота-kP)[гідроген біс(диметилфосфініто-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, зворотній холодильник.

Схема 114.



Реагенти й умови: a) гідрид(диметилфосфінова кислота-kP)[гідроген біс(диметилфосфініто-kP)]платина(II), EtOH, H_2O, зворотній холодильник.

ii. Характеристики

I. Загальна інформація

Якщо не вказано інше, комерційні реагенти використовували в тому вигляді, в якому вони були отримані, і всі реакції проводили в атмосфері азоту. Якщо не вказано інше, карбоксимідаміди отримували з відповідних нітрилів або естерів карбонових кислот з використанням описаної в літературі процедури (Garigipati, 1990). Всі розчинники були класу BEPX або ACS. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) реєстрували на спектрометрі Varian Inova- 400 при робочих частотах 400 МГц (^{1}H ЯМР) або 100 МГц (^{13}C ЯМР). Хімічні зсуви (δ) наведені в м. ч. відносно залишкового розчинника (зазвичай хлороформу δ 7,26 м.д. для ^{1} H ЯМР) і констант зв'язку (J) в Гц. Кратність відзначається такими позначеннями: «с» для синглету, «д» для дублету, «т» для триплету, «к» для квадруплету і «м» для мультиплету. Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі Waters Micromass ZQ або Agilent 6120.

II. Характеристика сполуки

Сполука 2 Сполуку 1 (750,00 г, 5,95 моль) розчиняли в MeCN (8 л). Етилвінілкетон (625,15 г, 7,43 моль) і уінолонемін (962,57 г, 9,51 моль) додавали по краплях при 10 °C. Суміш перемішували протягом приблизно 4 год, протягом яких температуру підтримували нижче 25 °C. ТШХ (силікагель, петролейний етер/EtOAc = 3/1) показує, що вихідний матеріал повністю витрачений. MeCN видаляли на роторному випарнику, а залишок розбавляли етилацетатом (8 л). Суміш промивали водн. насич. KH_2PO_4 (8 л) і сольовим розчином (5 л). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Осад на фільтрі промивали MeCN (1 л). Об'єднаний фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 2 (1,20 кг, вихід 96%) у вигляді жовтої олії. m/z = 211,1 (M+1).

Сполука 3 Суспензію сполуки 2 (425,00 г, 2,02 моль), R-фенілаланіну (267,11 г, 1,62 моль), (1S)-(+)- камфорсульфонової кислоти (281,72 г, 1,21 моль) в MeCN (2,1 л) нагрівали при 50 °C протягом 24 годин, потім при 60 °C протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (3 л) і водн. насич. $NaHCO_3$ (3 л). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (3 л), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали з петролейним етером/EtOAc від 8/1 до

6/1. Фільтрат концентрували, отримуючи неочищену сполуку 3 (388 г, кількісний вихід).

Неочищену сполуку 3 (1,55 кг, 8,06 моль) розчиняли в MTBE (1,55 л). Суміш охолоджували до 0 °C і затравляли очищеною сполукою 3. Суміш зберігали при 0 °C протягом 2 год, потім охолоджували до -10 °C і витримували при однаковій температурі протягом 24 год. Осад збирали фільтруванням і промивали холодним MTBE (300 мл), отримуючи сполуку 3 (792 г, вихід 51%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 193,1 (M+1).

Сполука 4 Сполуку 3 (200,00 г, 1,04 моль) розчиняли в EtOH (2,80 л) і охолоджували до -5 °C (внутрішня температура). Боргідрид натрію (11,02 г, 291,30 ммоль) додавали порціями протягом 30 хвилин. Суміш перемішували протягом 2 годин, протягом яких температуру внутрішньої реакції підтримували нижче 0 °C. ТШХ (силікагель, петролейний етер/EtOAc = 1/1) показала, що вихідний матеріал повністю витрачений. Оцтову кислоту (96 мл, 1,68 моль) додавали по краплях. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш концентрували на роторному випарнику. Додавали EtOAc (1,5 л) і суміш охолоджували до 0 °C. Водн. NaOH [отриманий з NaOH (80 г, 2 моль) і крижану воду (1 л)] додавали для доведення pH до ~ 8. Водний шар екстрагували EtOAc (500 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (1 л), сушили над Na_2SO_4, фільтрували крізь шар силікагелю і концентрували in vacuo з отриманням сполуки 4 (204,20 г, кількісний вихід) у вигляді в'язкої прозорої олії, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. m/z = 195,1 (M+1).

Сполука 5 До розчину сполуки 4 (204,20 г, ≤ 1,04 моль) в EtOAc (2,00 л) додавали 5% паладій на сульфаті барію (25,00 г). Суміш перемішували в атмосфері водню (15 фунтів на кв. дюйм) при 20 °C протягом 96 годин. Каталізатор відфільтровували й промивали EtOAc (500 мл). Об'єднаний фільтрат і промивання концентрували, отримуючи сполуку 5 (207 г, кількісний вихід) у вигляді олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Сполука 6 Розчин сполуки 5 (207,00 г, ≤ 1,04 моль) в EtOH (2,00 л) обробляли водн. 3 N HCl (738,4 мл, 2,22 моль) при 20 °C. Суміш перемішували протягом 2 годин і концентрували. Розчин розбавляли EtOAc (2,5 л) і промивали соляним розчином (2 × 1 л). Органічний екстракт концентрували й залишок фільтрували крізь шар силікагелю (елююючи з сумішшю петролейного етеру/EtOAc від 10/1 до 8/1), одержуючи неочищений продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (203,25 г). Тверду речовину розчиняли в MTBE (1,22 л) при 40 °C і додавали н-пентан (1,22 мл). Розчин охолоджували до кімнатної температури, затравляли очищеною сполукою 6 і витримували при -20 °C протягом 16 годин. Осад збирали фільтруванням, промивали холодною (-20 °C) сумішшю MTBE і н-пентану (1/1, 100 мл) і сушили в вакуумі з отриманням сполуки 6 (98 г, вихід 48%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 197,2 (M+1).

Сполука 7 До розчину сполуки 6 (118,00 г, 601,15 ммоль) в толуолі (2,60 л) послідовно додавали п-толуолсульфонат піридинію (15,11 г, 60,13 ммоль) і етиленгліколь (373,13 г, 6 , 01 моль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Дина-Старка протягом 3 годин. ТШХ (силікагель, петролейний етер/EtOAc = 3/1) показала, що реакція завершилася. Суміш охолоджували до кімнатної температури і промивали водою (2 × 1 л). Водні змивки екстрагували толуолом (2 × 1 л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з отриманням сполуки 7 (158,00 г, кількісний вихід) у вигляді склоподібної твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 241,1 (M+1).

Сполука 8 Додекагідрат двухосновного фосфату натрію (18,5 г, 51,66 ммоль) і уінолон вольфрамату натрію (4,26 г, 12,90 ммоль) розчиняли в водн. 30% H_2O_2 (175,49 г, 1,55 моль) з отриманням жовтого розчину. Розчин додавали по краплях до розчину сполуки 7 (311,00 г, 1,29 моль) в N, N- диметилацетаміді (2,60 л) при 60 °C протягом 15 хвилин. Суміш нагрівали при 90 °C протягом 3 годин. ТШХ (силікагель, петролейний етер/EtOAc = 3: 1) показала, що реакція завершилася. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc (5 л). Суміш промивали водн. 10% Na_2SO_3 (2,5 л) і водою (4 × 2 л) послідовно. Водні змивки екстрагували EtOAc (2 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 × 1 л), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в гептані (880 мл) при 40 °C. Розчин охолоджували при 4 °C протягом 1 години, затравляли очищеною сполукою 8 і потім витримували при -20 °C протягом 20 годин. Осад збирали фільтруванням, промивали холодними (-20 °C) гептаном (300 мл) і сушили in vacuo, отримуючи сполуку 8 (198,2 г, вихід 64%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 239,2 (M+1).

Сполука 9 До перемішуваного розчину сполуки 8 (10 г, 42,0 ммоль) в ТГФ (63 мл) додавали диметилкарбонат (35,3 мл, 419,3 ммоль) і гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 5,1 г, 127,5 ммоль) послідовно при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Після додавання суміш нагрівали до 80 °C протягом 16 год і охолоджували до 0 °C. Реакцію гасили додаванням по

краплях водн. насич. KH_2PO_4 і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 9 (11,1 г, вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 297 (M+1).

Сполука 10 Сполуку 9 (5,47 г, 18,47 ммоль) розчиняли в EtOH (65 мл). Додавали тіосечовину (14 г, 183,9 ммоль) і трет-бутоксид калію (2,1 г, 18,71 ммоль). Після нагрівання зі зворотнім холодильником протягом 16 годин реакційну суміш концентрували, змішували з водою (50 мл) і нейтралізували водн. 3 N HCl. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і висушували під вакуумом, отримуючи сполуку 10 (5,95 г, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 323 (M+1).

Сполука 11 Сполуку 10 (5,95 г, 18,47 ммоль) в хлороцтовій кислоті (17,5 г, 185,2 ммоль) нагрівали при 75 °C протягом 1 години. Додавали воду (15 мл) і суміш нагрівали при 100 °C протягом 4 годин. Додавали водн. кінц. HCl (1,5 мл, 18 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом ще 16 год, охолоджували й розбавляли крижаною водою (50 мл). Осад збирали фільтруванням і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 11 (4,8 г, вихід 99%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 263 (M+1).

Сполука 12 Сполуку 11 (4,8 г, 18,30 ммоль) розчиняли в $POCl_3$ (25 мл). Додавали N, N-диізопропілетиламін (2,6 г, 20,12 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 год, охолоджували й виливали на лід. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і висушували під вакуумом, отримуючи сполуку 12 (2,3 г, вихід 42%) у вигляді коричневої твердої речовини. m/z = 299 (M+1).

Сполука 13 До розчину сполуки 12 (100 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (3,3 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,10 мл, 0,43 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 1 N HCl (0,5 мл, 0,5 ммоль) додавали й суміш концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і водою, і органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 13 (82 мг, вихід 83%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 295 (M+1).

Сполука 14a Суміш сполуки 13 (150 мг, 0,509 ммоль), 2-метоксипіридин-4-боронової кислоти (111 мг, 0,726 ммоль), трифенілфосфіну (50,8 мг, 0,194 ммоль), фосфату калію (324 мг, 1,528 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (2,1 мл) і ДМФ (4,2 мл) продували N_2 протягом 30 хвилин. Додавали ацетат паладію (II) (22,9 мг, 0,102 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 95 °C протягом 2 год, охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 14a (136 мг, вихід 73%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 368 (M+1).

Сполука 15a До перемішуваного розчину сполуки 14a (130 мг, 0,354 ммоль) в етилформіаті (3 мл, 37,3 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,81 мл, 3,51 ммоль) при кімнатній температурі . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розподіляли між водн. KH_2PO_4 і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Осад розчиняли в EtOH (3 мл) і воді (0,3 мл) і обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (32 мг, 0,46 ммоль). Суміш нагрівали протягом ночі при 55 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Суміш розподіляли між водою і EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 15a (95 мг, вихід 68%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 393 (M+1).

Сполука 16a До розчину сполуки 15a (86,9 мг, 0,221 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,3 мл, 1,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 3 годин, охолоджували й концентрували. Залишок розділяли між водн. KH_2PO_4 і EtOAc, і органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 16a (58 мг, вихід 67%) у вигляді твердої речовини. m/z = 393 (M+1).

T2 До розчину сполуки 16a (56 мг, 0,143 ммоль) в бензолі (14 мл) додавали DDQ (42 мг, 0,186 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T2 (28 мг, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,89 (дд, J = 6,7, 18,7 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 391 (M+1).

Сполука 14b Суміш сполуки 13 (150 мг, 0,509 ммоль), естеру пінакола 2-метилпіридин-4-

боронової кислоти (168 мг, 0,767 ммоль), трифенілфосфіну (50,8 мг, 0,194 ммоль), фосфату калію (324 мг, 1 , 53 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (2,1 мл) і ДМФ (4,2 мл) продували азотом протягом 30 хвилин. Додавали ацетат паладію (II) (22,9 мг, 0,102 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 95 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 14b (140 мг, вихід 78%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 352 (M+1).

Сполука 15b До перемішуваного розчину сполуки 14b (130 мг, 0,370 ммоль) в етилформіаті (3 мл, 37,3 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,85 мл, 3,68 ммоль) при кімнатній температурі . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розподіляли між водн. KH_2PO_4 і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Осад розчиняли в EtOH (4 мл) і воді (0,4 мл) і обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (33,5 мг, 0,482 ммоль). Суміш нагрівали протягом ночі при 55 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Суміш розподіляли між водою і EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 15b (98 мг, вихід 70%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 377 (M+1).

Сполука 16b До розчину сполуки 15b (90 мг, 0,239 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,33 мл, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 3 годин, охолоджували й концентрували. Залишок розділяли між водн. KH_2PO_4 і EtOAc, і органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 16b (66 мг, вихід 73%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. m/z = 377 (M+1).

Сполука T3 До розчину сполуки 16b (60 мг, 0,159 ммоль) в бензолі (14 мл) додали DDQ (47 мг, 0,207 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T3 (22 мг, 37% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,66 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,89 (дд, J = 6,7, 18,8 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,61 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 375 (M+1).

Сполука 14c Сполуку 13 (50 мг, 0,17 ммоль), 3-піколін-4-боронову кислоту (35 мг, 0,26 ммоль), трифенілфосфін (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калію (108 мг, 0,51 ммоль) і ацетат паладію (7,6 мг, 0,034 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (1,4 мл) і ДМФ (0,7 мл) в мікрохвильовому флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 14c (58 мг, вихід 97%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 352 (M+1).

Сполука 15c До перемішуваного розчину сполуки 14c (80 мг, 0,23 ммоль) в етилформіаті (0,55 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,78 мл, 3,38 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,57 мл, 3,42 ммоль), EtOH (2,3 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (24 мг, 0,35 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 4 год. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 15c (63 мг, вихід 74%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 377 (M+1).

Сполука 16c Сполуку 15c (55 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в MeOH (1,5 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 50 мкл, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% KH_2PO_4. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 16c (48 мг, вихід 87%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 377 (M+1).

T4 Сполуку 16c (38 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в толуолі (2 мл) і бензолі (1 мл). Додавали DDQ (25 мг, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T4 (22 мг, вихід 58%) у

вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 8,60 (м, 2H), 7,91 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,90 (дд, J = 6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 375 (M+1).

Сполука 14d Сполуку 13 (150 мг, 0,51 ммоль), піридин-4-боронову кислоту (93 мг, 0,76 ммоль), трифенілфосфін (51 мг, 0,19 ммоль), фосфат калію (324 мг, 1,52 ммоль) і ацетат паладію (22 мг, 0,10 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (2,1 мл) і ДМФ (1,1 мл) в мікрохвильовому флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 14d (155 мг, вихід 90%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 338 (M+1).

Сполука 15d До перемішуваного розчину сполуки 14d (90 мг, 0,27 ммоль) в етилформіаті (0,64 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,93 мл, 4,03 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль), EtOH (2,5 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (28 мг, 0,40 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 15d (63 мг, вихід 65%). m/z = 363 (M+1).

Сполука 16d Сполуку 15d (63 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в MeOH (1,7 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 60 μл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% KH_2PO_4. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 16d (68 мг, кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 363 (M+1).

Т5 Сполуку 16d (60 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в бензолі (3,3 мл). Додавали DDQ (41 мг, 0,18 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 40 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т5 (30 мг, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,79 (м, 2H), 8,30 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 2,90 (дд, J = 5,9, 19,1 Гц, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,77 (дк, J = 6,8, 13,5 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 361 (M+1).

Сполука 14e Сполуку 13 (50 мг, 0,17 ммоль), 2-фторпіридин-4-боронову кислоту (36 мг, 0,26 ммоль), трифенілфосфін (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калію (108 мг, 0,51 ммоль) і ацетат паладію (8 мг 0,036 ммоль) зважували у флаконі і зберігали в вакуумі. Додавали 1,2-диметоксиетан (0,73 мл) і ДМФ (0,37 мл) (продуті азотом протягом 5 хвилин). Флакон заповнювали азотом і нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 100 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 14e (58 мг, вихід 96%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 356 (M+1).

Сполука 15e До перемішуваного розчину сполуки 14e (53 мг, 0,15 ммоль) в етилформіаті (0,36 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,52 мл, 2,25 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,37 мл, 2,22 ммоль), EtOH (1,5 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (16 мг, 0,23 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 15e (37 мг, вихід 65%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 381 (M+1).

Сполука 16e Сполуку 15e (37 мг, 0,097 ммоль) розчиняли в MeOH (2 мл). Додавали карбонат калію (68 мг, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали EtOAc і водн. 1 N HCl (1 мл). Суміш екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 16e (32 мг, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 381 (M+1).

Т6 Сполуку 16e (27 мг, 0,071 ммоль) розчиняли в бензолі (1,5 мл). Додавали DDQ (18 мг, 0,079 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної

температури. Реакційну суміш очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–15% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку Т6 (8 мг, 30% вихід) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (тд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 2,91 (дд, J = 6,2, 18,9 Гц, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 379 (M+1).

Сполука 17 Сполуку 13 (100 мг, 0,34 ммоль), піридин-3-боронову кислоту (62 мг, 0,50 ммоль), трифенілфосфін (34 мг, 0,13 ммоль), фосфат калію (216 мг, 1,02 ммоль) і ацетат паладію (15 мг, 0,067 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (1,4 мл) і ДМФ (0,7 мл) в мікрохвильовому флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, отримуючи сполуку 17 (106 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 338 (M+1).

Сполука 18 До розчину сполуки 17 (95 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1 М в ТГФ, 0,42 мл, 0,42 ммоль) при -78 °C. Після перемішування суміші при -78 °C протягом 10 хвилин додавали фенілселенілхлорід (82 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1,4 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом додаткових 1,5 год. Додавали водн. насич. NH_4Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням частково очищеного продукту. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc (4 мл) і ТГФ (1,2 мл). Перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,14 мл, 1,37 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Додавали водн. 10% Na_2SO_3. Суміш екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням сполуки 18 (46 мг, вихід 48%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 336 (M+1).

Сполука 19 Розчин сполуки 18 (36 мг, 0,11 ммоль) і йоду (27 мг, 0, 11 ммоль) в піридині (0,5 мл) нагрівали при 80 °C протягом 16 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% Na_2SO_3, водн. 1 N HCl і водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 19 (23 мг, вихід 46%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 462 (M+1).

Т7 Суміш сполуки 19 (21 мг, 0,046 ммоль), ціаніду цинку (17 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) продували азотом протягом 2 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (6 мг, 0,005 ммоль). Продувку азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексані, з отриманням сполуки Т7 (2,1 мг, вихід 13%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,66 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,72 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,88 (дд, J = 6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 361 (M+1).

Сполука 20 Сполуку 13 (60 мг, 0,20 ммоль), 4-піридинамін (38 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезію (100 мг, 0,31 ммоль), ксантфос (8 мг, 0,014 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (4 мг, 0,004 ммоль) зважували у флаконі. Флакон був запечатаний і утримувався під вакуумом. Додавали 1,4-діоксан (1 мл, продували азотом протягом 10 хвилин). Флакон наповнювали азотом, нагрівали при 100 °C протягом 16 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ацетон. Суміш фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали ацетоном. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 20 (70 мг, вихід 97%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 353 (M+1).

Сполука 21 До перемішуваного розчину сполуки 20 (60 мг, 0,17 ммоль) в етилформіаті (0,41 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,58 мл, 2,51 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,42 мл, 2,52 ммоль), EtOH (2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (18 мг, 0,26 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом додаткових 2,5 год. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–70% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 21 (52 мг, вихід 81%). m/z = 378 (M+1).

Сполука 22 Сполуку 21 (45 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в MeOH (1,2 мл). Додавали метоксид

натрію (25 мас.% в метанолі, 42 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% NaH_2PO_4. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 22 у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 378 (M+1).

T8 Сполуку 22 (все вищезгадане) розчиняли в бензолі (2,4 мл). Додавали DDQ (30 мг, 0,13 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 40 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% ацетону в CH_2Cl_2), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T8 (11 мг, 25% вихід із сполуку 21) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,15 (розш. с. 1H), 4,04 (с, 3H), 2,77 (ддд, J = 1,2, 7,3, 17,8 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 376,2 (M+1).

Сполука 23 До перемішуваного розчину сполуки 13 (117 мг, 0,40 ммоль) в етилформіаті (0,96 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,92 мл, 3,98 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (42 мг, 0,60 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 23 (93 мг, вихід 73%). m/z = 320 (M+1).

Сполука 25 Сполуку 23 (50 мг, 0,16 ммоль), уінолон-4-боронову кислоту (45 мг, 0,26 ммоль), трифенілфосфін (17 мг, 0,065 ммоль), фосфат калію (108 мг, 0,51 ммоль) і ацетат паладію (7,6 мг, 0,034 ммоль) зважували у флаконі і зберігали в вакуумі. Додавали 1,2-диметоксиетан (0,7 мл) і ДМФ (0,35 мл) (продуті азотом протягом 5 хвилин). Флакон заповнювали азотом і нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% ацетоном в CH_2Cl_2), щоб отримати суміш сполук 24 і 25 (15 мг, вихід 23%) у вигляді склоподібної твердої речовини. Суміш розчиняли в MeOH (0,72 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 13 мкл, 0,056 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% KH_2PO_4. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням сполуки 25. m/z = 413 (M+1).

T9 Сполуку 25 (все вищезгадане) розчиняли в бензолі (0,7 мл). Додавали DDQ (9 мг, 0,040 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 20 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% ацетоном в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T9 (6 мг, вихід 40%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,77 (дд, J = 0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,95 (дд, J = 6,0, 18,8 Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 411 (M+1).

Сполука 26 Сполуку 13 (100 мг, 0,34 ммоль), карбонат цезію (333 мг, 1,02 ммоль), трет-бутил–N-[2-(трифторборадуїл)етил]карбамат калію (85 мг, 0,34 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (14 мг, 0,019 ммоль) зважували у флаконі. Флакон утримували під вакуумом. Додавали толуол (3 мл) і воду (0,5 мл) (обидва розчинника продували азотом протягом 5 хвилин). Флакон наповнювали азотом, нагрівали при 100 °C протягом 16 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 26 (105 мг, 77% вихід). m/z = 404 (M+1).

Сполуки 27 і 28 До перемішуваного розчину сполуки 26 (105 мг, 0,26 ммоль) в етилформіаті (0,63 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,90 мл, 3,90 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно

додавали водн. 6 N HCl (0,65 мл, 3,90 ммоль), EtOH (2,6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (28 мг, 0,40 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом додаткових 2 год. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 27 (28 мг, вихід 25%) і сполуку 28 (42 мг, вихід 45%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. Сполука 27 m/z = 429 (M+1). Сполука 28 m/z = 357 (M+1).

Сполука 29 Сполуку 27 (28 мг, 0,065 ммоль) розчиняли в MeOH (0,65 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 23 мкл, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% NaH_2PO_4. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 29, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 429 (M+1).

T10 Сполуку 29 (все вищезгадане) розчиняли в толуолі (0,65 мл). Додавали DDQ (17 мг, 0,075 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 50 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–15% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T10 (19 мг, вихід 68% із сполуки 27) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (с, 1H), 5,17 (розш. с. 1H), 3,99 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 3,03 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 6,7, 18,4 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 427 (M+1).

Сполука 30 Сполуку 28 (40 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в MeOH (1,1 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 39 мкл, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год. і охолоджували до к. т. Додавали EtOAc. Суміш промивали водн. 10% NaH_2PO_4. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 30, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 357 (M+1).

T11 Сполуку 30 (все вищезгадане) розчиняли в толуолі (1,1 мл). Додавали DDQ (28 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 40 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T11 (20 мг, 50% вихід із сполуки 28) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. T11 являє собою суміш формамідних таутомерів в співвідношенні 3:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,80 (с), 8,79 (с), 3: 1, 1H], [8,19 (розш. с.), 8,09 (д, J = 12,1 Гц), 3: 1, 1H], [6,15 (розш. с.), 6,00 (розш. с.), 3: 1, 1H], 3,99 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,08 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,80 (дд, J = 6,7 , 18,4 Гц, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 355 (M+1).

T12 До розчину сполуки T10 (9 мг, 0,021 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,2 мл) додавали ТФК (50 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрували. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2, обробляли Et_3N (2 краплі) і очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T12 (10 мг, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,17 (розш. с. 2H), 3,95 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 3,22 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,78 (дд, J = 6,5, 18,4 Гц, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 327 (M+1).

Сполука 31 До суміші 4-амідинопіридину гідрохлориду (318 мг, 2,02 ммоль) в EtOH (1 мл) додавали карбонат калію (560 мг, 4,06 ммоль) і розчин сполуки 9 (500 мг, 1,69 ммоль) в EtOH (4 мл) послідовно. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрували. Додавали EtOAc (20 мл) і воду (2 мл). Суміш перемішували при 65 °C протягом 10 хв і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) додавали й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 5 хвилин. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 31 (400 мг, вихід 65%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 368 (M+1).

Сполука 32 До розчину сполуки 31 (938 мг, 2,56 ммоль) в толуолі (5 мл) додавали оксихлорид фосфору (V) (2,36 мл, 25,6 ммоль) при кімнатній температурі.. Суміш нагрівали при 100 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 7. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт

промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 32 (618 мг, вихід 71%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 342 (M+1).

Сполука 33 Суміш сполуки 32 (618 мг, 1,81 ммоль), фенілборонової кислоти (331 мг, 2,71 ммоль), карбонату натрію (575 мг, 5,42 ммоль) в 1,4-діоксані (14 мл) і води (5 мл) продували азотом протягом 5 хв. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (265 мг, 0,36 ммоль). Суміш продували азотом протягом ще 5 хвилин, нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc і воду. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 33 (640 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 384 (M+1).

Сполука 34 До перемішуваного розчину сполуки 33 (3,01 г, 7,87 ммоль) в етилформіаті (19 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 27 мл, 116,9 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (20 мл, 120 ммоль), EtOH (79 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (830 мг, 11,9 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 4 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 34 (2,62 г, вихід 82%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 409 (M+1).

T13 Сполуку 34 (2,617 г, 6,41 ммоль) розчиняли в MeOH (32 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до к. т. Додавали MTBE і водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T13 (2,363 г, вихід 90%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (м, 2H), 8,34 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 3,92 (дд, J = 5,7, 13,8 Гц, 1H), 3,59 (дд, J = 5,7, 13,7 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,60 (кв, J = 6,5, 12,9 Гц, 1H), 2,28 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,90 (дт, J = 2,7, 12,4 Гц, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,4 Гц, 3H); m/z = 409 (M+1).

T14 і T15 Сполуку T13 (2,363 г, 5,79 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (14 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (828 мг, 2,90 ммоль) в ДМФ (14 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (1,4 мл, 17,3 ммоль). Реакцію нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою, водн. 10% Na_2SO_3 і водн. 10% NaH_2PO_4. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом на роторному випарнику. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T14 (1,515 г, вихід 64%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (тдд, J = 2,7, 6,0, 13,8 Гц, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 407 (M+1).

З колонки фракції, що містять сполуку T15, об'єднували й концентрували. Неочищена речовина очищали флеш-хроматографією (C18, елюювання MeCN 0-80% в воді), отримуючи сполуку T15 (7 мг, вихід 0,3%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (м, 2H), 8,38 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 5,32 (с, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,29 (м,, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,61 (тдд, J = 6,2, 12,3, 18,6 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3H); м/z = 423 (M+1).

T16 Розчин сполуки T14 (100 мг, 0,25 ммоль) і гідридо(диметилфосфінової кислоти-кП)[водень-біс(диметилфосфініто-кП)]платини(II) (10 мг, 0,023 ммоль) в водн. 90% EtOH/вода (2,75 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин. Суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0–50% ацетону в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T16 (46 мг, вихід 44%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,51 (с, 1H), 8,77 (м, 2H), 8,49 (розш. с. 1H), 8,42 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 5,69 (розш. с. 1H), 2,96 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,77 (ддт, J = 7,0, 10,6, 13,4 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 425 (M+1).

Сполука 35 Розчин сполуки 31 (2,16 г, 5,89 ммоль) і водн. 3 N HCl (20 мл, 60 ммоль) в MeOH (10 мл) і ТГФ (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Зразок концентрували, охолоджували, підлужували водним 10%NH_4OH (50 мл), потім

екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 35 (1,80 г, вихід 95%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. m/z = 324 (M+1).

Сполука 36 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 35 (1,67 г, 5,16 ммоль) і етилформіату (21 мл, 260 ммоль) в ТГФ (25 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 4,8 мл, 25,6 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин розчин концентрували, потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і $CHCl_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 36 (2,09 г) у вигляді помаранчово-жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 352 (M+1).

Сполука 37 Суміш в атмосфері азоту сполуки 36 (все з останньої стадії), оцтової кислоти (3 мл, 52,4 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (540 мг, 7,77 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год., потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (100 мл) і екстрагували $CHCl_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 37 (1,29 г, 72% від сполуки 35) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 349 (M+1).

Сполука 38 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 37 (1,29 г, 3,69 ммоль) в метанолі (37 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 3,5 мл, 18,7 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і $CHCl_3$ (100 мл). Водну фазу повторно екстрагували 20% MeOH в $CHCl_3$ (100 мл). Об'єднаний органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 38 (1,03 г, вихід 80%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 349 (M+1).

T17 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 38 (1,03 г, 2,95 ммоль) в ДМФ (10 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (420 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хв. додавали піридин (2,4 мл, 29,7 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і 20% MeOH в $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку T17 (1,19 г, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,33 (розш. с. 1H), 8,87 (м, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,12 (дт, J = 2,6, 12,7 Гц, 1H), 1,76 (кдд, J = 6,6, 12,9, 19,5 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 347 (M+1).

T18 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки T17 (1,19 г, $\leq$ 2,95 ммоль), піридину (0,84 мл, 10,38 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (50 мг) в CH_2Cl_2 (30 мл) додавали по краплях розчин п-толуолсульфонілхлорида (980 мг, 5,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Після перемішування протягом 2 днів зразок концентрували, потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc, потім 5% MeOH в EtOAc), отримуючи сполуку T18 (341 мг, вихід 23%) і відновлювали сполуку T17 (507 мг, вихід 49%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. T18 ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 8,77 (м, 2H), 8,01 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 3,07 (ддд, J = 1,1, 6,8, 18,9 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 7,6, 11,2, 18,9 Гц, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 501 (M+1).

Сполука 39 Сполуку 8 (2,5 г, 10,5 ммоль) розчиняли в ТГФ (100 мл). Додавали бензальдегід (1,15 г, 10,8 ммоль) і метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 7,5 г, 41,7 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 39 (3,4 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 327 (M+1).

Сполука 40 Сполуку 39 (3,4 г, 10,4 ммоль) розчиняли в EtOH (50 мл). Додавали тіосечовину (6,3 г, 82,8 ммоль) і трет-бутоксид калію (1,18 г, 10,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Додали воду (50 мл). Суміш нейтралізували водн. 3 N HCl. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і висушували під вакуумом, отримуючи сполуку 40 (3,8 г, вихід 94%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 385 (M+1).

Сполука 41a Сполуку 40 (800 мг, 2,08 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали тіофен-2-карбоксилат міді (I) (1,2 г, 6,29 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (120 мг, 0,10 ммоль) і фенілборонову кислоту (380 мг, 3,11 ммоль). Суміш продували азотом протягом 10 хвилин, перемішували при 100 °C протягом 16 годин і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 41a (250 мг, вихід 28%) у вигляді олії. m/z = 427 (M+1).

Сполука 42a Сполуку 41a (250 мг, 0,59 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 42a (220 мг, вихід 98%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 383 (M+1).

Сполука 43a Сполуку 42a (220 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,6 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 420 мг, 2,3 ммоль). Після того як реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, її нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 43a (240 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 411 (M+1).

Сполука 44a Сполуку 43a (240 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (82 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 44a (220 мг, вихід 92%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 408 (M+1).

Сполука 45a Сполуку 44a (220 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 390 мг, 2,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі її нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 45a (220 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 408 (M+1).

T19 Сполуку 45a (220 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (95 мг, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при 50 °C протягом 16 год. Суміш концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T19 (90 мг, вихід 41%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 8,54 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,51 (м, 6H), 2,95 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,77 (дд, J = 7,0, 10,6, 13,3 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 406 (M+1).

Сполука 41b Сполуку 40 (800 мг, 2,08 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали тіофен-2-карбоксилат міді (I) (1,2 г, 6,29 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (120 мг, 0,10 ммоль) і 4-(трифторметил)фенілборонову кислоту (590 мг, 3, 11 ммоль). Суміш продували азотом протягом 10 хвилин, перемішували при 100 °C протягом 16 годин і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0–20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 41b (290 мг, вихід 28%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

Сполука 42b Сполуку 41b (290 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в ТГФ (4 мл) і додавали водн. 3 N HCl (2 мл, 6,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 42b (265 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 451 (M+1).

Сполука 43b Сполуку 42b (265 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,6 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 425 мг, 2,4 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі її нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 43b (280 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 479 (M+1).

Сполука 44b Сполуку 43b (280 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (82 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc, після чого промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і

концентрували, отримуючи сполуку 44b (270 мг, вихід 97%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

Сполука 45b Сполуку 44b (270 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 400 мг, 2,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі її нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 45b (270 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

T20 Сполуку 45b (270 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (100 мг, 0,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль), реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при 50 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T20 (105 мг, вихід 39%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,6, 12,7 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 474 (M+1).

Сполука 46 До перемішуваного розчину при 0 °C в атмосфері азоту T17 (1,39 г, 4,01 ммоль) і уінолонаміна (2,8 мл, 20,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) по краплях додавали розчин трифторметансульфонового ангідриду в CH_2Cl_2 (1,0 М, 6 мл, 6,0 ммоль). Зразок перемішували при 0 °C протягом 2,5 год, потім концентрували, потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 46 (905 мг, вихід 47%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 479 (M+1).

T21 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 46 (195 мг, 0,408 ммоль), 4-(гідроксиметил)фенілборонової кислоти (124 мг, 0,82 ммоль) і карбонату калію (170 мг, 1,23 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл). Додавали дихлорид 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)-ферроцен]паладію (II) (30 мг, 0,041 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 48 годин. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку T21 (20 мг, 11% вихід) у вигляді оранжевої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,54 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,1 Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,78 (ддт, J = 7,1, 10,5, 13,3 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 437 (M+1).

Сполука 47a Сполуку 39 (370 мг, 1,13 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл). Додавали ацетат формамідіну (240 мг, 2,30 ммоль) і трет-бутоксид калію (380 мг, 3,39 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок змішували з водою (20 мл) і нейтралізували водн. 3 N HCl. Осад збирали фільтрацією, промивали водою й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 47a (305 мг, вихід 76%) у вигляді твердої речовини. m/z = 353 (M+1).

Сполука 48a Сполуку 47a (305 мг, 0,87 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 400 мг, 4,05 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 48a (260 мг, вихід 86%) у вигляді твердої речовини. m/z = 351 (M+1).

Сполука 49a Сполуку 48a (400 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в ТГФ (4 мл) і додавали 3 N HCl (2 мл, 6,0 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 49a (350 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 307 (M+1).

Сполука 50a Сполуку 49a (350 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,6 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 800 мг, 4,44 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, її нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 50a (380 мг, вихід 99%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 335 (M+1).

Сполука 51a Сполуку 50a (380 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали

гідрохлорид гідроксиламіну (140 мг, 2,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50ºС, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 51 а (340 мг, вихід 90%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 332 (M+1).

Сполука 52а Сполуку 51а (340 мг, 1,03 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 800 мг, 4,44 ммоль). Після того як реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, її нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 52а (340 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 332 (M+1).

Т22 Сполуку 52а (340 мг, 1,03 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали бром (180 мг, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т22 (150 мг, вихід 44%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,49 (м, 5H), 2,93 (м, 2H), 2,59 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 330 (M+1).

Сполука 47b Сполуку 39 (780 мг, 2,39 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл). Додавали хлорид циклогексанкарбоксимідаміду (650 мг, 4,00 ммоль) і трет-бутоксид калію (560 мг, 4,99 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок змішували з водою (20 мл), нейтралізували водн. 3 N HCl і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 47b (1,05 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 435 (M+1).

Сполука 48b Сполуку 47b (1,05 г, 2,42 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 600 мг, 6,07 ммоль). Розчин перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 48b (900 мг, 86% вихід) у вигляді твердої речовини. m/z = 433 (M+1).

Сполука 49b Сполуку 48b (900 мг, 2,08 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 49b (700 мг, вихід 86%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 389 (M+1).

Сполука 50b Сполуку 49b (700 мг, 1,8 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 187,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 1300 мг, 7,2 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи пінисту сполуку 50b (745 мг, кількісний вихід). m/z = 417 (M+1).

Сполука 51b Сполуку 50b (745 мг, 1,80 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (245 мг, 3,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °С, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 51b (650 мг, вихід 88%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 414 (M+1).

Сполука 52b Сполуку 51b (650 мг, 1,57 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1100 мг, 6,11 ммоль). Після того як реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, її нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, після чого сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 52b (350 мг, вихід 54%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 414 (M+1).

Т23 Сполуку 52b (350 мг, 0,84 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали бром (150 мг, 0,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т23 (150 мг, вихід 43%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 7,47 (м, 5H), 2,88 (м,

3H), 2,58 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,05 (м, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (м, 3H), 1,29 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 412 (M+1).

Сполука 53 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 31 (1,00 г, 2,72 ммоль) і уінолонаміна (1,9 мл, 13,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (27 мл) по краплях додавали розчин трифторметансульфонового ангідриду в CH_2Cl_2 (1,0 М, 4 мл, 4,0 ммоль). Зразок перемішували при 0 °C протягом 45 хв. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 53 (322 мг, вихід 24%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 500 (M+1).

Сполука 54 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 53 (257 мг, 0,514 ммоль), 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти (147 мг, 0,774 ммоль) і фосфату калію (330 мг, 1,55 ммоль) в DME (10 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (59 мг, 0,051 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 54 (106 мг, вихід 41%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 496 (M+1).

Сполука 55 Розчин сполуки 54 (106 мг, 0,214 ммоль) і водн. 3 N HCl (0,7 мл, 2,1 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Зразок концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10% NH_4OH (25 мл), потім екстрагували $CHCl_3$ (2 × 25 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 55 (95 мг, вихід 98%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. m/z = 452 (M+1).

Сполука 56 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 55 (95 мг, 0,21 ммоль) в етилформіаті (2,0 мл, 24,8 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,20 мл, 1,07 ммоль). Через 16 год розчин концентрували й потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (10 мл) і $CHCl_3$ (10 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 56 (112 мг) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 480 (M+1).

Сполука 57 Суміш в атмосфері азоту сполуки 56 (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (37 мг, 0,53 ммоль) в EtOH (2 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 57 (98 мг, вихід 98% із сполуки 55) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 477 (M+1).

Сполука 58 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 57 (98 мг, 0,206 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,20 мл, 1,10 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 58 (46 мг, вихід 47%) у вигляді жовтої олії. m/z = 477 (M+1).

T24 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 58 (42 мг, 0,088 ммоль) в ДМФ (3 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (13 мг, 0,045 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після того як суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, додавали піридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T24 (14 мг, вихід 33%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,81 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,80 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,34 (д,

J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 475 (M+1).

Сполука 60 У флаконі, що герметизується, суспензію сполуки 31 (1,31 г, 3,56 ммоль) і оксихлорида фосфору (V) (3,3 мл, 35,4 ммоль) в толуолі (7 мл) продували азотом. Флакон герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 1 год. Розчин охолоджували й повільно виливали в перемішувану суспензію $NaHCO_3$ (15 г, 178 ммоль) у воді (100 мл). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, а потім екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи суміш сполук 59 і 60 (714 мг) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m / z = 386 (59, M+1) і 342 (60, M+1).

Розчин вищевказаної суміші сполук 59 та 60 (714 мг) і водн. 3 N HCl (5,5 мл, 16,5 ммоль) в MeOH (10 мл) і ТГФ (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Зразок концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10% NH_4OH до pH ~ 9-10, а потім екстрагували $CHCl_3$ (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 60 (616 мг, 50% вихід із сполуки 31) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 342 (M+1).

Сполука 61a У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (243 мг, 0,711 ммоль), 3-піридинілборонової кислоти (130 мг, 1,06 ммоль) і фосфату калію (450 мг, 2,12 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (82 мг, 0,071 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 48 годин. Темний зразок охолоджували, концентрували й потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в EtOAc), отримуючи сполуку 61a (257 мг, вихід 94%) у вигляді темно-жовтої олії. m/z = 385 (M+1).

Сполука 62a До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61a (257 мг, 0,668 ммоль) в етилформіаті (4,5 мл, 55,9 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,63 мл, 3,36 ммоль). Через 16 год розчин концентрували й потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62a (276 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 413 (M+1).

Сполука 63a Суміш в атмосфері азоту сполуки 62a (276 мг, 0,668 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (230 мг, 3,31 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год., а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (100 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки і хроматографії (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку 63a (134 мг, вихід 49%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 410 (M+1).

Сполука 64a До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63a (134 мг, 0,327 ммоль) в метанолі (5 мл) і ТГФ (5 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,31 мл, 1 , 65 ммоль), Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 64a (198 мг) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 410 (M+1).

T25 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64a (все з останньої стадії) в ДМФ (7 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (47 мг, 0,164 ммоль) в ДМФ (3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хв. додавали піридин (0,26 мл, 3,21 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку T25 (68 мг, вихід 51% із сполуку 63a) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,90 (дд, J = 0,9, 2,3 Гц, 1H), 8,82 (м, 2H), 8,77 (дд, J = 1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,98 (ддд, J = 1,7, 2,3, 7,9 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J = 0,9, 4,9, 7,9 Гц, 1H), 3,02 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,18 (ддд, J = 2,8, 6,1, 12,0 Гц, 1H), 1,82 (дд, J = 7,0, 10,3, 13,5 Гц, 1H), 1,56

(с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 408 (M+1).

Сполука 61b У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (327 мг, 0,956 ммоль), 3-(трифторметил)фенілборонової кислоти (360 мг, 1,90 ммоль) і фосфату калію (610 мг, 2,87 ммоль) в DME (6 мл) і ДМФ (3 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (110 мг, 0,095 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 48 годин. Темний зразок охолоджували, концентрували й потім розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 61b (556 мг) у вигляді темно-жовтої олії. m/z = 452 (M+1).

Сполука 62b До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61b (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,90 мл, 4,80 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62b (567 мг) у вигляді жовто-помаранчової пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 480 (M+1).

Сполука 63b Суміш в атмосфері азоту сполуки 62b (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (170 мг, 2,45 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63b (512 мг) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 477 (M+1).

Сполука 64b До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63b (все з останньої стадії) в MeOH (25 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,90 мл, 4,80 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 64b (468 мг) у вигляді жовто-помаранчової пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 477 (M+1).

T26 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64b (все з останньої стадії) в ДМФ (6 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (137 мг, 0,479 ммоль) в ДМФ (3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,77 мл, 9,52 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T26 (26 мг, 6% вихід із сполуки 60) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,36 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,68 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,80 (ддт, J = 6,8, 10,8, 13,4 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 475 (M+1).

Сполука 61c У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (200 мг, 0,585 ммоль), 4-метилфенілборонової кислоти (160 мг, 1,17 ммоль) і фосфату калію (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 61c (273 мг) у вигляді світло-жовтої олії. m/z = 398 (M+1).

Сполука 62c До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61c (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,65 мл, 3,46 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62c (269 мг) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку

використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 426 (M+1).

Сполука 63c Суміш в атмосфері азоту сполуки 62c (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували за допомогою насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63c (257 мг) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 423 (M+1).

Сполука 64c До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63c (все з останньої стадії) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,57 мл, 3,04 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 64c (209 мг, вихід 84% із сполуки 60) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 423 (M+1).

T27 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64c (209 мг, 0,495 ммоль) в ДМФ (6 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (71 мг, 0,248 ммоль) в ДМФ (3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,40 мл, 4,96 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T27 (84 мг, 40% вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,79 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 3,2, 6,3, 14,0 Гц, 1H), 1,77 (ддт, J = 7,3, 10,3, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 421 (M+1).

Сполука 61d У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (200 мг, 0,585 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (180 мг, 1,15 ммоль) і фосфату калію (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 61d (224 мг, вихід 92%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 418 (M+1).

Сполука 62d До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61d (224 мг, 0,536 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,50 мл, 2,66 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62d (288 мг) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 446 (M+1).

Сполука 63d Суміш в атмосфері азоту сполуки 62d (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63d (235 мг, вихід 99% із сполуки 61d) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 443 (M+1).

Сполука 64d До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63d (235 мг, 0,530 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,50 мл, 2,66 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 64d (130 мг, вихід 55%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

m/z = 443 (M+1).

T28 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64d (130 мг, 0,293 ммоль) в ДМФ (6 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (42 мг, 0,146 ммоль) в ДМФ (3 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах) і потім промивали Et_2O з утворенням сполуки T28 (40 мг, вихід 31%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (тдд, J = 2,7, 6,0, 14,0 Гц, 1H), 1,79 (ддт, J = 7,1, 10,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 441 (M+1).

Сполука 61E У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (200 мг, 0,585 ммоль), 4-піридинілборонової кислоти (140 мг, 1,14 ммоль) і фосфату калію (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–5% MeOH в EtOAc), отримуючи сполуку 61E (90 мг, вихід 40%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 385 (M+1).

Сполука 62e До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61e (90 мг, 0,234 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,22 мл, 1,17 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62e (102 мг) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 413 (M+1).

Сполука 63e Суміш в атмосфері азоту сполуки 62e (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (41 мг, 0,59 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63e (72 мг, вихід 75% із сполуки 61e) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 410 (M+1).

Сполука 64E До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63e (72 мг, 0,176 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,17 мл, 0,91 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 64e (58 мг, вихід 80%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 410 (M+1).

T29 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64e (58 мг, 0,142 ммоль) в ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,11 мл, 1,36 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку T29 (13 мг, вихід 22%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,82 (м, 4H), 8,35 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 408 (M+1).

Сполука 61f У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (200 мг, 0,585 ммоль), 4-метоксифенілборонової кислоти (180 мг, 1,18 ммоль) і фосфату калію (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4

(50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання від 50% до 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 61f (249 мг) у вигляді світло-жовтої олії. m/z = 414 (M+1).

Сполука 62f До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61f (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,56 мл, 2,98 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62f (253 мг, вихід 98% із сполуки 60) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. , m/z = 442 (M+1).

Сполука 63f Суміш в атмосфері азоту сполуки 62f (253 мг, 0,573 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі в протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63f (268 мг) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 439 (M+1).

Сполука 64f До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63f (все з останньої стадії) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,57 мл, 3,04 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 64f (158 мг, вихід 62% із сполуки 62f) у вигляді світло-жовтої олії. m/z = 439 (M+1).

T30 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64f (158 мг, 0,360 ммоль) в ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоіну (52 мг, 0,182 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,30 мл, 3,71 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T30 (54 мг, вихід 34%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,37 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 437 (M+1).

Сполука 61g У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 60 (200 мг, 0,585 ммоль), 3,4-дихлорфенілборонової кислоти (130 мг, 0,68 ммоль) і фосфату калію (370 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Темний зразок охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 61g (206 мг, вихід 78%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 62g До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 61g (206 мг, 0,455 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 123 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,43 мл, 2,29 ммоль). Через 16 год розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 62g (234 мг) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 480 (M+1).

Сполука 63g Суміш в атмосфері азоту сполуки 62g (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (85 мг, 1,22 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували й обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 63g (200 мг, вихід 92% із сполуки 61g) у вигляді світло-

жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 477 (M+1).

Сполука 64g До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 63 г (200 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (10 мл) і ТГФ (10 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,39 мл, 2,08 ммоль), зразок перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 64g (128 мг, вихід 64%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

T31 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 64g (128 мг, 0,268 ммоль) в ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (38 мг, 0,133 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хв. додавали піридин (0,22 мл, 2,72 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T31 (74 мг, вихід 58%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,82 (м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,72 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (м, 2H), 1,80 (ддт, J = 7,2, 10,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполуки 65 і 66 Сполуку 12 (1120 мг, 3,75 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (20 мл). Додавали карбонат калію (770 мг, 5,58 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (270 мг, 0,37 ммоль) і фенілборонову кислоту (456 мг, 3,73 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 90 ºC протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 65 (830 мг, вихід 65%) і сполуку 66 (220 мг, вихід 17%) у вигляді пінистої твердої речовини. Сполука 65 m/z = 341 (M+1). Сполука 66 m/z = 341 (M+1).

Сполука 67 Сполуку 65 (830 мг, 2,43 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані / ДМФ (3: 1, 10 мл). Додавали карбонат калію (550 мг, 3,99 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (190 мг, 0,26 ммоль) і хінолін-4-ілборонову кислоту (450 мг, 2,60 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 100 ºC протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 67 (160 мг, 15% вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 434 (M+1).

Сполука 68 До перемішуваної суміші сполуки 67 (160 мг, 0,37 ммоль) в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 300 мг, 1,67 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 68 (170 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 462 (M+1).

Сполука 69 Сполуку 68 (170 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (55 мг, 0,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 69 (165 мг, вихід 98%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 459 (M+1).

Сполука 70 Сполуку 69 (165 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 300 мг, 1,67 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 70 (165 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 459 (M+1).

T32 Сполуку 70 (165 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (62 мг, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури і нагрівали при 50 °C протягом 16 год. Суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T32 (45 мг, вихід 27%) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,74 (дд, J = 1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,53 (м, 3H), 3,05 (м, 2H),

2,64 (тд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (тдд, J = 2,9, 6,1, 12,2 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 457 (M+1).

Сполука 71 Сполуку 65 (450 мг, 1,32 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані / ДМФ (3: 1, 10 мл). Додавали карбонат калію (550 мг, 3,99 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (100 мг, 0,14 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-боронову кислоту (400 мг, 2,62 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 100 ºС протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 71 (510 мг, вихід 93%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 414 (M+1).

Сполука 72 До перемішуваної суміші сполуки 71 (510 мг, 1,23 ммоль) в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 900 мг, 5,00 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 72 (545 мг, кількісний вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 73 Сполуку 72 (545 мг, 1,23 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (175 мг, 2,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 73 (540 мг, вихід 99%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 439 (M+1).

Сполука 74 Сполуку 73 (540 мг, 1,23 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 900 мг, 5,00 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 74 (410 мг, вихід 76%) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 439 (M+1).

Т33 Сполуку 74 (410 мг, 0,93 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (165 мг, 1,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури і нагрівали при 50 °C протягом 16 год. Суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т33 (150 мг, 37% вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,33 (дд, J = 0,7, 5,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 1,4, 5,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 0,7, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 4,02 (с, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (тдд, J = 2,7, 6,2, 13,9 Гц, 1H), 1,77 (ддт, J = 7,0, 10,6, 13,4 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 437 (M+1).

Сполука 75 Сполуку 8 (5,04 г, 21,2 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (200 мл) і додавали діетилетерат броміду магнію (13,08 г, 50,6 ммоль) з наступним додаванням N, N-диізопропілетиламіну (10, 8 мл, 62,0 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали бензоїлхлорид (3,3 мл, 28,4 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й потім промивали водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл), водн. насич. $NaHCO_3$ (100 мл) і сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, концентрували й сушили під вакуумом. Неочищений продукт розтирали з гексаном, і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили, одержуючи сполуку 75 (6,91 г, вихід 95%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. m/z = 343 (M+1).

Сполука 76 Сполуку 75 (1,907 г, 5,57 ммоль) і карбонат гуанідину (1,20 г, 13,32 ммоль) змішували в EtOH (50 мл) і додавали метоксид натрію (5,4 М розчин в MeOH, 2,2 мл, 11,88 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі, потім охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 76 (744 мг, вихід 37%) у вигляді світло-жовтої піни. m/z = 366 (M+1).

Сполука 77 Сполуку 76 (681 мг, 1,86 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл) і додавали водн. 1 N HCl (6 мл). Розчин перемішували протягом ночі й потім концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 77 у вигляді прозорого скла, яке безпосередньо використовували на наступній стадії. m/z = 322 (M+1).

Сполуки 78 і 79 Сполуку 77 (все з останньої стадії) розчиняли в етилформіаті (20 мл) і додавали метоксид натрію (5,4 М розчин в MeOH, 1 мл, 5,4 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й потім розподіляли між EtOAc (150 мл) і водн. насич.

KH_2PO_4 (40 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи суміш сполуки 78 і сполуки 79 (0,63 г) у вигляді воскоподібного скла. m/z = 350 (M+1, сполука 78), 378 (M+1, сполука 79).

Сполука 80 Сполуку 78 і сполуку 79 (0,62 г) змішували з гідрохлоридом гідроксиламіну (0,376 г, 5,41 ммоль) в EtOH (40 мл) і воді (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 80 (0,485 г, вихід 75% із сполуки 76) у вигляді піни. m/z = 347 (M+1).

Сполука 81 Сполуку 80 (0,485 г, 1,40 ммоль) змішували в ТГФ (30 мл) і MeOH (1 мл). Додавали метоксид натрію (5,4 М розчин в MeOH, 1 мл, 5,4 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й потім розподіляли між EtOAc (200 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над $MgSO_4$, концентрували й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 81 (0,498 г, кількісний вихід).

Т34 Сполуку 81 (0,49 г, 1,41 ммоль) розчиняли в ДМФ (4 мл) і охолоджували на крижаній бані. Додавали 1,3-дибром-5,5-діметилгідантоін (0,227 г, 0,79 ммоль) і розчин перемішували 1 год. при 0 °C. Додавали піридин (1 мл, 12,4 ммоль) і розчин нагрівали при 65 °C протягом 3 год, а потім концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний шар промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи неочищений Т34 (152 мг), який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10% EtOAc в CH_2Cl_2). з утворенням сполуки Т34 (18,8 мг, вихід 4%) у вигляді жовтої піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,46 (м, 5H), 4,99 (розш. с. 2H), 2,70 (м, 2H), 2,53 (тд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 345 (M+1).

Т35 Суміш Т34 (48 мг, 0,14 ммоль), піридину (0,1 мл, 1,24 ммоль) і циклогексанкарбонілхлориду (48 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемішували при кімнатній температурі в протягом ночі. Суміш концентрували й додавали EtOAc. Нерозчинний матеріал фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи неочищений Т35, який розчиняли в EtOAc і промивали водн. насич. $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок двічі очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку Т35 (14,8 мг, вихід 23%) у вигляді жовтої піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,92 (розш. с. 1H), 7,49 (м, 5H), 2,86 (м, 2H), 2,56 (тд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13-1,25 (м, 13H), 1,49 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 455 (M+1).

Сполука 82 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 8 (2,50 г, 10,49 ммоль) і N, N- диізопропілетиламіну (5,5 мл, 31,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (52 мл) додавали однією порцією диетилетерат броміду магнію (6,8 г, 26,3 ммоль). Суспензію перемішували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин фенілацетилхлориду (1,5 мл, 11,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Зразок перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі й концентрували. Залишок змішували з водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл) і фільтрували крізь шар Celite® для видалення нерозчинного матеріалу. Шари фільтрату були розділені. Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 82 (4,15 г, кількісний вихід), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. m/z = 357 (M+1).

Сполука 83 Суміш сполуки 82 (2,08 г, імовірно 5,25 ммоль), 4-амідинопіридингідрохлориду (1,00 г, 6,34 ммоль) і карбонату калію (1,74 г, 12,59 ммоль) в EtOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 5 днів. Зразок концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах) з отриманням неочищеної сполуки 83 (1,92 г, вихід 83% із сполуку 8) у вигляді жовтої олії, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. m/z = 442 (M+1).

Сполука 84 Розчин сполуки 83 (1,92 г, 4,34 ммоль) і водн. 3 N HCl (14,5 мл, 43,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Зразок концентрували, охолоджували й підлужували водн. 10% розчином NH_4OH (50 мл). Суміш екстрагували $CHCl_3$ (2 x 25 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 84 (69 мг,

вихід 4%) у вигляді жовтої олії. m/z = 398 (M+1).

Сполука 85 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 84 (69 мг, 0,17 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,16 мл, 0,85 ммоль). Через 16 год розчин концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 85 (73 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 426 (M+1).

Сполука 86 Суміш в атмосфері азоту сполуки 85 (73 мг, 0,17 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (30 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год, а потім перемішували при кімнатній температурі в протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 86 (67 мг, 93%) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 423 (M+1).

Сполука 87 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 86 (67 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,15 мл, 0,80 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 87 (62 мг, 92%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 423 (M+1).

Т36 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 87 (62 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (21 мг, 0,073 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,12 мл, 1,49 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т36 (13 мг, 21%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,81 (м, 2H), 8,35 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 4,20 (с, 2H), 2,99 (дд, J = 5,2, 16,0 Гц, 1H), 2,76 (ддд, J = 7,4, 11,1, 18,3 Гц, 1H), 2,58 (кд, 6,8, 13,3 Гц, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,79 (дк, J = 6,6, 13,1 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 421 (M+1).

Сполука 88 Сполуку 8 (10 г, 42,0 ммоль) розчиняли в EtOH (150 мл). Додавали 2-фторбензальдегід (4,9 мл, 46,2 ммоль) і фторид калію на оксиді алюмінію (5,5 ммоль/г, 11,5 г, 63,0 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і фільтрували. Фільтрат концентрували, змішували з гексанами. Продукт осаджували, фільтрували й сушили в вакуумі, отримуючи брудно-білу тверду сполуку 88 (10,8 г, вихід 74%). m/z = 345 (M+1).

Сполука 89 (MnO_2) Сполуку 88 (4,4 г, 12,8 ммоль) розчиняли в EtOH (100 мл). Додавали 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (4 г, 19,3 ммоль) і K_2CO_3 (5,35 г, 38,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували й змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (25 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 10 г, 101,2 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 89 (6,1 г, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 496 (M+1).

Сполука 89 (DDQ) Сполуку 88 (1,10 г, 3,19 ммоль), 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (1,00 г, 4,82 ммоль) і K_2CO_3 (1,33 г, 9,62 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи неочищений продукт у вигляді темно-зеленої пінистої твердої речовини. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (21 мл). Додавали DDQ (796 мг, 3,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували протягом 5 хвилин і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат екстрагували CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією

(силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 89 (1,43 г, вихід 90%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 496 (M+1).

Сполука 90 Сполуку 89 (6,1 г, 12,3 ммоль) розчиняли в ТГФ (50 мл). Водн. 3 N HCl (25 мл, 75 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 90 (5,4 г, вихід 97%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 91 Сполуку 90 (1,828 г, 4,0 ммоль) розчиняли в етилформіаті (9,8 мл, 121,9 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 9,4 мл, 41,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. HCl (6 N, 7,5 мл, 45,0 ммоль). pH реакційної суміші становить ~ 2 (паперові смужки для визначення pH). Послідовно додавали EtOH (40 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (425 мг, 6,1 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували. Додавали EtOAc (50 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Органічний екстракт відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 91 (1,660 г, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

Сполука 92 (T186) Сполуку 91 (1,656 г, 3,5 ммоль) розчиняли в MeOH (35 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,2 мл, 5,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4 (9,4 мл). MeOH видаляли випарюванням. Додавали EtOAc (50 мл) і воду (25 мл). Органічний екстракт відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 92 (T186) (1,570 г, вихід 95%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1); суміш ізомерів; ^{1}H ЯМР основного ізомеру (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,00 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 13,8, 5,7 Гц, 1H), 3,53 (дд, J = 13,6, 5,7 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,32 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,95 (тд, J = 12,4, 2,6 Гц, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,21 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

T37 (спосіб A) Сполуку 92 (1,364 г, 2,8 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (7 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (409 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (0,70 мл, 8,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 (50 мл). Суміш промивали водою (4 × 40 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (30 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T37 (1,190 г, вихід 88%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,71 (дд, J = 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (шир.д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (ддд, J = 10,3, 15,5, 18,3 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

T37 і T38 (спосіб B) Сполуку 92 (5,2 г, 10,91 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (10 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (1,92 г, 12,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (5 мл, 61,96 ммоль). Реакцію нагрівали при 50 °C протягом 4 год. і концентрували. Залишок змішували з водн. $NaHCO_3$ (30 мл) і EtOAc (10 мл) і перемішували протягом 1 години. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією і промивали водою. Тверда речовина розчиняли в CH_2Cl_2, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт змішували з EtOAc (60 мл) і нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували; осаджену тверду речовину збирали фільтрацією; і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T37 (3,1 г, вихід 60%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 475 (M+1). Фільтрат тричі очищали флеш-хроматографією рази (силікагель, 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T38 (35 мг, вихід 0,7%) у вигляді піни. T38 ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,70 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,23 (шир.д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,19 (ддд, J = 3,1, 5,0, 13,8 Гц, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); m/z = 473 (M+1).

Сполука 93 Сполуку 9 (860 мг, 2,90 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл). Додавали гідрохлорид хіноліно-4-карбоксимідаміду (1 г, 4,81 ммоль) і карбонат калію (800 мг, 5,80). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів і концентрували. Залишок змішували з водою (20 мл) і EtOAc (100 мл), нагрівали при 65 °C протягом 30 хв і охолоджували до кімнатної температури. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 93 (360 мг, 30% вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 418 (M+1).

Сполука 94 і 95 Сполуку 93 (345 мг, 0,83 ммоль) розчиняли в толуолі (2 мл). Додавали оксихлорид фосфору (V) (1,3 г, 8,48 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® Initiator™ при 100 °C протягом 30 хвилин, охолоджували й виливали в лід. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 94 і сполуку 95 (300 мг) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 436 (сполука 94, M+1) і 392 (сполука 95, M+1).

Сполуки 96a і 97a Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (300 мг) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (55 мг, 0,075 ммоль) і 3-фторфенілборонову кислоту (190 мг, 1,36 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 90 ºC протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 96a і 97a (300 мг) у вигляді піни. m/z = 496 (сполуку 96a, M+1) і 452 (сполуку 97a, M+1).

Сполука 97a Суміш сполуки 96a і 97a (300 мг) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 97a (270 мг, 72% вихід із сполуки 93) у вигляді піни. m/z = 452 (M+1).

Сполука 98a Сполуку 97a (270 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 250 мг, 1,39 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 98a (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 480 (M+1).

Сполука 99a Сполуку 98a (290 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 99a (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

Сполука 100a Сполуку 99a (290 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 250 мг, 1,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 100a (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

T39 Сполуку 100a (290 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (110 мг, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакцію перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при 50 °C протягом 16 год і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T39 (80 мг, вихід 28%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,71 (дд, J = 1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 1,5, 8,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дт, J = 5,7, 8,0 Гц, 1H), 7,41 (тд, J = 1,3, 7,7 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J = 1,5, 2,6, 9,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 1,0, 2,6, 8,3 Гц, 1H) 3,04 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J = 2,9, 6,0, 14,0 Гц, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполуки 96b і 97b Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (300 мг) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (55 мг, 0,075 ммоль) і 4-фторфенілборонову

кислоту (190 мг, 1,36 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 90 ºС протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0–30% EtOAc в гексанах) з отриманням суміші сполук 96b і 97b (340 мг) у вигляді піни. m/z = 496 (сполука 96b, M + 1) і 452 (сполука 97b, M+1).

Сполука 97b Суміш сполуки 96b і 97b (340 мг) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 97b (310 мг, 83% вихід із сполуки 93) у вигляді піни. m/z = 452 (M+1).

Сполука 98b Сполуку 97b (310 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 400 мг, 2,22 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 98b (330 мг, кількісний вихід). m/z = 480 (M+1).

Сполука 99b Сполуку 98b (330 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 99b (330 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

Сполука 100b Сполуку 99b (330 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 400 мг, 2,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 100b (330 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

T40 Сполуку 100b (330 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (110 мг, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакцію перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль) і реакції давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували при 50 °C протягом 16 годин і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T40 (55 мг, 17% вихід) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,71 (дд, J = 1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J = 3,2, 6,3, 14,1 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J = 7,3, 10,4, 13,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполуки 101 і 102 Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (300 мг) розчиняли в ТГФ (4 мл). Додавали розчин гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 115 мг, 2,88 ммоль) і 2-пропанол (1 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи суміш сполук 101 і 102 (300 мг). m/z = 460 (сполука 101, M+1) і 416 (сполука 102, M+1).

Сполука 102 Суміш сполуки 101 і 102 (300 мг) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 102 (270 мг, 78% вихід із сполуки 93) у вигляді піни. m/z = 416 (M+1).

Сполука 103 Сполуку 102 (270 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 250 мг, 1,39 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 103 (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 444 (M+1).

Сполука 104 Сполуку 103 (290 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 104 (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 441 (M+1).

Сполука 105 Сполуку 104 (290 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 250 мг, 1,39 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і

екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 105 (260 мг, вихід 91%) у вигляді піни. m/z = 441 (M+1).

T41 Сполуку 105 (260 мг, 0,59 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (110 мг, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакцію перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при 50 °C протягом 16 год і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T41 (25 мг, 10% вихід) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 5,53 (септет, J = 6,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, J = 6,7, 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,44 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,42 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 439 (M+1).

Сполука 106 і 107 Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (410 мг, ~ 0,94 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Карбонат калію (400 мг, 2,99 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (70 мг, 0,095 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп -1-ен-2-іл) -1,3,2-діоксаборолан (320 мг, 1,90 ммоль). Після продувки азотом протягом 10 хвилин суміш нагрівали при 90 ºC протягом 16 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполук 106 і 107 (410 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 442 (сполука 106, M+1) і 398 (сполука 107, M+1).

Сполука 108 і 109 Суміш сполук 106 і 107 (410 мг, ~ 0,93 ммоль) і 10% паладію на вугіллі (35 мг) в ТГФ (15 мл) гідрували при атмосферному тиску протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи суміш сполук 108 і 109 (410 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 444 (сполука 108, M+1) і 400 (сполука 109, M+1).

Сполука 109 Суміш сполук 108 і 109 (410 мг, ~ 0,93 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 109 (270 мг, вихід 72%) у вигляді піни. m/z = 400 (M+1).

Сполука 110 Сполуку 109 (270 мг, 0,67 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 400 мг, 2,22 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 110 (290 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 428 (M+1).

Сполука 111 Сполуку 110 (290 мг, 0,67 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (100 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 111 (275 мг, вихід 95%) у вигляді піни. m/z = 425 (M+1).

Сполука 112 Сполуку 111 (275 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 400 мг, 2,22 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи сполуку 112 (250 мг, вихід 91%) у вигляді піни. m/z = 425 (M+1).

T42 Сполуку 112 (250 мг, 0,59 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (105 мг, 0,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакцію залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при 50 °C протягом 16 год і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T42 (45 мг, вихід 18%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,83 (д, J = 1,4, 8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 1,2, 8,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,2 Гц, 1H), 3,32 (септет, J = 6,7 Гц, 1H), 3,11 (дд, J = 6,7, 18,2 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J = 7,4, 11,1, 18,2 Гц, 1H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,40 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,6 Гц, 3H); m/z = 423 (M+1).

Сполука 113 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 65 (175 мг, 0,513 ммоль), 2-метилпіридин-4-боронової кислоти (105 мг, 0,767 ммоль) і карбонату калію (210 мг,

1,52 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) і ДМФ (2 мл). Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (38 мг, 0,052 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Темну суміш охолоджували, розбавляли EtOAc (50 мл), перемішували протягом 30 хвилин і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат промивали водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 113 (154 мг, вихід 75%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 398 (M+1).

Сполука 114 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 113 (154 мг, 0,387 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,36 мл, 1,92 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 114 (162 мг, вихід 98%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 426 (M+1).

Сполука 115 Суміш в атмосфері азоту сполуки 114 (162 мг, 0,381 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (67 мг, 0,964 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °С протягом 2 год., а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 115 (156 мг, вихід 97%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 423 (M+1).

Сполука 116 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 115 (156 мг, 0,369 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,35 мл, 1,86 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 116 (104 мг, вихід 67%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 423 (M+1).

T43 До перемішуваного при 0 °С в атмосфері азоту розчину сполуки 116 (104 мг, 0,245 ммоль) в ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (35 мг, 0,122 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 30 хв додавали піридин (0,20 мл, 2,48 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T43 (28 мг, вихід 27%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J = 5,2, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (кд, J = 6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 421 (M+1).

Сполука 117 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 65 (403 мг, 1,18 ммоль), пінаколового етеру N-Boc-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти (550 мг, 1,78 ммоль) і фосфату калію (750 мг, 3,53 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (140 мг, 0,12 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °С протягом ночі. Суміш охолоджували, розбавляли EtOAc (50 мл), перемішували протягом 30 хвилин і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат промивали водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 117 (724 мг) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. m/z = 488 (M+1).

Сполука 118 Суміш сполуки 117 (все з останньої стадії) і 10% паладію на вугіллі (70 мг) в EtOAc (25 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали додаткову кількість 10% паладію на вугіллі (100 мг) і суміш гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом ще ночі. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах),

отримуючи сполуку 118 (334 мг, вихід 58% із сполуки 65) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 490 (M+1).

Сполука 119 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 118 (334 мг, 0,68 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,64 мл, 3,41 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 119 (356 мг, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 518 (M+1).

Сполука 120 Суміш в атмосфері азоту сполуки 119 (356 мг, 0,68 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (71 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год. і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 120 (305 мг, вихід 87%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 515 (M+1).

Сполука 121 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 120 (305 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,56 мл, 2,98 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 121 (273 мг, вихід 89%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 515 (M+1).

T44 До перемішуваного розчину при 0 °C в атмосфері азоту сполуки 121 (273 мг, 0,53 ммоль) в ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (76 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,43 мл, 5,32 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T44 (164 мг, вихід 60%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 7,48 (м, 5H), 4,24 (розш. с. 2H), 3,07 (тт, J = 3,6, 11,6 Гц, 1H), 2,89 (м, 4H), 2,58 (м, 1H), 2,19 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,07 (м, 3H), 1,88 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J = 7,2 Гц, 3H); м/z = 457 (M-C_4H_7).

T45 Розчин T44 (140 мг, 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту обробляли хлористим воднем (4 N розчин в 1,4-діоксані, 0,70 мл, 2,8 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 год. і концентрували до смолистої твердої речовини, яку розтирали з Et_2O, фільтрували й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T45 (101 мг, вихід 83%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (розш. с. 1H), 9,49 (розш. с. 1H), 8,86 (с, 1H), 7,47 (м, 5H), 3,59 (м, 2H), 3,19 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,44 (м, 4H), 2,20 (розш. т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,29 (д, J = 6,4 Гц, 3H); м/z = 413 (M+1).

T46 Суміш T45 (48 мг, 0,11 ммоль) і ацетату натрію (88 мг, 1,07 ммоль) в оцтовому ангідриді (1 мл, 10,58 ммоль) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 48 годин. Суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку T46 (34 мг, вихід 69%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. T46 являє собою суміш амідних ізомерів 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,90 (с), 8,88 (с), 1:1, 1H], 7,48 (м, 5H), 4,75 (розш. д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,97 (розш. т, J = 13,0 Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,82 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), [2,17 (с), 2,15 (с), 1:1, 3H], 1,94 (м, 7H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 455 (M+1).

Сполука 122 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 65 (287 мг, 0,842 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дігідропіридин-1(2H)-карбоксилату (260 мг, 0,841 ммоль) і фосфат калію (750 мг, 3,53 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (62 мг, 0,085 ммоль) і суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом ночі. Суміш охолоджували, розбавляли EtOAc (50 мл), перемішували протягом 30 хвилин і потім фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат промивали водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували.

Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 122 (220 мг, вихід 54%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 488 (M+1).

Сполука 123 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 122 (220 мг, 0,451 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,42 мл, 2,24 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин розчин концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 123 (250 мг) у вигляді жовтої олії, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 516 (M+1).

Сполука 124 Суміш в атмосфері азоту сполуки 123 (все з останньої стадії) і гідрохлориду гідроксиламіну (47 мг, 0,676 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали при 60 °C протягом 2 год. і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, охолоджували, обережно підлужували водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 124 (181 мг, 78% від сполуки 122) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 513 (M+1).

Сполука 125 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 124 (181 мг, 0,353 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,33 мл, 1,76 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 125 (139 мг, вихід 77%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 513 (M+1).

T47 До перемішуваного розчину при 0 °C в атмосфері азоту сполуки 125 (139 мг, 0,271 ммоль) в ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (51 мг, 0,178 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,29 мл, 3,59 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T47 (55 мг, вихід 40%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 7,49 (м, 6H), 4,54 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,58 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,20 (дт, J = 2,6, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 511 (M+1).

T48 Розчин T47 (42 мг, 0,082 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту обробляли хлористим воднем (4 N розчин в 1,4-діоксані, 0,40 мл, 1,60 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 годин і концентрували до смолистої твердої речовини, яку розтирали з Et_2O, фільтрували й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T48 (37 мг, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ10,21 (розш. с. 1H), 10,13 (розш. с. 1H), 8,84 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,48 (м, 5H), 4,36 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,59 (кд, J = 6,6, 13,3 Гц, 1H), 2,21 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 411 (M+1).

T49 Суміш T48 (32 мг, 0,071 ммоль) і ацетату натрію (60 мг, 0,73 ммоль) в оцтовому ангідриді (1 мл, 10,58 ммоль) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 48 годин. Суміш концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc) з отриманням сполуки T49 (11 мг, вихід 34%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. T49 являє собою суміш амідних ізомерів 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [8,91 (с), 8,88 (с), 1: 1, 1H], 7,50 (м, 6H), [4,78 (дд, J = 2,6, 18,6 Гц), 4,62 (дд, J = 2,6, 18,6 Гц) , 1: 1, 1H], 4,54 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,46 (м, 2H), [2,22 (с), 2,19 (с), 1: 1, 3H], 2,14 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), [1,31 (д, J = 6,7 Гц), 1,30 (д, J = 6,7 Гц), 1: 1, 3H]; m/z = 453 (M+1).

Сполука 126 У посудині під тиском суміш сполуки 8 (5,00 г, 20,98 ммоль), 4-фторбензальдегіду (6,7 мл, 62,4 ммоль) і фториду калію на оксиді алюмінію (5,5 ммоль/г, 7,6 г, 41,8 ммоль) в 2-пропанолі (42 мл) продували азотом і герметизували. Після нагрівання при 60 °C протягом 4 год. і перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією

(силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 126 (6,28 г, вихід 87%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 345 (M+1).

Сполука 127 Суміш сполуки 126 (7,34 г, 21,31 ммоль), гідрохлориду 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду (Bolli, et al., 2003) (5,50 г, 32,04 ммоль) і карбонату калію (7,4 г, 53,5 ммоль) в EtOH (43 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і тверда речовина промивали EtOH (100 мл). Об'єднаний фільтрат і промивання концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і $CHCl_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищений дигідропіримідин (12,38 г) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини. m/z = 462 (M+1).

Суміш неочищеного дигідропіримідину (12,38 г) і оксиду марганцю (IV) (88%, 9,26 г, 93,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар цілить Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 127 (8,72 г, вихід 89%) у вигляді смолистої світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 460 (M+1).

Сполука 128 Розчин сполуки 127 (8,72 г, 18,98 ммоль) в MeOH (63 мл) обробляли водн. 3 N розчином HCl (63 мл, 189 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі суміш концентрували, охолоджували, підлужували концентрованим гідроксидом амонію до pH ~ 9-10 і потім екстрагували $CHCl_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 128 (8,57 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 416 (M+1).

Сполука 129 До перемішуваного при 0 °C (під сушильної трубкою) розчину сполуки 128 (все з останньої стадії) в етилформіаті (80 мл) по краплях додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 17,6 мл, 94,8 ммоль). Після додавання крижану баню видаляли й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману оранжево-коричневу суспензію концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (150 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 129 (8,26 г, вихід 98%) у вигляді помаранчово-рожевої пінистої твердої речовини. m/z = 444 (M+1).

Сполука 130 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 129 (8,26 г, 18,64 ммоль) і оцтової кислоти (10,7 мл, 186,9 ммоль) в EtOH (93 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,94 г , 27,92 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрування залишок розподіляли між водн. 10%NH_4 OH (100 мл) і $CHCl_3$ (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 130 (9,23 г, кількісний вихід) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Сполука 131 (T187) Суміш сполуки 130 (все з останньої стадії) і карбонату калію (5,5 г, 39,8 ммоль) в MeOH (79 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між Et_2O (50 мл) і водою (50 мл). Основний водний екстракт охолоджували, підкислювали водн. насич. KH_2PO_4 (150 мл), а потім екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 131 (T187) (5,63 г, вихід 68%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1); суміш ізомерів; ^{1}H ЯМР основного ізомеру (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (дд, J = 5,2, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (ддд, J = 5,3, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 3,92 (дд, J = 13,6, 5,6 Гц, 1H), 3,59 (дд, J = 13,6, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,60 (дк, J = 12,8 6,4 Гц, 1H), 2,26 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,89 (тд, J = 12,5, 2,6 Гц, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

T50 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 131 (5,56 г, 12,62 ммоль) в дегазованому ДМФ (50 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (1,98 г, 6,92 ммоль) в дегазованому ДМФ (10 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (10,2 мл, 126,4 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (200 мл) і $CHCl_3$ (200 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50–100% EtOAc в гексанах),

отримуючи частково очищений продукт. Зразок суспендували в дегазованому EtOH (100 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім концентрували насухо. Цей процес був повторений двічі. Втретє суміш концентрували до 25 мл, охолоджували й фільтрували. Тверда речовина промивали холодним дегазованим EtOH і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T50 (3,25 г, вихід 59%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,68 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (тдд, J = 2,6, 5,8, 13,6 Гц, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 439 (M+1).

Сполука 132 У флаконі, що герметизується, суміш сполуки 9 (2,61 г, 8,81 ммоль), 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду гідрохлориду (1,80 г, 10,49 ммоль) і карбонату калію (2,9 г, 21,0 ммоль) в EtOH (9 мл) продували азотом, герметизували й перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Суміш концентрували. Залишок розбавляли EtOAc (150 мл) і водою (50 мл) і нагрівали при 65 °C до тих пір, поки всі тверда речовина не опиниться в розчині (15 хв). Шари розділяли. Органічний екстракт промивали водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–5% MeOH в EtOAc), отримуючи сполуку 132 (2,00 г, вихід 60%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 382 (M+1).

Сполука 133 У посудині для мікрохвильової обробки суміш сполуки 132 (1,00 г, 2,62 ммоль) і оксихлориду фосфору (V) (2,4 мл, 25,4 ммоль) в толуолі (10 мл) продували азотом. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім обережно виливали в перемішуваний розчин $NaHCO_3$ (11 г, 131 ммоль) у воді (100 мл). Після перемішування протягом 30 хв. Суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи суміш кетона і кеталя (1,14 г). Зразок змішували з водн. 3 N HCl (8,7 мл, 26,1 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 133 (0,81 г, вихід 87%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 356 (M+1).

Сполука 134 У флаконі, що герметизується, дегазували азотом суміш сполуки 133 (0,37 г, 1,04 ммоль), 2-фторфенілборонової кислоти (0,22 г, 1,56 ммоль), фосфату калію (0,66 г, 3,11 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,12 г, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 годин. Суміш охолоджували й потім розподіляли між водн. 1 N розчином NaOH (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 134 (0,47 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої олії. m/z = 416 (M+1).

Сполука 135 До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 134 (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,97 мл, 5,17 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 135 (0,41 г, вихід 89%) у вигляді жовтої олії. m/z = 444 (M+1).

Сполука 136 До розчину сполуки 135 (0,41 г, 0,92 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали оцтову кислоту (0,53 мл, 9,26 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,10 г, 1,44 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2год. і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 136 (0,38 г, вихід 93%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Сполука 137 До розчину сполуки 136 (0,34 г, 0,77 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,72 мл, 3,84 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 год. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи

сполуку 137 (0,24 г, вихід 71%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Т51 До перемішуваного при 0 °С в атмосфері азоту розчину сполуки 137 (0,24 г, 0,54 ммоль) в дегазованому ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,077 г, 0,27 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,44 мл, 5,44 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т51 (0,13 г, вихід 55%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,19 (розш. с., 1H), 8,15 (дд, J = 1,2, 4,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,35 (тт, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,22 (шир. т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 2,26 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 439 (M+1).

Сполука 138 У посудині під тиском суміш сполуки 8 (2,50 г, 10,49 ммоль), 2,4-дифторбензальдегіду (1,72 мл, 15,72 ммоль) і фториду калію (40 мас.% на оксиді алюмінію, 3,0 г, 20,65 ммоль) в 2 пропанолі (21 мл) продували азотом. Флакон запечатувала, нагрівали до 60 °С протягом 4 год. і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. розчином KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розтирали з гексаном (50 мл), фільтрували й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 138 (1,93 г, вихід 51%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 363 (M + 1, 100%).

Сполука 139 Стадія 1 Суміш сполуки 138 (2,22 г, 6,12 ммоль), 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлориду (1,91 г, 9,20 ммоль) і карбонату калію (2,5 г, 18,4 ммоль) в EtOH (61 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і тверда речовина промивали EtOH (100 мл). Об'єднаний фільтрат і промивання концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищений дигідропіримідин (3,0 г) у вигляді яскраво-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 516 (M+1).

Суміш неочищеного дигідропіримідину (3,0 г) і оксиду марганцю (IV) (88%, 3,0 г, 30,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 139 (2,39 г, вихід 76%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 514 (M+1).

Сполука 140 Розчин сполуки 139 (2,39 г, 4,65 ммоль) в MeOH (47 мл) обробляли водн. 3 N HCl (16 мл, 48 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували концентрованим гідроксидом амонію до pH ~ 9-10 і потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 140 (2,38 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 470 (M+1).

Сполука 141 До перемішуваного при 0 °С (під сушильної трубкою) розчину сполуки 140 (все з останньої стадії) в етилформіаті (20 мл) по краплях додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 2,6 мл, 13,9 ммоль). Після додавання крижану баню прибирали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 141 (2,69 г, кількісний вихід) у вигляді темно-жовтої олії. m/z = 498 (M+1).

Сполука 142 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 141 (все з останньої стадії) і оцтової кислоти (2,7 мл, 47,2 ммоль) в EtOH (46 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,49 г, 7,05 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 142 (2,21 г, вихід 96%) у вигляді помаранчово-темно-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

Сполука 143 Суміш сполуки 142 (2,21 г, 4,47 ммоль) і карбонату калію (3,1 г, 22,4 ммоль) в

MeOH (45 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 143 (1,54 г, вихід 69%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

T52 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 143 (1,54 г, 3,11 ммоль) в дегазованому ДМФ (10 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,49 г, 1,71 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (2,5 мл, 31,0 ммоль). Крижану баню прибирали. Зразок нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах) з отриманням частково очищеного продукту. Зразок розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали дегазований EtOH (20 мл). Суміш концентрували для видалення більшої частини CH_2Cl_2 і охолоджували. Осад збирали фільтруванням і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T52 (0,73 г, вихід 48%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,68 (дд, J = 0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (дт, J = 6,3, 8,4 Гц, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,00 (ддд, J = 2,5, 8,7, 10,2 Гц, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 493 (M+1).

Сполука 144 Сполуку 88 (1,08 г, 3,14 ммоль), гідрохлорид 2-хлорпіридин-4-карбоксимідаміду (900 мг, 4,69 ммоль) і K_2CO_3 (1,30 г, 9,42 ммоль) в EtOH (15 мл) нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 120 °C протягом 3 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали MTBE. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи продукт (914 мг, вихід 61%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. Продукт (903 мг, 1,88 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (18 мл). Додавали DDQ (510 мг, 2,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали MTBE і водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Продукт екстрагували MTBE. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$ і водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 144 (832 г, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 480 (M+1).

Сполука 145 Суміш сполуки 144 (300 мг, 0,63 ммоль), циклопропілборонової кислоти (90 мг, 1,05 ммоль), фосфату калію (660 мг, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфіну (54 мг, 0,19 ммоль), ацетату паладію (24 мг, 0,11 ммоль), толуолу (4 мл) і води (0,2 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 130 °C протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 145 (254 мг, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 486 (M+1).

Сполука 146 Сполуку 145 (306 мг, 0,63 ммоль) розчиняли в ТГФ (2,1 мл) і MeOH (2,1 мл). Водн. 3 N HCl (2,1 мл, 6,3 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ до pH ~ 8 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 146 (296 мг) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 147 Сполуку 146 (все вищезгадане) розчиняли в етилформіаті (1,6 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,7 мл, 10,2 ммоль), EtOH (6,6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (71 мг, 1,02 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну фазу обробляли водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 147 (242 мг, вихід 82% із сполуки 145) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 148 Сполуку 147 (240 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в MeOH (2,6 мл). Додавали

метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,18 мл, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 2 год. і охолоджували до 0 °С. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 148 (224 мг, вихід 93%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Т53 Сполуку 148 (224 мг, 0,48 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (72 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 години. Додавали піридин (120 мкл, 1,49 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С (масляна баня) протягом 2,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою, водн. насич. $NaHCO_3$ і водн. 10% Na_2SO_3. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–25% ацетону в гексанах) з отриманням сполуки Т53 (167 мг, вихід 75%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,61 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 0,9, 1,7 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (розш. т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (розш. т, J = 9,2 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,24 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); m/z = 465 (M+1).

Сполука 149 Суміш сполуки 88 (3,50 г, 10,16 ммоль), тіосечовини (850 мг, 11,18 ммоль) і трет-бутоксиду калію (1,15 г, 10,27 ммоль) в EtOH (14 мл) нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 120 °С протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали MTBE. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 149 (3,25 г, вихід 79%) у вигляді білої піни. m/z = 403 (M+1).

Сполука 150 До розчину сполуки 149 (5,40 г, 13,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (135 мл) додавали DDQ (4,70 г, 20,70 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин суміш розбавляли MTBE і промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 150 (3,90 г, вихід 72%) у вигляді білої піни. m/z = 799 (M+1).

Сполука 151 До розчину сполуки 150 (3,90 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (12 мл) і EtOH (48 мл) послідовно додавали йодметан (3,04 мл, 48,85 ммоль) і боргідрид натрію (1,50 г, 39,65 ммоль) при 0 °С. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 1 години додавали додаткову кількість боргідрида натрію (0,50 г, 13,21 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 45 хвилин і потім розподіляли між EtOAc і водн. 10% Na_2SO_3. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 151 (3,50 г, вихід 86%) у вигляді білої піни. m/z = 415 (M+1).

Сполука 152а Суміш сполуки 151 (414 мг, 1,00 ммоль), тіофен-2-карбоксилату міді (I) (570 мг, 3,00 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-боронової кислоти (381 мг, 2,00 ммоль) і ТГФ (10 мл) в посудині під тиском продували азотом протягом 5 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 0,05 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Пляшку герметично закривали й нагрівали до 100 °С протягом 14 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водн. 1 N NaOH і водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152а (273 мг, вихід 53%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 514 (M+1).

Сполука 153а Сполуку 152а (271 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,75 мл) і MeOH (1,75 мл). Водн. 3 N HCl (1,75мл, 52,5 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрації додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 153а (248 мг, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 470 (M+1).

Сполука 154а Сполуку 153а (246 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,3 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,8 мл, 7,79 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,3 мл, 7,8 ммоль), EtOH (5,2 мл) і гідрохлорид

гідроксиламіну (55 мг, 0,79 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °С (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154a (140 мг, вихід 54%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

Сполука 155a Сполуку 154a (137 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в MeOH (1,4 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 96 мкл, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 2 год. і охолоджували до 0 °С. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155a (117 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

T54 Сполуку 155a (117 мг, 0,24 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,8 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (34 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Додавали піридин (58 мкл, 0,72 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С (масляна баня) протягом 2,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T54 (107 мг, вихід 91%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,70 (дд, J = 0,8, 1,2 Гц, 1H), 8,57 (дд, J = 1,5, 5,1 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,36 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,63 (тд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,81 (дк, J = 7,1, 13,1 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 493 (M+1).

Сполука 152b Суміш сполуки 151 (414,5 мг, 1,00 ммоль), тіофен-2-карбоксилату міді (I) (570 мг, 2,99 ммоль), 3-піколін-4-боронової кислоти (274 мг, 2, 00 ммоль) і ТГФ (10 мл) в посудині під тиском продували азотом протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 0,05 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Пляшку герметично закривали й нагрівали до 100 °С протягом 14 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водн. 1 N NaOH і водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152b (50 мг, вихід 11%) у вигляді білої піни. m/z = 460 (M+1). Початкову сполуку 151 (340 мг, вихід 82%) також відновлювали після флеш-хроматографії.

Сполука 153b До розчину сполуки 152b (115 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (0,8 мл) і ТГФ (0,8 мл) додавали водн. 3 N HCl (0,8 мл, 2,4 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 153b (100 мг, вихід 96%) у вигляді білої піни. m/z = 416 (M+1).

Сполука 154b Сполуку 153b (100 мг, 0,24 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,6 мл, 7,46 ммоль) і охолоджували до 0 °С. Додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,823 мл, 3,56 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,6 мл, 3,6 ммоль) для доведення pH реакційної суміші до ~ 2. Послідовно додавали EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (27 мг, 0,39 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °С протягом 16 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0– 50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 154b (54 мг, вихід 51%) у вигляді білої піни. m/z = 441 (M+1).

Сполука 155b (T55) До розчину сполуки 154b (54 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (0,6 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,07 мл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 2 год, охолоджували до 0 °С, а потім нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 155b (24 мг, вихід 44%) у вигляді блідо-жовтої піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,30 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 5,7, 13,8 Гц, 1H), 3,47

(дд, J = 5,7, 13,7 Гц, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,26 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,91 (дт, J = 2,7, 12,5 Гц, 1H), 1,70 (дк, J = 7,6, 13,1 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,5 Гц, 3H); m/z = 441 (M+1).

Т56 Сполуку 155b (23 мг, 0,052 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,6 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (7,5 мг, 0,026 ммоль) в ДМФ (0,3 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °C протягом 1 години додавали піридин (0,012 мл, 0,15 ммоль). Реакцію нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш промивали водою (4 × 10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т56 (14 мг, вихід 61%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (м, 2H), 7,88 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,43 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 2,27 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 439 (M+1).

Сполука 152c Суміш сполуки 151 (275 мг, 0,664 ммоль), гідрату 3-фторпіридин-4-боронової кислоти (214,4 мг, 1,349 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (382,2 мг, 2,004 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (39,3 мг, 0,034 ммоль) і ТГФ (5 мл) продували N_2 протягом 3 хвилин. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 17 годин. Отриману суміш розбавляли EtOAc (10 мл), фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc (75 мл) і CH_2Cl_2 (25 мл). Об'єднаний елюент концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–85% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152c (237 мг, чистота 70%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 464 (M+1).

Сполука 153c Суспензію неочищеної сполуки 152c (237 мг), водн. 3 N HCl (4,8 мл, 14,4 ммоль), MeOH (4,8 мл) і ТГФ (2,4 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш розбавляли насиченим $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (200 мл, потім 25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 153c (175 мг, вихід 63% з 151) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 420 (M+1).

Сполука 154c Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 1 мл, 4,37 ммоль) додавали до розчину сполуки 153c (175 мг, 0,417 ммоль) в етилформіаті (4 мл, 49,73 ммоль) з температурою 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 1,5 годин. Суміш охолоджували до 0 °C; підкислювали водн. 6 N HCl (0,73 мл, 4,38 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (47,3 мг, 0,681 ммоль) і EtOH (10 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 20 годин. Суміш концентрували до 4 мл; розбавляли EtOAc (100 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154c (168,5 мг, вихід 91%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 445 (M+1).

Сполука 155c Розчин метоксиду натрію (25% у MeOH, 0,13 мл, 0,57 ммоль) додавали до суміші сполуки 154c (168 мг, 0,378 ммоль) в MeOH (1,9 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,25 год., розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) і екстрагували MTBE (75 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155c (150 мг, вихід 89%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 445 (M+1).

Т57 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (46,9 мг, 0,164 ммоль) в ДМФ (1,4 мл) додавали до розчину сполуки 155c (144,5 мг, 0,325 ммоль) в ДМФ (3,6 мл) при температурі 0 °C. Через 1,5 години додавали піридин (0,08 мл, 0,99 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували, концентрували й піддавали азеотропній перегонці з толуолом. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т57 (98,2 мг, вихід 68%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,65 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 5,0, 6,6 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 443 (M+1).

Сполука 152d Суміш сполуки 151 (419,4 мг, 1,012 ммоль), (3-метил-5-піридил) боронової

кислоти (281 мг, 2,052 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (583 мг, 3,057 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (87,9 мг, 0,0761 ммоль) і ТГФ (10 мл) продували азотом протягом 3 хвилин. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш фільтрували крізь шар Celite®, елюювали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) і ацетоном (40 мл); і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152d (131,3 мг, вихід 28%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 460 (M+1).

Сполука 153d Суспензію сполуки 152d (197,5 мг, 0,430), водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль), MeOH (5 мл) і ТГФ (2,5 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (200 мл, потім 25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 153d (165 мг, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 416 (M+1).

Сполука 154d Розчин метоксиду натрію (25 мас.% в MeOH, 0,91 мл, 3,98 ммоль) додавали до розчину сполуки 153d (165 мг, 0,395 ммоль) в етилформіаті (6 мл, 74,60 ммоль) з температурою 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 2 годин. Суміш охолоджували до 0 °C; підкислювали водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (46,4 мг, 0,668 ммоль) і EtOH (10 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 3 годин. Суміш розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) і екстрагували MTBE (75 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154d (146,4 мг, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Сполука 155d Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,12 мл, 0,53 ммоль) додавали до суміші сполуки 154d (146 мг, 0,332 ммоль) в MeOH (1,7 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (25 мл) і екстрагували MTBE (75 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155d (85,9 мг, вихід 59%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

T58 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (27,9 мг, 0,0976 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) додавали до розчину сполуки 155d (85,9 мг, 0,195 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) температури 0 °C. Через 2 години додавали піридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (125 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи T58 (64,7 мг, вихід 76%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,53 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 439 (M+1).

Сполука 152e Суміш сполуки 151 (419,4 мг, 1,012 ммоль), 3-хінолінборонової кислоти (343,6 мг, 1,986 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (571,8 мг, 2,998 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (87,9 мг, 0,0761 ммоль) і ТГФ (10 мл) продували N_2 протягом 2 хвилин. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш фільтрували крізь шар Celite®; елюювали EtOAc (25 мл), CH_2Cl_2 (25 мл) і ацетоном (25 мл); і концентрували. Отриманий матеріал розбавляли EtOAc (150 мл) і промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 x 30 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152e (204,4 мг, вихід 41%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 496 (M+1).

Сполука 153E Суспензію сполуки 152e (204,4 мг, 0,412 ммоль), водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль), MeOH (5 мл) і ТГФ (2,5 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (30 мл) і екстрагували EtOAc (150 мл, потім 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 153e (182,1 мг, вихід 98%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 154e Розчин метоксиду натрію (25 мас.% в MeOH, 0,92 мл, 4,02 ммоль) додавали

до розчину сполуки 153e (182,1 мг, 0,401 ммоль) в етилформіаті (6,1 мл, 75,84 ммоль) з температурою 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 1 годин. Суміш охолоджували до 0 °C; підкислювали водн. 6 N HCl (0,67 мл, 4,02 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (44,8 мг, 0,645 ммоль) і EtOH (10,2 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (75 мл, потім 25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154e (163,2 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

Сполука 155e Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,20 мл, 0,88 ммоль) додавали до суміші сполуки 154e (163 мг, 0,342 ммоль) в MeOH (6,8 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при 55 °C протягом 2 годин, розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (30 мл) і екстрагували MTBE (100 мл) і EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155e (126,3 мг, вихід 77%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

T59 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (14,8 мг, 0,0518 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) додавали до розчину сполуки 155e (48,8 мг, 0,102 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температури 0 °C. Через 1 годину додавали піридин (0,04 мл, 0,50 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (125 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи T59 (34,3 мг, вихід 71%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 9,24 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,19 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 1,5, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 1,2, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475,2 (M+1).

Сполука 152f Суміш сполуки 151 (418,5 мг, 1,010 ммоль), уінолон-6-боронової кислоти (344,5 мг, 1,992 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (574,7 мг, 3,014 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (86,9 мг, 0,0752 ммоль) і ТГФ (10 мл) продували азотом протягом 3 хвилин. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 21 години. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш фільтрували крізь шар Celite®; елюювали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) і ацетоном (40 мл); і концентрували. Отриманий матеріал розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 × 25 мл); сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152f (155,6 мг, вихід 31%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 496,2 (M+1).

Сполука 153f Суспензію сполуки 152f (156 мг, 0,314 ммоль), водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль), MeOH (5 мл) і ТГФ (2,5 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 153f (134,4 мг, вихід 95%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 452,2 (M+1).

Сполука 154f Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,68 мл, 2,97 ммоль) додавали до розчину сполуки 153f (134,4 мг, 0,296 ммоль) в етилформіаті (6,5 мл, 80,82 ммоль) температури 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 2 годин. Суміш охолоджували до 0 °C; підкислювали водн. 6 N HCl (0,50 мл, 3,0 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (30,9 мг, 0,445 ммоль) і EtOH (7,5 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і екстрагували EtOAc (75 мл, потім 25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, елюювання 0–75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154f (122 мг, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477,2 (M+1).

Сполука 155f Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,15 мл, 0,66 ммоль) додавали до суміші сполуки 154f (122 мг, 0,256 ммоль) в MeOH (5,1 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при 55 °C протягом 2 годин, розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (50 мл) і

екстрагували MTBE (100 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80 % EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155f (51,4 мг, вихід 42%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 477,2 (M+1).

Т60 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (15,8 мг, 0,0553 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) додавали до розчину сполуки 155f (51,4 мг, 0,108 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температури 0 °С. Через 2 години додавали піридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (125 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл), водою (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи Т60 (34,8 мг, вихід 68%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H), 9,01 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,98 (дд, J = 1,8, 4,3 Гц, 1H), 8,87 (дд, J = 2,0, 8,9 Гц, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,23 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475,2 (M+1).

Сполука 152g Суміш сполуки 151 (418,6 мг, 1,010 ммоль), N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)уінолон-2-іл)ацетаміду (524,6 мг, 2,001 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (575,6 мг, 3,018 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (89,5 мг, 0,0774 ммоль) і ТГФ (10 мл) продували азотом протягом 3 хв. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш фільтрували крізь шар Celite®; елюювали EtOAc (25 мл), CH_2Cl_2 (25 мл) і ацетоном (25 мл); і концентрували. Отриманий матеріал розбавляли EtOAc (150 мл) і промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 × 35 мл); сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152g (74,9 мг, 15% вихід) у вигляді склоподібної твердої речовини. m/z = 503,2 (M+1).

Сполука 153g Суспензію сполуки 152g (74,9 мг, 0,149 ммоль), водн. 3 N HCl (2,4 мл, 7,2 ммоль), MeOH (2,4 мл) і ТГФ (1,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, концентрували й завантажували безпосередньо на діоксид кремнію і очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 153g (40,3 мг, вихід 59%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 459,2 (M+1).

Сполука 154g Розчин метоксиду натрію (25 мас.% в MeOH, 0,20 мл, 0,87 ммоль) додавали до розчину сполуки 153g (40,3 мг, 0,0879 ммоль) в етилформіаті (4 мл, 49,73 ммоль) температури 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 3 годин. Суміш охолоджували до 0 °С; підкислювали водн. 6 N HCl (0,15 мл, 0,90 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (9,4 мг, 0,135 ммоль) і EtOH (2,3 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом ночі. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154g (32,7 мг, вихід 77%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 484,2 (M+1).

Сполука 155g Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,04 мл, 0,18 ммоль) додавали до суміші сполуки 154g (32,7 мг, 0,0676 ммоль) в MeOH (1,4 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при 55 °С протягом 1 годин, розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) і екстрагували MTBE (50 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155g (34,7 мг, кількісний вихід), яке використовували як є в подальшій реакції.

Т61 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (4,5 мг, 0,016 ммоль) в ДМФ (0,6 мл) додавали до розчину сполуки 155g (15,1 мг, 0,0312 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) температури 0 °С. Через 2 години додавали піридин (15 мкл, 0,19 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (75 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (10 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (10 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи Т61 (9,1 мг, вихід 61%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (розш. с., 1H), 9,00 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (розш. с., 1H), 8,08 (дд, J = 1,5, 5,2 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 482,2 (M+1).

Сполука 152h Суміш сполуки 151 (424,2 мг, 1,023 ммоль), 8-хінолінілборонової кислоти (230,5 мг, 1,333 ммоль), міді (I)-тіофен-2-карбоксилату (574 мг, 3,01 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (86,6 мг, 0,0749 ммоль) і ТГФ (10 мл) продували азотом протягом 5 хвилин. Пробірку герметично закривали й нагрівали до 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш фільтрували крізь шар Celite®, елюювали EtOAc (40 мл), CH_2Cl_2 (40 мл) і ацетоном (40 мл); і концентрували. Отриманий залишок розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 × 25 мл); сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100 % EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 152h (75,5 мг, вихід 15%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 496,2 (M+1).

Сполука 153h Суспензію сполуки 152h (75,5 мг, 0,152 ммоль), водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль), MeOH (2 мл) і ТГФ (1 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ (10 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл, потім 20 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Отримане неочищену сполуку 153 год. (66,6 мг) використовували без подальшого очищення.

Сполука 154h Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,34 мл, 1,49 ммоль) додавали до розчину сполуки 153h (66,6 мг, ≤ 0,147 ммоль) в етилформіаті (2,2 мл, 27,35 ммоль) температури 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин, нагрівали до кімнатної температури протягом додаткових 3 годин. Суміш охолоджували до 0 °С; підкислювали водн. 6 N HCl (0,25 мл, 1,5 ммоль); додавали гідрохлорид гідроксиламіну (18,3 мг, 0,263 ммоль) і EtOH (3,7 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом ночі. Суміш розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл) і екстрагували MTBE (75 мл) і EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 154h (57,2 мг, 79% вихід із сполуки 152h) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 477,2 (M+1).

Сполука 155h Розчин метоксиду натрію (25 мас.% у MeOH, 0,05 мл, 0,22 ммоль) додавали до суміші сполуки 154h (57,2 мг, 0,120 ммоль) в MeOH (2 мл) кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., розбавляли EtOAc (100 мл), промивали водн. 10% NaH_2PO_4 (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 155h (48,3 мг, вихід 84%) у вигляді склоподібної твердої речовини. m/z = 477,2 (M+1).

T62 Розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (14,5 мг, 0,0507 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) додавали до розчину сполуки 155h (48,3 мг, 0,101 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) температури 0 °С. Через 1 години додавали піридин (0,05 мл, 0,62 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом 3 годин. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл); промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл), водн. 10% Na_2SO_3 (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи T62 (31,5 мг, вихід 65%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,17 (дд, J = 0,8, 1,2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 0,8, 5,5 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,9 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 475,2 (M+1).

Сполука 157 Суміш сполуки 156 (500 мг, 2,56 ммоль), біс(пінаколато)дибору (712 мг, 2,80 ммоль), ацетату калію (626 мг, 6,38 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (98 мг, 0,013 ммоль) і 1,4-діоксану (6 мл) у флаконі продували N_2 протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали до 125 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc і водою. Органічну фазу фільтрату відокремлювали, промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 157 (475 мг, вихід 64%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 206 (M-C_6H_9).

Сполука 158 Суміш сполуки 151 (231 мг, 0,56 ммоль), тіофен-2-карбоксилату міді (I) (320 мг, 1,68 ммоль), сполуки 157 (200 мг, 0,70 ммоль) і ТГФ (5 мл) в посудині під тиском продували N_2 протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (32 мг, 0,028 ммоль). Продування N_2 продовжували протягом ще 2 хвилин. Пляшку герметично закривали й нагрівали при 100 °С протягом 14 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водн. 1 N

NaOH і водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 158 (65 мг, вихід 22%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 528 (M+1).

Сполука 159 Сполуку 158 (64 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в MeOH (0,8 мл). Водн. 3 N HCl (0,4 мл, 1,2 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Після концентрації додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 159 (60 мг, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 484 (M+1).

Сполука 160 Сполуку 159 (57 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,28 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,41 мл, 1,77 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,3 мл, 1,8 ммоль), EtOH (1,2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (13 мг, 0,18 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 6 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 160 (46 мг, вихід 77%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 509 (M+1).

Сполука 161 Сполуку 160 (46 мг, 0,090 ммоль) розчиняли в MeOH (0,9 мл). Додавали карбонат калію (38 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 161 (39 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 509 (M+1).

T63 Сполуку 161 (39 мг, 0,077 ммоль) розчиняли в бензолі (1 мл). Додавали DDQ (20 мг, 0,088 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували протягом 5 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T63 (15 мг, вихід 38%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,38 (тд, J = 1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 507 (M+1).

Сполука 162 Суміш сполуки 144 (161 мг, 0,33 ммоль), морфоліну (59 мкл, 0,68 ммоль), Xphos (19 мг, 0,040 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (12 мг, 0,013 ммоль), трет-бутоксиду натрію (48 мг, 0,50 ммоль) і толуолу (1 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хв. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 162 (125 мг, вихід 70%) у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 531 (M+1).

Сполука 163 Сполуку 162 (439 мг, 0,83 ммоль) розчиняли в ТГФ (2,8 мл) і MeOH (2,8 мл). Водн. Додавали 3 N HCl (2,8 мл, 8,4 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрації додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 163 (387 мг, вихід 96%) у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 487 (M+1).

Сполука 164 Сполуку 163 (385 мг, 0,79 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,9 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 2,7 мл, 11,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (2,0 мл, 12,0 ммоль), EtOH (11,9 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (84 мг, 1,21 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 164 (309 мг, вихід 76%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 512 (M+1).

Сполука 165 Сполуку 164 (306 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в MeOH (3 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,21 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок

очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 165 (273 мг, вихід 89%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 512 (M+1).

Т64 Сполуку 165 (128 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в бензолі (2,5 мл). Додавали DDQ (60 мг, 0,26 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 год. і потім охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку Т64 (98 мг, 77% вихід) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,37 (дд, J = 0,7, 5,3 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 0,8 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 4,0, 5,8 Гц, 4H), 3,62 (дд, J = 3,8, 6,0 Гц, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (дк, J = 7,1, 12,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 510 (M+1).

Сполука 166 Суміш сполуки 144 (166 мг, 0,35 ммоль), фенілборонової кислоти (55 мг, 0,45 ммоль), карбонату калію (239 мг, 1,73 ммоль), толуолу (2 мл), EtOH (1 мл) і води (1 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (12 мг, 0,010 ммоль). Продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 166 (180 мг, кількісний вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 522 (M+1).

Сполука 167 Сполуку 166 (210 мг, 0,40 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,4 мл) і MeOH (1,4 мл). Водн. Додавали 3 N HCl (1,4 мл, 8,4 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрації додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 167 (189 мг, вихід 98%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 478 (M+1).

Сполука 168 Сполуку 167 (187 мг, 0,39 ммоль) розчиняли в етилформіаті (945 мкл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,4 мл, 6,06 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,98 мл, 5,88 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (42 мг, 0,60 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 168 (132 мг, вихід 67%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

Сполука 169 Сполуку 168 (130 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в MeOH (1,3 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 90 мкл, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 169 (112 мг, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

Т65 Сполуку 169 (82 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 години. Додавали піридин (40 мкл, 0,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т65 (63 мг, вихід 76%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,88 (дд, J = 0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,76 (дд, J = 0,9, 1,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (тд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 501 (M+1).

Сполука 170а Суміш сполуки 88 (1,30 г, 3,77 ммоль), 4-ізохінолінкарбоксимідаміду гідрохлориду (1,21 г, 5,81 ммоль) і карбонату калію (1,56 г, 11,28 ммоль) в EtOH (38 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і

обробляли діоксидом марганцю (88%, 1,63 г, 16,50 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку 170a (0,70 г, вихід 38%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 496 (M+1).

Сполука 171a Розчин сполуки 170a (0,70 г, 1,42 ммоль) і водн. 3 N HCl (4,7 мл, 14,1 ммоль) в MeOH (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171a (0,63 г, вихід 98%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 172a До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171a (0,63 г, 1,40 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,80 мл, 4,26 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172a (0,60 г, вихід 88%) у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 480 (M+1).

Сполука 173a До розчину сполуки 172a (0,60 г, 1,25 ммоль) в EtOH (25 мл) додавали оцтову кислоту (0,70 мл, 12,23 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,13 г, 1,87 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173a (0,57 г, вихід 96%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

Сполука 174a Суміш сполуки 173a (0,57 г, 1,20 ммоль) і карбонату калію (0,83 г, 6,00 ммоль) в MeOH (12 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174a (0,37 г, вихід 65%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

T66 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 174a (0,37 г, 0,78 ммоль) в дегазованому ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,12 г, 0,42 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,6 мл, 7,44 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T66 (0,13 г, 35% вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,79 (ддд, J = 0,8, 1,6, 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J = 1,1, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H) 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполука 170b Суміш сполуки 88 (1,30 г, 3,77 ммоль), неочищеного піразоло[1,5 a]піридин-3-карбоксимідаміду гідрохлориду (<5,78 ммоль) і карбонату калію (1,56 г, 11, 28 ммоль) в EtOH (38 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 1,7 г, 17,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170b (0,15 г, вихід 8%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 485 (M+1).

Сполука 171b Розчин сполуки 170b (0,15 г, 0,31 ммоль) і водн. 3 N HCl (1,0 мл, 3,0 ммоль) в MeOH (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171b (0,13 г, вихід 96%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Сполука 172b До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171b (0,13 г, 0,30 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,28 мл, 1,49 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (25 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172b (0,11 г, вихід 80%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 469 (M+1).

Сполука 173b До розчину сполуки 172b (0,11 г, 0,23 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали оцтову кислоту (0,15 мл, 2,62 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,025 г, 0,36 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173b (0,10 г, вихід 91%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 174b Суміш сполуки 173b (0,10 г, 0,21 ммоль) і карбонату калію (0,15 г, 1,08 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174b (0,073 г, вихід 73%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

T67 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 174b (0,073 г, 0,16 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,025 г, 0,087 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,13 мл, 1,61 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T67 (0,031 г, вихід 42%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (тд, J = 1,1, 6,9 Гц, 1H), 8,50 (тд, J = 1,3, 9,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,5 Гц, 1H), 6,92 (дт, J = 1,4, 6,9 Гц, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,77 (тдд, J = 7,0, 13,0, 19,3 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H). 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 464 (M+1).

Сполука 170c Суміш сполуки 88 (1,50 г, 4,36 ммоль), гідрохлориду 8-метил-4-хінолінкарбоксимідаміду (1,21 г, 5,46 ммоль) і карбонату калію (1,81 г, 13,10 ммоль) в EtOH (30 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після фільтрації фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170c (1,49 г, вихід 67%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 171c Розчин сполуки 170c (1,49 г, 2,92 ммоль) і водн. 3 N HCl (10 мл, 30 ммоль) в MeOH (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрування суміш охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171c (1,44 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 172c До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171c (все з останньої стадії) в етилформіаті (12 мл, 148 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 1,6 мл, 8,64 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172c (1,34 г, вихід 92%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 173c До розчину сполуки 172c (1,34 г, 2,71 ммоль) в EtOH (25 мл) додавали оцтову кислоту (1,6 мл, 27,9 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,28 г, 4,03 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл).

Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173c (1,31 г, вихід 98%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

Сполука 174c Суміш сполуки 173c (1,31 г, 2,67 ммоль) і карбонату калію (1,84 г, 13,31 ммоль) в MeOH (27 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174c (0,94 г, вихід 72%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

T68 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 174c (0,94 г, 1,91 ммоль) в дегазованому ДМФ (10 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,30 г, 1,05 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (1,5 мл, 18,5 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T68 (0,30 г, вихід 32%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 7,97 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,63 (тд, J = 1,3, 7,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,63 (тд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 170d Суміш сполуки 1 (1,50 г, 4,36 ммоль), гідрохлориду 2-метил-4-хінолінкарбоксимідаміду (1,21 г, 5,46 ммоль) і карбонату калію (1,81 г, 13,10 ммоль) в EtOH (30 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170d (1,44 г, вихід 65%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 171d Розчин сполуки 170d (1,44 г, 2,83 ммоль) і водн. 3 N HCl (9,5 мл, 28,5 ммоль) в MeOH (28 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171d (1,41 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 172d До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171d (все з останньої стадії) в етилформіаті (12 мл, 148 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 1,6 мл, 8,64 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172d (1,34 г, вихід 95%) у вигляді темно-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 173d До розчину сполуки 172d (1,34 г, 2,71 ммоль) в EtOH (25 мл) додавали оцтову кислоту (1,6 мл, 27,9 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,28 г, 4,03 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173d (1,28 г, вихід 96%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

Сполука 174d Суміш сполуки 173d (1,28 г, 2,62 ммоль) і карбонату калію (1,81 г, 13,10 ммоль) в MeOH (26 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174d (0,80 г, вихід 63%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

Т69 До перемішуваного при 0 °С в атмосфері азоту розчину сполуки 174d (0,80 г, 1,64 ммоль) в дегазованому ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,26 г, 0,91 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (1,3 мл, 16,1 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), а потім кристалізували з EtOH, отримуючи сполуку Т69 (0,14 г, вихід 18%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,12 (ддд, J = 0,8, 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,33 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H) 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 170E Суміш сполуки 88 (1,51 г, 4,38 ммоль), неочищеного гідрохлориду 2,4-диметил-5-тіазолкарбоксимідаміду (<6,58 ммоль) і карбонату калію (3,0 г, 21,7 ммоль) в EtOH (44 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170e (1,12 г, вихід 53%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 480 (M+1).

Сполука 171e Розчин сполуки 170e (1,12 г, 2,33 ммоль) і водн. 3 N HCl (8 мл, 24 ммоль) в MeOH (23 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH, а потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171e (1,01 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 436 (M+1).

Сполука 172E До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171e (1,01 г, 2,33 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 1,3 мл, 7,02 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172E (1,11 г, кількісний вихід) у вигляді темно-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 464 (M+1).

Сполука 173e До розчину сполуки 172E (все з останньої стадії) в EtOH (25 мл) додавали оцтову кислоту (1,4 мл, 24,4 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,25 г, 3,60 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173e (1,08 г, кількісний вихід) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 461 (M+1).

Сполука 174e Суміш сполуки 173e (1,08 г, 2,33 ммоль) і карбонату калію (1,62 г, 11,72 ммоль) в MeOH (25 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174e (0,72 г, вихід 67%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 461 (M+1).

Т70 До перемішуваного при 0 °С в атмосфері азоту розчину сполуки 174e (0,72 г, 1,57 ммоль) в дегазованому ДМФ (8 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,25 г, 0,87 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (1,3 мл, 16,1 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією повторно (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т70 (0,21 г, вихід 29%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,41 (дт, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,30 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,59 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 2,3, 12,8 Гц, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,75 (дк, J = 7,1, 13,0 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 459 (M+1).

Сполука 170f Суміш сполуки 88 (1,45 г, 4,21 ммоль), 5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксимідаміду гідрохлориду (0,86 г, 5,29 ммоль) і карбонату калію (1, 74 г, 12,59 ммоль) в EtOH (30 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,0 г, 20,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й фільтрували. Фільтрат концентрували й неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170f (0,64 г, вихід 34%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 451 (M+1).

Сполука 171f Розчин сполуки 170f (0,64 г, 1,42 ммоль) і водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) в MeOH (14 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і потім екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171f (0,62 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 407 (M+1).

Сполука 172f До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 171f (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,8 мл, 4,32 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172f (0,63 г, кількісний вихід) у вигляді яскраво-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 435 (M+1).

Сполука 173f До розчину сполуки 172f (все з останньої стадії) в EtOH (20 мл) додавали оцтову кислоту (0,8 мл, 14,1 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,15 г, 2,16 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 173f (0,33 г, вихід 55%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 432 (M+1).

Сполука 174f Суміш сполуки 173f (0,33 г, 0,76 ммоль) і карбонату калію (0,32 г, 2,32 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах і потім 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 174f (0,080 г, вихід 24%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 432 (M+1).

T71 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 174f (0,080 г, 0,18 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл) додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (0,029 г, 0,10 ммоль). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,15 мл, 1,85 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T71 (0,045 г, вихід 56%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,29 (дт, J = 1,2, 7,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 9,9 Гц, 1H), 2,86 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,61 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 430 (M+1).

Сполука 170g Сполуку 88 (850 мг, 2,45 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідрохлорид 1-метил-1H-піроло [2,3-b] піридин-3-карбоксимідаміду (2,1 г, 10 ммоль) і карбонат калію (2,8 г, 20,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Додали воду (50 мл). Суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і обробляли

діоксидом марганцю (88%, 1,3 г, 13,3 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170g (1,05 г, вихід 84%) у вигляді піни. m/z = 499 (M+1).

Сполука 171g Сполуку 170g (1,05 г, 2,11 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171g (0,95 г, вихід 99%) у вигляді піни. m/z = 455 (M+1).

Сполука 172g Сполуку 171g (0,95 г, 2,09 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 0,75 г, 4,17 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172g (0,96 г, вихід 95%) у вигляді піни. m/z = 483 (M+1).

Сполука 173g Сполуку 172g (0,96 г, 1,99 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,4 г, 20 ммоль) і оцтову кислоту (1,2 г, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173g (0,83 г, вихід 87%) у вигляді піни. m/z = 480 (M+1).

Сполука 174g Сполуку 173g (830 мг, 1,73 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали K_2CO_3 (1,2 г, 8,68 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174g (410 мг, вихід 49%) у вигляді піни. m/z = 480 (M+1).

T72 Сполуку 174g (410 мг, 0,85 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (135 мг, 0,47 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 2 годин додавали піридин (3 мл, 37,2 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T72 (105 мг, вихід 26%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (с, 1H), 8,78 (дд, J = 1,7, 7,9 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 1,6, 4,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 478 (M+1).

Сполука 170h Сполуку 88 (1 г, 2,90 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідрохлорид 6-метилхінолін-4-карбоксимідамід (820 мг, 3,70 ммоль) і карбонат калію (1,1 г, 7,96 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Додавали воду (50 мл). Суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 1,35 г, 13,66 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170h (660 мг, вихід 45%) у вигляді піни. m/z = 510 (M+1).

Сполука 171h Сполуку 170h (660 мг, 1,30 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171h (0,61 г, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 466 (M+1).

Сполука 172h Сполуку 171h (0,61 г, 1,30 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 0,47 г, 2,61 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172h (0,59 г, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 494 (M+1).

Сполука 173h Сполука 172h (0,59 г, 1,20 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,83 г, 11,94 ммоль) і оцтову кислоту (0,72 г, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$,

фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173h (0,57 г, вихід 97%) у вигляді піни. m/z = 491 (M+1).

Сполука 174h Сполуку 173h (570 мг, 1,16 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (0,8 г, 5,79 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174h (400 мг, вихід 70%) у вигляді піни. m/z = 491 (M+1).

T73 Сполуку 174h (400 мг, 0,82 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (130 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 2 годин додавали піридин (3 мл, 37,2 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T73 (250 мг, вихід 62%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,11 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,33 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 170i Сполуку 88 (0,7 г, 2,03 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 4-хіназолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (1,6 г, 7,67 ммоль) і карбонат калію (2,1 г, 15,19 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Додавали воду (50 мл). Суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,0 г, 20,24 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170i (130 мг, вихід 13%) у вигляді піни. m/z = 497 (M+1).

Сполука 171i Сполуку 170i (130 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171i (120 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

Сполука 172i Сполуку 171i (0,12 г, 0,26 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 0,10 г, 0,56 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172i (0,12 г, вихід 94%) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

Сполука 173i Сполуку 172i (0,12 г, 0,25 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (175 мг, 2,52 ммоль) і оцтову кислоту (150 мг, 2,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173i (0,11 г, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 478 (M+1).

Сполука 174i Сполуку 173i (110 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (160 мг, 1,15 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174i (60 мг, вихід 55%) у вигляді піни. m/z = 478 (M+1).

T74 Сполуку 174i (60 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 2 годин додавали піридин (1 мл, 12,4 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T74 (20 мг, вихід 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,40 (ддд, J = 0,8, 1,6, 8,3 Гц, 1H), 8,18 (тд, J = 0,8, 8,6 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J = 1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,31 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 2,94 (м,

2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (тдд, J = 3,0, 6,2, 13,8 Гц, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 476 (M+1).

Сполука 170j Сполуку 88 (0,65 г, 1,88 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). 1-ізохінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (790 мг, 3,80 ммоль) і карбонат калію (1,2 г, 8,68 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Додавали воду (50 мл). Суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 1,1 г, 11,14 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170j (190 мг, 20% вихід) у вигляді піни. m/z = 496 (M+1).

Сполука 171j Сполуку 170j (190 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171j (175 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 452 (M+1).

Сполука 172j Сполуку 171j (175 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 0,15 г, 0,83 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172j (0,18 г, вихід 98%) у вигляді піни. m/z = 480 (M+1).

Сполука 173j Сполуку 172j (0,18 г, 0,38 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (260 мг, 3,74 ммоль) і оцтову кислоту (225 мг, 3,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173j (0,17 г, вихід 94%) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

Сполука 174j Сполуку 173j (170 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (250 мг, 1,81 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174j (110 мг, вихід 65%) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

T75 Сполуку 174j (330 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (110 мг, 0,38 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 2 годин додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T75 (165 мг, вихід 50%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,72 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,30 (кд, J = 1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (тд, J = 0,9, 8,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 0,9, 5,7 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J = 1,2, 6,9, 8,2 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,3, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,5 Гц, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполука 170k Суміш сполуки 88 (1,01 г, 2,95 ммоль), гідрохлориду 7-фтор-4-хінолінкарбоксимідаміду (1,0 г, 4,43 ммоль) і карбонату калію (1,22 г, 8,85 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 44 год. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи необроблений дигідропіримідин у вигляді жовтого скла. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (15 мл) і розчин обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,27 г, 23,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 22 годин, після чого фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170k (1,16 г, вихід 77%) у вигляді білого скла. m/z = 514 (M+1).

Сполука 171k Розчин сполуки 170k (1,13 г, 2,20 ммоль) в ТГФ (15 мл) обробляли водн. 3 N HCl (7,3 мл, 21,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo, а залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували

за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171k (1,03 г, кількісний вихід) у вигляді білого скла. m/z = 470 (M+1).

Сполука 172k Розчин сполуки 171k (1,03 г, 2,19 ммоль) в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 М розчин в MeOH, 2,04 мл, 11,02 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172k (1,03 г, вихід 94%) у вигляді брудно-білого скла. m/z = 498 (M+1).

Сполука 173k Розчин сполуки 172k (1,03 г, 2,07 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (1,19 мл, 20,7 ммоль) і EtOH (10 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (216 мг, 3,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4 OH і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173k (942 мг, вихід 92%) у вигляді блідо-жовтого скла. m/z = 495 (M+1).

Сполука 174k Суміш сполуки 173k (942 мг, 1,90 ммоль) і карбонату калію (525 мг, 3,80 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174k (646 мг, вихід 69%) у вигляді білого скла. m/z = 495 (M+1).

T76 Розчин сполуки 174k (646 мг, 1,31 ммоль) в дегазованому ДМФ (10 мл) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (206 мг, 0,72 ммоль) в дегазованому ДМФ (3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (1,06 мл, 13,13 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T76 (401 мг, вихід 62%) у вигляді світло-жовтого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,79 (дд, J = 6,1, 9,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 2,7, 9,9 Гц, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,33 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 493 (M+1).

Сполука 170l Суміш сполуки 88 (285 мг, 0,83 ммоль), гідрохлориду 8-фтор-4-хінолінкарбоксимідаміду (280 мг, 1,24 ммоль) і карбонату калію (343 мг, 2,48 ммоль) в EtOH (20 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 66 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи необроблений дигідропіримідин у вигляді жовтого скла. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (15 мл) і розчин обробляли діоксидом марганцю (88%, 625 мг, 6,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 23 годин, після чого фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170l (316 мг, вихід 74%) у вигляді білого скла. m/z = 514 (M+1).

Сполука 171l Розчин сполуки 170l (316 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (15 мл) обробляли водн. 3 N HCl (2,05 мл, 6,15 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Розчинник видаляли in vacuo, а залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171l (276 мг, вихід 95%) у вигляді білого скла. m/z = 470 (M+1).

Сполука 172l Розчин сполуки 171l (477 мг, 1,02 ммоль) в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 М розчин в MeOH, 0,94 мл, 5, 08 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$,

фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172l (495 мг, вихід 98%) у вигляді жовтого скла. m/z = 498 (M+1).

Сполука 173l Розчин сполуки 172l (490 мг, 0,99 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,57 мл, 9,85 ммоль) і EtOH (10 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (103 мг, 1,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 19 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4 OH і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173l (567 мг) у вигляді помаранчового скла. m/z = 495 (M+1).

Сполука 174l Суміш сполуки 173l (все з останньої стадії) і карбонату калію (272 мг, 1,97 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 22 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 174l (300 мг, вихід 62%) у вигляді прозорого скла. m/z = 495 (M+1).

T77 Розчин сполуки 174l (300 мг, 0,606 ммоль) в дегазованому ДМФ (10 мл) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (95 мг, 0,332 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,49 мл, 6,07 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T77 (210 мг, вихід 70%) у вигляді прозорого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,52 (тд, J = 1,1, 8,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 493 (M+1).

Сполука 170m Суміш сполуки 88 (1,06 г, 3,08 ммоль), гідрохлориду 6-метил-4-піримідинкарбоксимідаміду (800 мг, 4,63 ммоль) і карбонату калію (1,28 г, 9,26 ммоль) в EtOH (40 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 96 годин, охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин у вигляді жовтого скла. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і розчин обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,38 г, 24,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 22 годин, після чого фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 170m (518 мг, вихід 36%) у вигляді скла. m/z = 461 (M+1).

Сполука 171m Розчин сполуки 170m (514 мг, 1,12 ммоль) в ТГФ (20 мл) обробляли водн. 3 N HCl (3,73 мл, 11,19 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і концентрували. Залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання від 65 до 100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 171m (264 мг, вихід 57%) у вигляді прозорого скла. m/z = 417 (M+1).

Сполука 172m Розчин сполуки 171m (264 мг, 0,633 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 0,59 мл, 3,19 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172m (274 мг, вихід 97%) у вигляді помаранчового скла. m/z = 445 (M+1).

Сполука 173m Розчин сполуки 172m (270 мг, 0,607 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,36 мл, 6,30 ммоль) і EtOH (10 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (66 мг, 0,950 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4 OH і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173m (267 мг, кількісний вихід) у

вигляді помаранчово-коричневого скла. m/z = 442 (M+1).

Сполука 174m Суміш сполуки 173m (267 мг, 0,605 ммоль) і карбонату калію (167 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку 174m (126 мг, вихід 47%) у вигляді жовтого скла. m/z = 442 (M+1).

T78 Розчин сполуки 174m (126 мг, 0,285 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) охолоджували до 0 °C і обробляли по краплях розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (45 мг, 0,156 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,23 мл, 2,85 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку T78 у вигляді жовтого скла (83 мг, вихід 66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,33 (дд, J = 0,8, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 440 (M+1).

Сполука 170n Суміш сполуки 88 (701 мг, 2,03 ммоль), 4-піридазинкарбоксимідаміду гідрохлориду (484 мг, 3,05 ммоль) і карбонату калію (842 мг, 6,09 ммоль) в EtOH (30 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 67 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин у вигляді темно-помаранчового скла. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і розчин обробляли діоксидом марганцю (88%, 1,56 г, 15,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 26 годин, після чого фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку 170n у вигляді олії, яка кристалізувалося при стоянні (276 мг, вихід 30%). m/z = 447 (M+1).

Сполука 171n Розчин сполуки 170n (273 мг, 0,611 ммоль) в ТГФ (20 мл) обробляли водн. 3 N HCl (2,04 мл, 6,12 ммоль) в перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 171N(256 мг, кількісний вихід) у вигляді скла. m/z = 403 (M+1).

Сполука 172n Розчин сполуки 171N(245 мг, 0,609 ммоль) в етилформіаті (8 мл, 99,5 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 0,56 мл, 3, 02 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 172N(258 мг, вихід 98%) у вигляді помаранчового скла. m/z = 431 (M+1).

Сполука 173n Розчин сполуки 172N(258 мг, 0,599 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,35 мл, 5,99 ммоль) і EtOH (5 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (62 мг, 0,892 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 21 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4 OH і CH_2Cl_2. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 173N(236 мг, вихід 92%) у вигляді помаранчового скла. m/z = 428 (M+1).

Сполука 174n Суміш сполуки 173N(236 мг, 0,552 ммоль) і карбонату калію (153 мг, 1,10 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 100% EtOAc), отримуючи сполуку 174N(164 мг, вихід 69%) у вигляді прозорого скла. m/z = 428 (M+1).

Т79 Розчин сполуки 174N(164 мг, 0,384 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) охолоджували до 0 °С і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (60 мг, 0,210 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °С протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,31 мл, 3,84 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т79 (115 мг, вихід 70%) у вигляді жовтої олії, яка кристалізувалося при стоянні. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,19 (дд, J = 1,3, 2,3 Гц, 1Н), 9,40 (дд, J = 1,3, 5,3 Гц, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,47 (дд, J = 2,3, 5,3 Гц, 1Н), 7,55 (м, 1Н), 7,44 (дт, J = 2,0, 7,4 Гц, 1Н), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 2,84 (м, 2Н), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1Н), 2,27 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1Н), 2,15 (м, 1Н), 1,81 (дд, J = 7,2, 10,5, 13,2 Гц, 1Н), 1,56 (с, 3Н), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3Н); m/z = 426 (M+1).

Сполука 175 Сполуку 88 (172 мг, 0,50 ммоль), 6,7-дигідро-5Н-циклопентил [б] піридин-4-карбоксимідаміду гідрохлорид (176 мг, 0,82 ммоль) і K_2CO_3 (207 мг, 1,50 ммоль) в EtOH (2,5 мл) нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 120 °С протягом 11 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–90% ацетону в гексанах), отримуючи частково очищений продукт (210 мг) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 488. Продукт (210 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (4 мл). Додавали DDQ (107 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 175 (159 г, вихід 66% із сполуки 98) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 486 (M+1).

Сполука 176 Сполуку 175 (157 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,1 мл) і МеОН (1,1 мл). Водн. 3 N HCl (1,1 мл, 3,3 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 176 (146 мг) у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 177 Сполуку 176 (все вищезгадане) розчиняли в етилформіаті (0,8 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,14 мл, 4,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,82 мл, 4,92 ммоль), EtOH (3,3 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (35 мг, 0,50 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °С (масляна баня) протягом 4 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 177 (102 мг, 68% вихід із сполуки 175) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 178 Сполуку 177 (100 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в МеОН (2,1 мл). Додавали карбонат калію (89 мг, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 178 (100 мг, кількісний вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Т80 Сполуку 178 (100 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (31 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Додавали піридин (52 мкл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С (масляна баня) протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку Т80 (56 мг, вихід 56%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1Н), 8,51 (тд, J = 0,9, 5,3 Гц, 1Н), 8,00 (тд, J = 0,8, 5,3 Гц, 1Н), 7,51 (м, 1Н), 7,45 (дт, J = 2,0, 7,2 Гц, 1Н), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1Н), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1Н), 3,47 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 3,12 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,84 (м, 2Н), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1Н), 2,22 (м, 4Н), 1,80 (м, 1Н), 1,55 (с, 3Н), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3Н); m/z = 465 (M+1).

Сполука 179 і 180 Суміш сполуки 12 (1,203 г, 4,00 ммоль), 2-фторфенілборонової кислоти

(559 мг, 4,02 ммоль), карбонату натрію (1,28 г, 12,1 ммоль), 1,4-діоксану (15 мл) і води (5 мл) в посудині під тиском продували азотом протягом 5 хв. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (294 мг, 0,40 ммоль). Продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Пляшку герметично закривали й нагрівали при 100 °C протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 179 (675 мг, вихід 47%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 359 (M+1). З колонки також отримують сполуку 180 (135 мг, 8% вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 419 (M+1).

Сполука 181 Сполуку 180 (135 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,78 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,1 мл, 4,76 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,79 мл, 4,74 ммоль), EtOH (3,2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (34 мг, 0,49 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 16 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 181 (71 мг, вихід 50%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 444 (M+1).

Сполука 182 Сполуку 181 (70 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в MeOH (1,6 мл). Додавали карбонат калію (65 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали EtOAc і водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 182 (67 мг, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 444 (M+1).

T81 Сполуку 182 (67 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,75 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (22 мг, 0,077 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (37 мкл, 0,46 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку T81 (18 мг, вихід 27%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,11 (дт, J = 1,9, 7,8, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,24 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,61 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 442 (M+1).

Сполука 184 До розчину сполуки 183 (290 мг, 1,41 ммоль) в MeCN (7 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (887 мг, 2,82 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 год. реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в 1/1 CH_2Cl_2 / толуол і очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 184 (72 мг, 35% вихід) у вигляді безбарвної олії.

Сполука 185 Суміш сполуки 184 (70 мг, 0,48 ммоль), біс(пінаколато)дибору (244 мг, 0,96 ммоль), ацетату калію (141 мг, 1,44 ммоль). [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (18 мг, 0,025 ммоль) і 1,4-діоксан (1,5 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хв. Флакон герметично закривали й нагрівали до 130 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи частково очищену сполуку 185 (103 мг) у вигляді в'язкої олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 156 (M-C_6H_9).

Сполука 187a Суміш 4-хлор-6-фтор-2-метилхіноліну (186a, 250 мг, 1,28 ммоль), біс(пінаколато)дибору (357 мг, 1,41 ммоль), ацетату калію (314 мг, 3,20 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (47 мг, 0,064 ммоль) і 1,4-діоксану (3 мл) в пробірці продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали до 125 °C протягом 5 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc і воду. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 187a (140 мг, вихід 38%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 206 (M-C_6H_9).

Сполука 187b Суміш 4-хлор-6-фторхіноліну (186b, 463 мг, 2,55 ммоль), біс(пінаколато)дибору (712 мг, 2,80 ммоль), ацетату калію (626 мг, 6,38 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (98 мг, 0,13 ммоль) і 1,4-діоксану (6 мл) в пробірці продували N_2 протягом 5 хв. Флакон герметично закривали й нагрівали до 125 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах) з отриманням сполуки 187b (131 мг, 19 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 187c Суміш 4-хлор-6,8-дифторхіноліну (186c, 508 мг, 2,55 ммоль), біс(пінаколато)дибору (712 мг, 2,80 ммоль), ацетату калію (626 мг, 6,38 ммоль) [1, 1 '-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (98 мг, 0,13 ммоль) і 1,4-діоксану (6 мл) в пробірці продували N_2 протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали до 125 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0– 100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 187c (442 мг, вихід 60%) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 188a Суміш сполуки 179 (550 мг, 1,53 ммоль), 2-(гідроксиметил) піридин-4-боронової кислоти (351 мг, 2,29 ммоль), карбонату натрію (487 мг, 4,59 ммоль), 1,4-діоксану (6 мл) і води (2 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хв. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (112 мг, 0,15 ммоль). Продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Флакон закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc і воду. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 188a (213 мг, вихід 32%) у вигляді світло-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 432 (M+1).

Сполука 189a Сполуку 188a (211 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,7 мл, 7,36 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,23 мл, 7,38 ммоль), EtOH (4,8 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (52 мг, 0,75 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 16 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 189a (165 мг, вихід 74%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 457 (M+1).

Сполука 190a Сполуку 189a (62 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в MeOH (1,4 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 47 мкл, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 190a (56 мг, вихід 90%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 457 (M+1).

T82 Сполуку 190a (55 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в бензолі (1,2 мл). Додавали DDQ (30 мг, 0,13 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 30 хв. і охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0– 50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку T82 (36 мг, вихід 66%) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,52 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,81 (розш. с., 1H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,26 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 455 (M+1).

Сполука 188b Суміш сполуки 179 (100 мг, 0,28 ммоль), сполуки 185 (частково очищеної, 100 мг), карбонату натрію (89 мг, 0,84 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (20 мг, 0,027 ммоль), 1,4-діоксану (1 мл) і води (0,3 мл) в пробірці продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 120 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc.

Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 188b (46 мг, вихід 38%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 434 (M+1).

Сполука 189b Сполуку 188b (46 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,26 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,36 мл, 1,55 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,26 мл, 1,56 ммоль), EtOH (1 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (12 мг, 0,17 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 189b (30 мг, вихід 62%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 459 (M+1).

Сполука 190b Сполуку 189b (28 мг, 0,061 ммоль) розчиняли в MeOH (0,6 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 22 μл, 0,095 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 190b (23 мг, вихід 82%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 459 (M+1).

T83 Сполуку 190b (23 мг, 0,050 ммоль) розчиняли в бензолі (0,5 мл). Додавали DDQ (12 мг, 0,053 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 30 хв. і охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували до отримання фазового розчину й екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T83 (19 мг, вихід 83%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,77 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,53 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H) 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 46,3 Гц, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 457 (M+1).

Сполука 188c Суміш сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль), уінолон-5-боронової кислоти (108 мг, 0,62 ммоль), карбонату натрію (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (31 мг, 0,042 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 188c (192 мг, кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 189c Сполуку 188c (192 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,0 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,5 мл, 6,50 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і додавали ТГФ (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. і додавали додаткову кількість ТГФ (0,5 мл). Суміш перемішували протягом додаткових 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,08 мл, 6,48 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (45 мг, 0,65 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 189c (160 мг, вихід 79%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

Сполука 190c Сполуку 189c (157 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в MeOH (3,3 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,12 мл, 0,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 190c (150 мг, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

T84 Сполуку 190c (150 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в бензолі (3,2 мл). Додавали DDQ (75 мг, 0,33 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 год. і потім охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували протягом 10 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили

над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T84 (122 мг, вихід 81%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (ддд, J = 0,9, 1,8, 8,7 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,97 (дд, J = 1,7, 4,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 1,3, 7,3 Гц, 1H) 8,27 (тд, J = 1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполука 188d Суміш сполуки 179 (157 мг, 0,437 ммоль), сполуки 187a (138 мг, 0,481 ммоль), карбонату натрію (139 мг, 1,311 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) продували а зотом протягом 10 хв. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (36,2 мг, 0,050 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 188d (220 мг, кількісний вихід) у вигляді білої піни. m/z = 484,2 (M+1).

Сполука 189d Сполуку 188d (220 мг, $\leq$ 0,437 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,1 мл, 13,65 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,6 мл, 6,99 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (47,4 мг, 0,682 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 189d (170 мг, вихід 76%) у вигляді жовтої піни. m/z = 509,2 (M+1).

Сполука 190d До розчину сполуки 189d (170 мг, 0,334 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,115 мл, 0,503 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4 (4 мл). MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 190d (130 мг, вихід 76%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 509,2 (M+1).

T85 Суміш сполуки 190d (130 мг, 0,256 ммоль), DDQ (70,0 мг, 0,307 ммоль) і бензолу (3 мл) перемішували при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T85 (50 мг, вихід 39%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,37 (дд, J = 2,9, 10,9 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 5,6, 9,3 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,65 (кд, J = 6,6, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 507,2 (M+1).

Сполука 191 Суміш сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль), ізохінолін-5-боронової кислоти (108 мг, 0,62 ммоль), карбонату натрію (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (31 мг, 0,042 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) в пробірці продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 191 (89 мг, вихід 47%) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 452 (M+1).

Сполука 192 Сполуку 191 (87 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,46 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,67 мл, 2,90 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,48 мл, 2,88 ммоль), EtOH (2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (20 мг, 0,29 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 192 (75 мг, вихід 82%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

Сполука 193 Сполуку 192 (73 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в MeOH (1,5 мл). Додавали карбонат калію (63 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали EtOAc і водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 193 (66 мг, вихід 90%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 477 (M+1).

T86 Сполуку 193 (65 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в бензолі (1,4 мл). Додавали DDQ (33 мг, 0,15 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували протягом 10 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T86 (37 мг, вихід 57%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,67 (тд, J = 0,9, 6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,51 (тд, J = 0,9, 7,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 1,1, 8,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,3, 8,1 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тт, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 475 (M+1).

Сполука 194a Суміш сполуки 179 (258 мг, 0,72 ммоль), 3,5-диметилізоксазол-4-боронової кислоти (152 мг, 1,08 ммоль), карбонату натрію (229 мг, 2,16 ммоль), 1,4 -діоксана (2,7 мл) і води (0,9 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (53 мг, 0,073 ммоль). Продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 194a (279 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 420 (M+1).

Сполука 195a Сполуку 194a (277 мг, 0,66 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,6 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 2,3 мл, 9,96 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,7 мл, 10,2 ммоль), EtOH (6,6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (70 мг, 1,01 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 4 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 195a (250 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 445 (M+1).

Сполука 196a Сполуку 195a (247 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в MeOH (5,5 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,19 мл, 0,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 196a (217 мг, вихід 88%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 445 (M+1).

T87 Сполуку 196a (217 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1,2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (34 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 години. Додавали піридин (0,12 мл, 1,49 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T87 (177 мг, вихід 82%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,40 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,30 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,76 (дк, J = 7,3, 13,1 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 443 (M+1).

Сполука 194b Суміш сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль), 2-метилпіридин-5-боронової кислоти (86 мг, 0,63 ммоль), карбонату натрію (133 мг, 1,25 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) у флаконі продували азот протягом 5 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (31 мг, 0,042 ммоль). Продування азотом продовжували протягом ще 2 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження

реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 194b (132 мг, вихід 76%) у вигляді рожевої пінистої твердої речовини. m/z = 416 (M+1).

Сполука 195b Сполуку 194b (130 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,75 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,1 мл, 4,76 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,8 мл, 4,8 ммоль), EtOH (1,6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (33 мг, 0,47 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 6 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 195b (102 мг, вихід 74%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

Сполука 196b Сполуку 195b (100 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в MeOH (2,2 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,1 мл, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 196b (96 мг, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 441 (M+1).

T88 Сполуку 196b (96 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,55 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (31 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,55 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (53 мкл, 0,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T88 (71 мг, вихід 74%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,55 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,62 (дд, J = 2,3, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 2,25 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 439 (M+1).

Сполука 194c Суміш сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль), сполуки 187b (125 мг, 0,45 ммоль), карбонату натрію (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (15 мг, 0,021 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) в пробірці продували N_2 протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 194c (162 мг, вихід 83%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 470 (M+1).

Сполука 195c Сполуку 194c (160 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,82 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,79 мл, 3,42 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,57 мл, 3,42 ммоль), EtOH (3,4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (36 мг, 0,52 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 195c (133 мг, вихід 79%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

Сполука 196c Сполуку 195c (131 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в MeOH (2,6 мл) і ТГФ (0,5 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 92 мкл, 0,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 196c (113 мг, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 495 (M+1).

T89 Сполуку 196c (112 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,55 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (32 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,55 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (55 мкл,

0,68 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 2,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T89 (73 мг, вихід 65%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 2,9, 11,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,7, 9,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 493 (M+1).

Сполука 194d Суміш сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль), сполуки 187c (182 мг, 0,63 ммоль), карбонату натрію (133 мг, 1,25 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію (II) (15 мг, 0,021 ммоль), 1,4-діоксану (1,5 мл) і води (0,5 мл) в пробірці продували N_2 протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну змивку екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищену сполуку 194d (225 мг, кількісний вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 488 (M+1).

Сполука 195d Сполуку 194d (222 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,1 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,6 мл, 6,93 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,2 мл, 7,2 ммоль), EtOH (4,5 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (48 мг, 0,69 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 195d (130 мг, вихід 56%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 513 (M+1).

Сполука 196d Сполуку 195d (128 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в MeOH (2,5 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 86 мкл, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 196d (103 мг, вихід 80%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 513 (M+1).

T90 Сполуку 196d (103 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,5 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (29 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (49 мкл, 0,61 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 2,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T90 (74 мг, вихід 72%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,38 (ддд, J = 1,7, 2,7, 10,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,47 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (м, 3H), 2,90 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 511 (M+1).

Сполука 197 До розчину сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль) в метилпірролідона (0,6 мл) додавали 1-метилпіперазин (200 мкл 1,80 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 197 (157 мг, вихід 89%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 423 (M+1).

Сполука 198 Сполуку 197 (210 мг, 0,50 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,7 мл, 7,36 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., при кімнатній температурі протягом 4 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,25 мл, 7,50 ммоль), EtOH (5 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (53 мг, 0,76 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-

хроматографією (силікагель, елюювання 0–15% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 198 (192 мг, вихід 86%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 448 (M+1).

Сполука 199 Сполуку 198 (188 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в MeOH (4 мл). Додавали карбонат калію (174 мг, 1,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-20% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 199 (176 мг, вихід 94%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 448 (M+1).

T91 Сполуку 199 (175 мг, 0,39 ммоль) розчиняли в бензолі (4 мл). Додавали DDQ (97 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до к. т. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували протягом 10 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T91 (119 мг, вихід 68%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 7,41 (дддд, J = 1,9, 5,2, 7,2, 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,24 (дт, J = 1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J = 1,1, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 3,87 (т, J = 5,1 Гц, 4H), 2,52 (м, 7H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 446 (M+1).

Сполука 200 Суміш сполуки 88 (900 мг, 2,61 ммоль), гідроброміда N-амідиноморфоліна (823 мг, 3,92 ммоль) і карбонату калію (1,08 г, 7,81 ммоль) в EtOH (50 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 70 год. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин у вигляді жовтого скла. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і розчин обробляли діоксидом марганцю (88%, 2,01 г, 20,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 200 (749 мг, вихід 63%) у вигляді прозорої в'язкої олії. m/z = 454 (M+1).

Сполука 201 Розчин сполуки 200 (745 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (30 мл) обробляли водн. 3 N HCl (5,47 мл, 16,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 201 (565 мг, вихід 84%) у вигляді олії. m/z = 410 (M+1).

Сполука 202 Розчин сполуки 201 (564 мг, 1,38 ммоль) в етилформіаті (18 мл, 224 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 1,28 мл, 6,91 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 202 (604 мг, кількісний вихід) у вигляді помаранчової олії. m/z = 438 (M+1).

Сполука 203 Розчин сполуки 202 (604 мг, 1,38 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,80 мл, 13,8 ммоль) і EtOH (12 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (144 мг, 2,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 22 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 203 (541 мг, вихід 90%) у вигляді світло-коричневого скла. m/z = 435 (M+1).

Сполука 204 Суміш сполуки 203 (541 мг, 1,25 ммоль) і карбонату калію (346 мг, 2,50 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 40 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 204 (383 мг, вихід 71%) у вигляді прозорого скла. m/z = 435 (M+1).

T92 Розчин сполуки 204 (327 мг, 0,752 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) охолоджували до 0 °C і обробляли по краплях розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (118 мг, 0,413 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,61 мл, 7,56 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали

при 60 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–3% EtOAc в CH_2Cl_2) з утворенням сполуки T92 (160 мг, вихід 49%) у вигляді скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (с, 1H), 7,42 (ддд, J = 1,9, 5,2, 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,14 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 3,82 (м, 8H), 2,55 (м, 3H), 2,14 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,67 (дк, J = 7,4, 13,2 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 433 (M+1).

Сполука 205 Суміш сполуки 95 (245 мг, 0,63 ммоль), циклопропілборонової кислоти (90 мг, 1,05 ммоль), фосфату калію (660 мг, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфіну (54 мг, 0,19 ммоль), ацетату паладію (24 мг, 0,11 ммоль), толуолу (4 мл) і води (0,2 мл) в пробірці продували N_2 протягом 3 хв. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 130 °C протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 205 (123 мг, вихід 49%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 398 (M+1).

Сполука 206 Сполуку 205 (121 мг, 0,30 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,73 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,05 мл, 4,55 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,76 мл, 4,56 ммоль), EtOH (3 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (43 мг, 0,62 ммоль). Суміш нагрівали протягом ночі при 55 °C (масляна баня) і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 206 (72 мг, вихід 56%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 423 (M+1).

Сполука 207 Сполуку 206 (72 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в MeOH (1,7 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 60 мкл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 207 (54 мг, вихід 75%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 423 (M+1).

T93 Сполуку 207 (54 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,6 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (18 мг, 0,063 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (31 мкл, 0,38 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку T93 (35 мг, вихід 65%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,67 (дд, J = 1,2, 8,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J = 1,2, 6,8, 17,9 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 7,7, 11,2, 18,3 Гц, 1H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,22 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,91 (ддт, J = 6,8, 11,4, 13,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,17 (м, 2H); m/z = 421,2 (M+1).

Сполука 94 Сполуку 93 (1 г, 2,40 ммоль) розчиняли в толуолі (10 мл). Додавали оксихлорид фосфору (V) (4 г, 26,09 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® Initiator™ при 100 °C протягом 60 хвилин, охолоджували й виливали в лід. Після витримування протягом 10 хв. суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт змішували в бензолі (100 мл) і обробляли етиленгліколем (1 г, 16,11 ммоль) і моногідратом п-толуол сульфонової кислоти (60 мг, 0,32 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин з пасткою Діна-Старка, охолоджували до кімнатної температури і промивали водою. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 94 (550 мг, вихід 53%) у вигляді твердої речовини світлого кольору. m/z = 436 (M+1).

Сполука 208 Суміш сполуки 94 (550 мг, 1,26 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл). Додавали циклобутанол (200 мг, 2,77 ммоль) і NaH (60% дисперсія в мінеральній олії, 120 мг, 3,00 ммоль).

Реакцію перемішували при 60 °C протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 208 (500 мг, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 472 (M+1).

Сполука 209 Суміш сполуки 208 (500 мг, 1,06 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 209 (450 мг, вихід 99%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 428 (M+1).

Сполука 210 Сполуку 209 (450 мг, 1,05 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 200 мг, 1,11 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 210 (430 мг, вихід 90%) у вигляді піни. m/z = 456 (M+1).

Сполука 211 Сполуку 210 (430 мг, 0,94 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (660 мг, 9,50 ммоль) і оцтову кислоту (550 мг, 9,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 211 (425 мг, вихід 99%) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

Сполука 212 Сполуку 211 (425 мг, 0,94 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (650 мг, 4,70 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 212 (235 мг, вихід 55%) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

T94 Сполуку 212 (235 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (82 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T94 (115 мг, вихід 49%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,95 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 2,96 (ддд, J = 1,1, 6,8, 18,8 Гц, 1H), 2,72 (ддд, J = 7,6, 11,3, 18,9 Гц, 1H), 2,61 (тд, J = 6,7, 12,8 Гц, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,80 (м, 3H) 1,51 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 451 (M+1).

Сполука 213 До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали циклобутанметанол (86 мкл, 0,91 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин сполуки 94 (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., при 50 °C протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 213 (203 мг, вихід 91%).

Сполука 214 До перемішуваного розчину сполуки 213 (203 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (1,5 мл) і ТГФ (1,5 мл) додавали водн. 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 214 (193 мг, кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 442 (M+1).

Сполука 215 Сполуку 214 (193 мг, $\leq$ 0,42 ммоль) в етилформіаті (1,9 мл, 23,62 ммоль) охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 2,7 мл, 11,69 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. і додавали ТГФ (0,5 мл). Після перемішування протягом ще 1,5 годин додавали додаткову кількість ТГФ (0,5 мл). Реакцію перемішували протягом додаткової 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (2,0 мл, 12 ммоль), EtOH (8 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (84 мг, 1,21 ммоль). Суміш нагрівали протягом ночі при 55 °C (масляна баня) і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 215 (145 мг, вихід 71%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 216 Сполуку 215 (143 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в MeOH (3 мл). Додавали карбонат калію (123 мг, 0,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 216 (122 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

T95 Сполуку 216 (121 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1,3 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (37 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години й при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали піридин (63 мкл, 0,78 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T95 (87 мг, вихід 72%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,77 (ддд, J = 0,6, 1,5, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (тд, J = 1,0, 8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,45 (дд, J = 6,5, 10,8 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 1,0, 6,6, 18,7 Гц, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,61 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H) 2,17 (м, 4H), 1,92 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 465 (M+1).

Сполука 217a До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали циклогексанол (0,097 мл, 0,92 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 10 хвилин і додавали при 0 °C до розчину сполуки 94 (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., при 50 °C протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 217a (208 мг, вихід 90%) у вигляді білої піни.

Сполука 218a До перемішуваного розчину 217a (208 мг, 0,416 ммоль) в MeOH (1,5 мл) і ТГФ (1,5 мл) додавали водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 218a (200 мг, кількісний вихід) у вигляді білої піни. m/z = 456,2 (M+1).

Сполука 219a Сполуку 218a (200 мг, $\leq$ 0,416 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,06 мл, 13,16 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,5 мл, 6,56 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,09 мл, 6,54 ммоль), EtOH (2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (46 мг, 0,66 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год., охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 219a (88 мг, вихід 44%) у вигляді блідо-жовтої піни.

Сполука 220a До розчину сполуки 219a (88 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,063 мл, 0,27 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4 (3 мл). MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 220a (42 мг, вихід 48%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 481,2 (M+1).

T96 Сполуку 220a (42 мг, 0,087 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,5 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (12,5 мг, 0,043 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і додавали піридин (0,021 мл, 0,262 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2, і суміш промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання

0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T96 (20 мг, вихід 48%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,99 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,4, 6,7, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,32 (тт, J = 3,8, 8,4 Гц, 1H), 2,94 (дд, J = 6,7, 18,6 Гц, 1H), 2,72 (ддд, J = 7,5, 11,2, 18,8 Гц, 1H), 2,61 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,55 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 479,2 (M+1).

Сполука 217b До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали циклопентанол (0,084 мл, 0,92 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 10 хвилин і додавали при 0 °C до розчину сполуки 94 (200 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., при 50 °C протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 217b (160 мг, вихід 72%) у вигляді білої піни.

Сполука 218b До перемішуваного розчину 217b (160 мг, 0,329 ммоль) в MeOH (1,0 мл) і ТГФ (1,0 мл) додавали водн. 3 N HCl (1,1 мл, 3,3 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 218b (150 мг, кількісний вихід) у вигляді білої піни. m/z = 442,2 (M+1).

Сполука 219b Сполуку 218b (150 мг, ≤ 0,329 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,82 мл, 10,2 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,2 мл, 5,24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,85 мл, 5,10 ммоль), EtOH (2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (35,4 мг, 0,51 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год., охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 219b (100 мг, вихід 65%) у вигляді білої піни. m/z = 467,2 (M+1).

Сполука 220b До розчину сполуки 219b (100 мг, 0,214 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,074 мл, 0,323 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4 (4 мл). MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 220b (88 мг, вихід 88%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 467,2 (M+1).

T97 Сполуку 220b (87 мг, 0,186 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1,0 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (26,6 мг, 0,093 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і додавали піридин (0,045 мл, 0,56 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T97 (55 мг, вихід 64%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,81 (ддд, J = 0,6, 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,21 (ддд, J = 0,7, 1,4, 8,5 Гц, 1H) 7,98 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 5,63 (тт, J = 2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,90 (дд, J = 6,4, 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 1,97 (м, 11H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 465,2 (M+1).

Сполуки 221a і 221b Суміш сполуки 94 (600 мг, 1,37 ммоль) розчиняли в ДМФ (5 мл). Додавали метансульфонамід (660 мг, 6,94 ммоль) і NaH (60% дисперсія в мінеральній олії, 170 мг, 4,25 ммоль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 221a (250 мг, 37% вихід) і 221b (225 мг, 37% вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. m/z = 495 (сполука 221a, M+1). m/z = 445 (сполука 221b, M+1).

Сполука 222a Сполуку 221a (250 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3

мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 222a (180 мг, вихід 79%) у вигляді піни. m/z = 451 (M+1).

Сполука 223a Сполуку 222a (180 мг, 0,40 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 150 мг, 0,83 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 223a (175 мг, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 479 (M+1).

Сполука 224a Сполуку 223a (175 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (255 мг, 3,67 ммоль) і оцтову кислоту (220 мг, 3,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 224a (130 мг, вихід 75%) у вигляді піни. m/z = 476 (M+1).

Сполука 225a Сполуку 224a (130 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (230 мг, 1,66 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 225a (110 мг, вихід 85%) у вигляді піни. m/z = 476 (M+1).

T98 Сполуку 225a (110 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (37 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T98 (45 мг, вихід 41%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,85 (м, 2H), 8,23 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 6,8, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,9, 8,5 Гц, 1H), 3,44 (розш. с., 3H), 2,83 (дд, J = 6,7, 17,7 Гц, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,28 (дд, J = 7,6, 14,1 Гц, 1H), 2,19 (т, J = 12,9 Гц, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 474 (M+1).

Сполука 222b Сполуку 221b (225 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насиченим $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 222b (205 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 401 (M+1).

Сполука 223b Сполуку 222b (205 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 210 мг, 1,17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 223b (220 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 429 (M+1).

Сполука 224b Сполуку 223b (220 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (360 мг, 5,18 ммоль) і оцтову кислоту (310 мг, 5,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 224b (200 мг, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 426 (M+1).

Сполука 225b Сполуку 224b (200 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (390 мг, 2,82 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 225b (140 мг, вихід 70%) у вигляді піни. m/z = 426 (M+1).

T99 Сполуку 225b (140 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (52 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T99 (45 мг, вихід 32%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (д, J =

4,5 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,99 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,75 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,16 (с, 6H), 2,91 (м, 2H), 2,61 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 424 (M+1).

Сполука 226a Суміш сполуки 94 (300 мг, 0,69 ммоль), 3,5-диметилізоксазол-4-боронової кислоти (145,4 мг, 1,03 ммоль), карбонату натрію (219 мг, 2,06 ммоль), 1,4-діоксану (2,7 мл) і води (0,9 мл) продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (50 мг, 0,069 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 226a (290 мг, вихід 85%) у вигляді білої піни. m/z = 497,2 (M+1).

Сполука 227a До суміші сполуки 226a (290 мг, 0,584 ммоль) в MeOH (1,9 мл) і ТГФ (1,9 мл) додавали водн. 3 N HCl (1,9 мл, 5,7 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 годин розчин концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 227a (240 мг, вихід 91%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 453,2 (M+1).

Сполука 228a Сполуку 227a (240 мг, 0,530 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,3 мл, 16,2 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,8 мл, 7,87 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,3 мл, 7,8 ммоль), EtOH (2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (55 мг, 0,79 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 228a (220 мг, вихід 87%) у вигляді білої піни. m/z = 478,2 (M+1).

Сполука 229a До розчину сполуки 228a (220 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,16 мл, 0,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 229a (160 мг, вихід 73%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 478,2 (M+1).

T100 Сполуку 229a (160 мг, 0,335 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (47,9 мг, 0,168 ммоль) в ДМФ (1,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і додавали піридин (0,081 мл, 1,0 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T100 (20 мг, вихід 13%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,03 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (кд, J = 6,6, 13,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 476,2 (M+1).

Сполука 226b Суміш сполуки 94 (300 мг, 0,69 ммоль), 4- (бензил (метил) карбамоїл) фенілборонової кислоти (278 мг, 1,03 ммоль), карбонату натрію (219 мг, 2,06 ммоль), 1, 4-діоксану (3,3 мл) і води (1,1 мл) продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (50 мг, 0,069 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 226b (416 мг, вихід 97%) у вигляді світло-жовтої піни. m/z = 625,3 (M+1).

Сполука 227b До розчину сполуки 226b (416 мг, 0,665 ммоль) в MeOH (2,2 мл) і ТГФ (2,2 мл) додавали водн. 3 N HCl (2,2 мл, 6,6 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування

протягом 2 годин розчин концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 227b (359 мг, вихід 93%) у вигляді жовтої піни. m/z = 581,3 (M+1).

Сполука 228b Сполуку 227b (355 мг, 0,611 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,5 мл, 18,6 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 2,1 мл, 9,17 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,53 мл, 9,2 ммоль), EtOH (9 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (63,7 мг, 0,92 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 228b (183 мг, вихід 49%) у вигляді білої піни. m/z = 606,3 (M+1).

Сполука 229b До розчину сполуки 228b (183 мг, 0,302 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,105 мл, 0,458 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 229b (140 мг, вихід 76%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 606,2 (M+1).

T101 Сполуку 229b (140 мг, 0,231 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (33 мг, 0,115 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і додавали піридин (0,056 мл, 0,693 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-20% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T101 (110 мг, вихід 79%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. T101 являє собою суміш амідних ізомерів 1:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (м, 1H), 8,93 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,22 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,77 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (м, 5H), 7,36 (м, 4H), 7,18 (д, J = 7,0 Гц, 1H), [4,79 (с), 4,56 (с), 1:1, 2H], [3,07 (с), 2,91 (с), 1:1, 3H], 3,02 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,24 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 604,2 (M+1).

Сполука 230a Суміш сполуки 94 (250 мг, 0,573 ммоль), 2-фуранборонової кислоти (96,3 мг, 0,86 ммоль), карбонату натрію (182 мг, 1,72 ммоль), 1,4-діоксану (3 мл) і води (1 мл) продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (42 мг, 0,057 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання EtOAc 0–60% в гексанах), отримуючи сполуку 230a (226 мг, вихід 84%) у вигляді білої піни. m/z = 468,2 (M+1).

Сполука 231a До розчину сполуки 230a (226 мг, 0,483 ммоль) в MeOH (1,6 мл) і ТГФ (1,6 мл) додавали водн. 3 N HCl (1,6 мл, 4,8 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 231a (190 мг, вихід 93%) у вигляді жовтої піни. m/z = 424,2 (M+1).

Сполука 232a Сполуку 231a (190 мг, 0,449 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,1 мл, 13,7 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,5 мл, 6,56 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (46,8 мг, 0,67 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–20% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 232a (171 мг, вихід 85%) у вигляді білої піни. m/z = 449,2 (M+1).

Сполука 233a До розчину сполуки 232a (171 мг, 0,381 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,13 мл, 0,57 ммоль). Реакційну суміш

перемішували при 55 °C протягом 1,5 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 233a (110 мг, вихід 64%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 449,2 (M+1).

T102 Суміш сполуки 233a (90 мг, 0,201 ммоль), DDQ (55 мг, 0,241 ммоль) і бензолу (2 мл) перемішували при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й потім концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T102 (67 мг, вихід 75%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,05 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,73 (тд, J = 0,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,45 (тд, J = 0,8, 3,6 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J = 0,6, 1,8, 3,6 Гц, 1H), 3,49 (дд, J = 6,5, 18,9 Гц, 1H), 3,28 (ддд, J = 7,4, 11,2 18,8 Гц, 1H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,5 Гц, 1H), 2,28 (м, 2H), 1,92 (дк, J = 6,4, 13,1 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,37 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 447,1 (M+1).

Сполука 230b Суміш сполуки 94 (216 мг, 0,496 ммоль), 2-бензофуранборонової кислоти (120,4 мг, 0,74 ммоль), карбонату натрію (158 мг, 1,49 ммоль), 1,4-діоксану (3 мл) і води (1 мл) продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (36,2 мг, 0,049 ммоль) і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 230b (230 мг, вихід 90%) у вигляді білої піни. m/z = 518,2 (M+1).

Сполука 231b До розчину сполуки 230b (230 мг, 0,444 моль) в MeOH (2 мл) і ТГФ (2 мл) додавали водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль) додавали. Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 231b (195 мг, вихід 93%) у вигляді жовтої піни. m/z = 474,2 (M+1).

Сполука 232b Сполуку 231b (195 мг, 0,412 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,99 мл, 12,32 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,4 мл, 6,12 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,1 мл, 6,6 ммоль), EtOH (6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (42,9 мг, 0,617 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 232b (136 мг, вихід 66%) у вигляді білої піни. m/z = 499,2 (M+1).

Сполука 233b До розчину сполуки 232b (130 мг, 0,261 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,089 мл, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1,5 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 233b (93 мг, вихід 71%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 499,2 (M+1).

T103 Суміш сполуки 233b (93 мг, 0,186 ммоль), DDQ (50,8 мг, 0,224 ммоль) і бензолу (2 мл) перемішували при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T103 (38 мг, вихід 41%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,73 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 1,3, 7,1, 8,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,68 (дд, J = 6,5, 18,9 Гц, 1H), 3,46 (ддд, J = 7,7, 11,2, 18,9 Гц, 1H), 2,67 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,40 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 497,2 (M+1).

Сполука 234 Суміш сполуки 94 (250 мг, 0,57 ммоль), пінаколового естеру 5-метил-2-фуранборонової кислоти (0,17 мл, 0,86 ммоль) і карбонату натрію (182 мг, 1,72 ммоль)

продували азотом в протягом 6 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (42 мг, 0,057 ммоль) і суміш витримували в потоці азоту протягом 1 хв. Реакційний посудину герметично закривали й нагрівали до 110 °C в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 234 (345 мг) у вигляді білої піни. m/z = 482,2 (M+1).

Сполука 235 До суміші сполуки 234 (345 мг, ≤ 0,57 ммоль) в MeOH (2,2 мл) і ТГФ (2,2 мл) додавали водн. 3 N HCl (2,2 мл, 6,6 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин розчин концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $NaSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 235 (207 мг, вихід 82% із сполуки 94). m/z = 438,2 (M+1).

Сполука 236 Сполуку 235 (206 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,6 мл, 19,8 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,6 мл, 7,05 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,2 мл, 7,2 ммоль), EtOH (3 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (49 мг, 0,71 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–65% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 236 (107 мг, 49% вихід). m/z = 463,2 (M+1).

Сполука 237 До розчину сполуки 236 (107 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (3,3 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,08 мл, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год., охолоджували до 0 °C і нейтралізували водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-65% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 237 (76 мг, вихід 71%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 463,2 (M+1).

T104 Сполуку 237 (76 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1,8 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (24,5 мг, 0,086 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. і додавали піридин (0,041 мл, 0,51 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc (100 мл). Суміш промивали водн. насич. NaHCO3 (10 мл), водн. 10% Na2SO3 (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–65% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T104 (42 мг, вихід 56%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,81 (дд, J = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,26 (м, 1H), 3,45 (дд, J = 6,2, 19,0 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J = 7,7, 11,2, 18,7 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 461,2 (M+1).

Сполука 238 Суміш сполуки 94 (510 мг, 1,17 ммоль), ціаніду цинку (206 мг, 1,85 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (135 мг, 0,12 ммоль) зважували у флаконі. Флакон був запечатаний і утримувався під вакуумом. Додавали N,N- диметилацетамід (продували N_2 протягом 5 хвилин, 5 мл). Флакон наповнювали аргоном, нагрівали при 120 °C протягом 3 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 238 (433 мг, вихід 87%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 427 (M+1).

Сполука 239 До суспензії сполуки 238 (100 мг, 0,23 ммоль) у воді (1,25 мл) додавали водн. H_2SO_4 (отримують розведенням концентрованої H_2SO_4 (1,25 мл, 22,5 ммоль) водою (0,63 мл) при кімнатній температурі). Суміш нагрівали протягом ночі при 100 °C, охолоджували до кімнатної температури і виливали в лід (30 г). pH суміші доводили до ~ 8, використовуючи водн. 1 N NaOH, і екстрагували EtOAc. Водну фазу обробляли NaH_2PO_4 для доведення pH ~ 5 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 239 (90 мг, вихід 96%) у вигляді коричневої твердої речовини. m/z = 402 (M+1).

Сполука 240 Сполуку 239 (88 мг, 0,22 ммоль) в етилформіаті (0,53 мл) охолоджували до

0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,76 мл, 3,29 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. і додавали ТГФ (0,5 мл). Реакцію перемішували протягом додаткової 1 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,55 мл, 3,30 ммоль), EtOH (2,2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (23 мг, 0,33 ммоль). Суміш нагрівали протягом ночі при 55 °C (масляна баня) і концентрували. Додавали CH_2Cl_2 і воду. Суміш кілька разів екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (C18, елюювання 0–50% MeCN в воді), отримуючи сполуку 240 (51 мг, вихід 55%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 427 (M+1).

Сполука 241 До суміші сполуки 240 (50 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) додавали оксалілхлорид (24 мкл, 0,30 ммоль) і ДМФ (1 крапля) послідовно при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували. Неочищений хлорангідрид розчиняли в CH_2Cl_2 (1,2 мл) і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали триетиламін (65 мкл, 0,47 ммоль) і ацетамідоксим (13 мг, 0,18 ммоль). Після того як реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–65% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 241 (25 мг, вихід 44%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 483 (M+1).

Сполука 242 Сполуку 241 (25 мг, 0,052 ммоль) в толуолі (5 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Суміш очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 242 (21 мг, вихід 44%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 465 (M+1).

Сполука 243 Сполуку 242 (20 мг, 0,043 ммоль) розчиняли в MeOH (0,5 мл). Додавали карбонат калію (18 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетоном в гексанах), отримуючи сполуку 243 (15 мг, вихід 75%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 465 (M+1).

T105 Сполуку 243 (15 мг, 0,032 ммоль) розчиняли в бензолі (1 мл). Додавали DDQ (8 мг, 0,035 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T105 (11 мг, вихід 73%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,12 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 6,1, 19,7 Гц, 1H), 3,38 (ддд, J = 7,8, 11,1, 19,5 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 463 (M+1).

Сполука 244 Суміш гідрохлориду гідроксиламіну (66 мг, 0,94 ммоль) і $NaHCO_3$ (79 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (1 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Додавали сполуку 238 (200 мг, 0,47 ммоль) і EtOH (0,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали EtOAc і воду. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи сполуку 244 (198 мг, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 460 (M+1).

Сполука 246 До суміші сполуки 244 (196 мг, 0,43 ммоль) в AcOH (1 мл) додавали оцтовий ангідрид (60 мкл, 0,64 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, нагрівали при 100 °C протягом 16 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали толуол і суміш концентрували до сухого стану з отриманням суміші сполуки 245 і 246. Суміш розчиняли в MeOH (2,8 мл). Водн. 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 246 (159 мг, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 440 (M+1).

Сполука 247 Сполуку 246 (155 мг, 0,35 ммоль) в етилформіаті (0,85 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,81 мл, 3,51 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,58 мл, 3,48 ммоль), EtOH (3,5 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (37 мг,

0,53 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 6 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 247 (67 мг, вихід 41%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 465 (M+1).

Сполука 248 Сполуку 247 (67 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в MeOH (1,4 мл). Додавали карбонат калію (60 мг, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 248 (53 мг, вихід 79%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 465 (M+1).

T106 Сполуку 248 (53 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в бензолі (1,1 мл). Додавали DDQ (29 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали CH_2Cl_2 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. і екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% MeOH в CH_2Cl_2) сполуку T106 (28 мг, вихід 53%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,69 (дд, J = 1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,04 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,5 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,29 (ддд, J = 7,6, 11,1, 19,2 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (кв, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,37 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 463 (M+1).

Сполука 249 Суміш сполуки 94 (250 мг, 0,573 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) продували N_2 протягом 10 хвилин. Послідовно додавали 2-(три-н-бутилстаніл)тіазол (0,144 мл, 0,459 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (26,5 мг, 0,023 ммоль), і продування азотом продовжували протягом ще 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розбавляли EtOAc і обробляли водн. 10% KF (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і фільтрували. Фільтрат промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 249 (168 мг, вихід 60%) у вигляді білої піни. m/z = 485,2 (M+1).

Сполука 250 До розчину сполуки 249 (168 мг, 0,346 ммоль) в MeOH (2 мл) і ТГФ (2 мл) додавали водн. 3 N HCl (2 мл, 6 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 250 (112 мг, вихід 73%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 441,1 (M+1).

Сполука 251 Сполуку 250 (112 мг, 0,254 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,613 мл, 7,62 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,872 мл, 3,81 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,64 мл, 3,84 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (27 мг, 0,389 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 251 (50 мг, вихід 42%) у вигляді жовтої піни. m/z = 466,1 (M+1).

Сполука 252 До розчину сполуки 251 (50 мг, 0,107 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали карбонат калію (22,2 мг, 0,161 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, охолоджували до 0 °C і нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 252 (20 мг, вихід 40%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 466,1 (M+1).

T107 Суміш сполуки 252 (20 мг, 0,043 ммоль), DDQ (11,7 мг, 0,051 ммоль) і бензолу (1 мл) перемішували при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T107 (5,4

мг, вихід 27%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,80 (дд, J = 1,3, 8,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,08 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 3,33 (ддд, J = 1,4, 6,9, 17,8 Гц, 1H), 3,20 (ддд, J = 7,5, 10,9, 18,0 Гц, 1H), 2,67 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,41 (м, 1H) 2,33 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,39 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 464,1 (M+1).

Сполука 253 У флаконі, що герметизується, продували азотом суміш сполуки 9 (імовірно 16,78 ммоль), гідрохлориду 2-метил-4-хінолінкарбоксимідаміду (3,90 г, 17,59 ммоль) і карбонату калію (4,86 г, 35,16 ммоль) в EtOH (17 мл). Флакон герметично закривали й нагрівали до 40 °C протягом 2 днів. Суміш концентрували й залишок розбавляли EtOAc (150 мл) і водою (50 мл) і нагрівали при 65 °C доти, доки вся тверда речовина не опиниться в розчині (~ 1,5 год.). Шари розділяли і органічний екстракт промивали водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 253 (5,35 г, вихід 74%) у вигляді помаранчевої пінистої твердої речовини. m/z = 432 (M+1).

Сполука 254 У посудині для мікрохвильової обробки суміш сполуки 253 (1,78 г, 4,12 ммоль) і оксихлориду фосфору (V) (3,8 мл, 40,7 ммоль) в толуолі (12 мл) продували азотом. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 100 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й обережно виливали в перемішувану суспензію $NaHCO_3$ (17 г, 205 ммоль) у воді (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і екстрагували MTBE (200 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи суміш кеталя і кетона (1,70 г) у вигляді темно-жовтої пінистої твердої речовини. Необроблений продукт розчиняли в бензолі (50 мл) і обробляли етиленгліколем (2,3 мл, 41,2 ммоль) і моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (0,078 г, 0,41 ммоль). Суміш кип'ятили з пасткою Діна-Старка протягом 4 год., охолоджували й розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 254 (1,56 г, вихід 84%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 450 (M+1).

Сполука 255a У флаконі, що герметизується, дегазували азотом суміш сполуки 254 (0,40 г, 0,89 ммоль), 3-фторфенілборонової кислоти (0,19 г, 1,36 ммоль), фосфату калію (0,57 г, 2,68 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,10 г, 0,088 ммоль) в 1,4-діоксані (9 мл). Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між водн. 1N NaOH (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 255a (0,40 г, вихід 88%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 256a Розчин сполуки 255a (0,40 г, 0,79 ммоль) і водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 256a (0,32 г, вихід 88%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 257a До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 256a (0,32 г, 0,68 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,37 мл, 2,05 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 257a (0,29 г, вихід 85%) у вигляді жовто-помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 258a До розчину сполуки 257a (0,29 г, 0,59 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали оцтову кислоту (0,34 мл, 5,93 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,062 г, 0,89 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2год., при кімнатній температурі протягом ночі, і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 258a (0,27 г, вихід 94%) у вигляді жовто-помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

Сполука 259a Розчин сполуки 258a (0,27 г, 0,55 ммоль) в MeOH (6 мл) обробляли карбонатом калію (0,38 г, 2,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в

атмосфері азоту протягом 16 год. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 259a (0,18 г, вихід 67%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

T108 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 259a (0,18 г, 0,37 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,057 г, 0,20 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,30 мл, 3,72 ммоль). Крижану баню прибирали, і суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T108 (0,069 г, вихід 39%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 0,8, 8,4, 1H), 8,13 (дд, J = 0,4, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,51 (дт, J = 5,6, 8,0 Гц, 1H), 7,40 (тд, J = 1,2, 7,7 Гц, 1H) 7,34 (ддд, J = 1,6, 2,6, 9,3 Гц, 1H), 7,22 (ддт, J = 1,0, 2,6, 8,3 Гц, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тдд, J = 2,8, 5,8, 12,2 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J = 7,4, 10,1 13,5 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 255b У флаконі, що герметизується, дегазували азотом суміш сполуки 254 (0,40 г, 0,89 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (0,19 г, 1,36 ммоль), фосфату калію (0,57 г, 2,69 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,10 г, 0,088 ммоль) в 1,4-діоксані (9 мл). Флакон герметично закривали й нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували й розподіляли між водн. 1 N NaOH (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 255b (0,39 г, вихід 86%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 256b Розчин сполуки 255b (0,39 г, 0,77 ммоль) і водн. 3 N HCl (2,6 мл, 7,8 ммоль) в MeOH (8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 256b (0,35 г, вихід 98%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 257b До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 256b (0,35 г, 0,75 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,41 г, 2,28 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 257b (0,31 г, вихід 83%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 258b Розчин сполуки 257b (310 мг, 0,627 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,36 мл, 6,28 ммоль) і EtOH (10 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (65 мг, 0,935 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 258b (357 мг) у вигляді жовтого скла. m/z = 491 (M+1).

Сполука 259b Суміш сполуки 258b (все з останньої стадії) і карбонату калію (201 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і підкислювали водн. насич. KH_2PO_4. Підкислену водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 259b (167 мг, 54% вихід із сполуки 257b) у вигляді білого скла. m/z = 491 (M+1).

T109 Розчин сполуки 259b (167 мг, 0,34 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) охолоджували до 0 °C і обробляли по краплях розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (53 мг, 0,185 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,27 мл, 3,35 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш

нагрівали при 60 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T109 (90 мг, вихід 54%) у вигляді білого аморфної твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,13 (ддд, J = 0,6, 1,3, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,56 (ддд, J = 1,3, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,20 (тдд, J = 2,8, 5,9, 13,7 Гц, 1H), 1,84 (ддт, J = 7,2, 10,2, 13,5 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 260a Гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 0,066 г, 1,65 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину циклобутанола (0,12 г, 1,66 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш перемішували протягом 1 години і обробляли сполукою 254 (0,50 г, 1,11 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і гасили водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Розчинник випарювали in vacuo і залишок екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 260a (0,54 г, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 486 (M+1).

Сполука 261a Розчин сполуки 260a (0,54 г, імовірно 1,11 ммоль) і водн. 3 N HCl (3,7 мл, 11,1 ммоль) в MeOH (11 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 261a (0,52 г) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 262a До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 261a (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,61 мл, 3,39 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 262a (0,51 г, вихід 98% із сполуки 260a) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 470 (M+1).

Сполука 263a До розчину сполуки 262a (0,51 г, 1,08 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали оцтову кислоту (0,62 мл, 10,83 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,12 г, 1,73 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері N_2 протягом 2 год., при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 263a (0,47 г, вихід 93%) у вигляді жовто-помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 264a Розчин сполуки 263a (0,47 г, 1,01 ммоль) в MeOH (10 мл) обробляли карбонатом калію (0,71 г, 5,14 ммоль). Зразок перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 год. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 264a (0,33 г, вихід 70%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

T110 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 264a (0,33 г, 0,71 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,11 г, 0,38 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,57 мл, 7,06 ммоль). Крижану баню прибирали, і суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T110 (0,11 г, вихід 33%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (с, 1H), 8,61 (дд, J = 0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (ддд, J = 1,5, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 2,95 (ддд, J = 0,8, 6,8, 18,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,72 (ддд, J = 7,6, 11,5, 18,8 Гц, 1H), 2,60 (кд, J = 6,9, 13,8 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,80 (м, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 465 (M+1).

Сполука 260b Сполуку 254 (800 мг, 1,78 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл). Додавали циклопентанол (600 мг, 6,97 ммоль) і гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 280 мг, 7,00 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 260b (850 мг, вихід 95%) у вигляді піни. m/z = 500 (M+1).

Сполука 261b Суміш сполуки 260b (850 мг, 1,70 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 261b (775 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 456 (M+1).

Сполука 262b Сполуку 261b (775 мг, 1,70 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 600 мг, 3,33 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 262b (825 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 484 (M+1).

Сполука 263b Сполуку 262b (825 мг, 1,70 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,2 г, 17,26 ммоль) і AcOH (1 г, 16,65 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 263b (820 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

Сполука 264b Сполуку 263b (820 мг, 1,70 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (1,2 г, 8,68 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 264b (570 мг, вихід 70%) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

T111 Сполуку 264b (570 мг, 1,19 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (210 мг, 1,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Крижану баню прибирали. Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T111 (75 мг, вихід 13%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 8,66 (дд, J = 1,3, 8,7 Гц, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H) 7,54 (ддд, J = 1,3, 6,7, 8,3 Гц, 1H), 5,62 (тт, J = 2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,81 (м, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 479 (M+1).

Сполука 265 Сполуку 9 (1,1 г, 3,71 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид хіназолін-4-карбоксимідаміду (0,6 г, 2,88 ммоль) і карбонат калію (1 г, 7,24). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 2 днів, охолоджували й концентрували. Залишок обробляли водою (20 мл) і EtOAc (100 мл) і нагрівали при 65 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 265 (1,05 г, вихід 68%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 419 (M+1).

Сполука 266 Сполуку 265 (1,05 г, 2,51 ммоль) розчиняли в толуолі (8 мл). Додавали оксихлорид фосфору (V) (4 г, 26,09 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® Initiator™ при 100 °C протягом 60 хвилин, охолоджували й виливали в лід. Після витримування протягом 10 хв. суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш кеталя і кетона (600 мг). Суміш змішували в бензолі (100 мл) і обробляли етиленгліколем (1 г, 16,11 ммоль) і моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (60 мг, 0,32 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин з пасткою Діна-Старка, охолоджували до кімнатної температури і промивали водою. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 266 (300 мг, вихід 27%) у вигляді твердої речовини світлого кольору. m/z = 437 (M+1).

Сполука 267 Сполуку 266 (300 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл). Додавали

циклобутанол (75 мг, 1,04 ммоль) і NaH (60% дисперсія в мінеральній олії, 45 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 267 (300 мг, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 473 (M+1).

Сполука 268 Суміш сполуки 267 (300 мг, 0,63 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 268 (220 мг, вихід 81%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 429 (M+1).

Сполука 269 Сполуку 268 (200 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 170 мг, 0,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., нейтралізовували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 269 (215 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 457 (M+1).

Сполука 270 Сполуку 269 (215 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (335 мг, 4,82 ммоль) і оцтову кислоту (280 мг, 4,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °С, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 270 (210 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 454 (M+1).

Сполука 271 Сполуку 270 (210 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (310 мг, 2,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 271 (70 мг, вихід 33%) у вигляді піни. m/z = 454 (M+1).

Т112 Сполуку 271 (70 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т112 (45 мг, вихід 65%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,50 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,30 (ддд, J = 0,7, 1,5, 8,5 Гц, 1H), 8,17 (тд, J = 0,9, 8,6 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J = 1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 5,37 (м, 1H), 2,97 (ддд, J = 0,9, 6,7, 19,0 Гц, 1H), 2,74 (ддд, J = 7,6, 11,3, 18,8 Гц, 1H), 2,60 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,47 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 452 (M+1).

Сполука 272а Сполуку 266 (760 мг, 1,74 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (8 мл). Додавали карбонат калію (725 мг, 5,24 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (200 мг, 0,27 ммоль) і 3-фторфенілборонову кислоту (365 мг, 2,61 ммоль). Суміш продували азотом протягом 10 хвилин і перемішували при 90 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 272а (510 мг, вихід 59%) у вигляді піни. m/z = 497 (M+1).

Сполука 273а Сполуку 272а (510 мг, 1,02 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 273а (460 мг, вихід 99%) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

Сполука 274а Сполуку 273а (460 мг, 1,01 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 200 мг, 1,11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., нейтралізовували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 274а (490 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

Сполука 275а Сполуку 274а (490 мг, 1,01 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (710 мг, 10,22 ммоль) і оцтову кислоту (615 мг, 10,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °С, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 275а (440 мг, вихід 91%) у вигляді

піни. m/z = 478 (M+1).

Сполука 276a Сполуку 275a (440 мг, 0,92 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (650 мг, 4,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 276a (270 мг, вихід 61%) у вигляді піни. m/z = 478 (M+1).

T113 Сполуку 276a (270 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (90 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T113 (115 мг, вихід 43%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,37 (ддд, J = 0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,19 (тд, J = 0,9, 8,4 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J = 1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,49 (дт, J = 5,6, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J = 1,1, 1,6, 7,7 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 1,5, 2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,20 (ддт, J = 1,1, 2,6, 8,4 Гц, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,22 (тдд, J = 3,2, 5,9, 13,6 Гц, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 476 (M+1).

Сполука 272b Сполуку 266 (780 мг, 1,79 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (8 мл). Додавали карбонат калію (740 мг, 5,35 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (210 мг, 0,29 ммоль) і 4-фторфенілборонову кислоту (375 мг, 2,68 ммоль). Суміш продували азотом протягом 10 хвилин і перемішували при 90 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 272b (650 мг, вихід 73%) у вигляді піни. m/z = 497 (M+1).

Сполука 273b Сполуку 272b (650 мг, 1,31 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали водн. 3 N HCl (5 мл, 15,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 273b (595 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

Сполука 274b Сполуку 273b (595 мг, 1,31 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл, 186 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 230 мг, 1,28 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., нейтралізовували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 274b (620 мг, вихід 98%) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

Сполука 275b Сполуку 274b (620 мг, 1,29 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (900 мг, 12,95 ммоль) і оцтову кислоту (780 мг, 12,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 275b (540 мг, вихід 88%) у вигляді піни. m/z = 478 (M+1).

Сполука 276b Сполуку 275b (540 мг, 1,13 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (650 мг, 4,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 276b (290 мг, вихід 54%) у вигляді піни. m/z = 478 (M+1).

T114 Сполуку 276b (290 мг, 0,61 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (96 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (1 мл) і суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T114 (125 мг, вихід 43%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,37 (ддд, J = 0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,19 (тд, J = 0,9, 8,5 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 1,2, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,64 (кв., J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,22 (тдд, J = 3,1, 6,0, 13,8 Гц, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 476 (M+1).

Сполука 277 Суміш сполуки 170d (0,99 г, 1,94 ммоль) і діоксиду селену (0,44 г, 3,96 ммоль) в

1,4-діоксані (20 мл) нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 277 (0,87 г, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 524 (M+1).

Сполука 278 Розчин сполуки 277 (0,46 г, 0,88 ммоль) в EtOH (10 мл) обробляли $NaBH_4$ (0,033 г, 0,87 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 год. і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 278 (0,45 г, вихід 98%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 526 (M+1).

Сполука 279 До розчину сполуки 278 (0,45 г, 0,86 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл) температури 0 °C додавали розчин трифториду (діетиламіно)сірки (0,28 г, 1,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Отриманий синій розчин перемішували при 0 °C протягом 2 год., потім розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 279 (0,27 г, вихід 60%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 528 (M+1).

Сполука 280 Розчин сполуки 279 (0,27 г, 0,51 ммоль) і водн. 3 N HCl (1,7 мл, 5,1 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 280 (0,25 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 484 (M+1).

Сполука 281 Розчин сполуки 280 (0,25 г, 0,51 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) при кімнатній температурі обробляли метоксидом натрію (30 мас.% у метанолі, 0,30 мл, 1,60 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 281 (0,25 г, вихід 95%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 512 (M+1).

Сполука 282 Розчин сполуки 281 (0,25 г, 0,48 ммоль) і оцтової кислоти (0,28 мл, 4,89 ммоль) в EtOH (5 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,051 г, 0,73 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 282 (0,23 г, вихід 92%) у вигляді помаранчово-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 509 (M+1).

Сполука 283 Суміш сполуки 282 (0,23 г, 0,45 ммоль) і карбонату калію (0,31 г, 2,24 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин і потім фільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок обережно розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 283 (0,14 г, вихід 61%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 509 (M+1).

T115 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 283 (0,14 г, 0,28 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (0,043 г, 0,15 ммоль). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,22 мл, 2,72 ммоль). Крижану баню прибирали і суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T115 (0,071 г, вихід 51%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,64 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,79 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,5 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,75 (д, J = 46,9 Гц, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 507 (M+1).

Сполука 284 Розчин сполуки 278 (0,815 г, 1,55 ммоль) і водн. 3 N HCl (5,2 мл, 15,6 ммоль) в MeOH (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували; залишок обережно розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний

екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 284 (0,69 г, вихід 92%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 482 (M+1).

Сполука 285 До перемішуваного при кімнатній температурі розчину сполуки 284 (0,69 г, 1,43 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,81 мл, 4,32 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 285 (0,707 г, вихід 97%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 286 Розчин сполуки 285 (0,707 г, 1,39 ммоль) і оцтової кислоти (0,80 мл, 13,99 ммоль) в EtOH (25 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,14 г, 2,01 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год., після чого при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розподіляли між водн. насич. розчином $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 286 (0,43 г, вихід 61%) у вигляді помаранчевої пінистої твердої речовини. m/z = 507 (M+1).

Сполука 287 Суміш сполуки 286 (0,43 г, 0,85 ммоль) і карбонату калію (0,62 г, 4,49 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували; залишок обережно розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 287 (0,30 г, вихід 70%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 507 (M+1).

T116 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 287 (0,30 г, 0,59 ммоль) в бензолі (10 мл) додавали однією порцією DDQ (0,15 г, 0,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 0,5 год. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. Na_2CO_3 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання від 25% до 75% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T116 (0,047 г, вихід 16%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,31 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,73 (дд, J = 1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,88 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H) 1,61 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 503 (M+1).

Неочищену сполуку 288 (0,075 г) також отримували у вигляді темно-жовтої твердої речовини з колонки. Зразок знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 288 (0,028 г, 9% вихід із сполуки 287) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини, яке все ще залишалося неочищеним. m/z = 505 (M+1).

T117 Суміш сполуки 288 (0,028 г, 0,055 ммоль) і ацетату натрію (50 мг, 0,61 ммоль) в оцтовому ангідриді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи T117 (0,015 г, вихід 50%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,64 (дд, J = 1,4, 8,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,65 (кд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 547 (M+1).

Сполука 289 До перемішуваного розчину сполуки 4 (30,37 г, імовірно 145,2 ммоль) і п-толуол сульфоната піридинію (3,60 г, 14,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) по краплях додавали 3,4 дигідро-2H-піран (14,6 мл, 160,0 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (400 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (400 мл). Органічний екстракт промивали водн. насич. KH_2PO_4 (400 мл), сольовим розчином (400 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 289 (26,86 г, вихід 66%) у вигляді в'язкої прозорої олії. m/z = 279 (M+1).

Сполука 290 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину сполуки 289 (10,16 г, 36,49 ммоль) в бензолі (145 мл) порціями додавали трет-бутоксид калію (4,09 г, 36,45 ммоль) протягом 30 хвилин. Після додавання отриману темну суспензію нагрівали

при 60 °C протягом 30 хв, охолоджували до 0 °C і обробляли по краплях додаванням іодметана (6,8 мл, 109,2 ммоль). Суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі й гасили водн. насич. KH_2PO_4 (200 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 290 (8,60 г, вихід 80%) у вигляді в'язкої світло-жовтої олії. m/z = 293 (M+1).

Сполука 291 Розчин сполуки 290 (10,63 г, 36,35 ммоль) і п-толуол сульфоната піридинію (0,91 г, 3,62 ммоль) в EtOH (100 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розділяли між водн. 1 N HCl (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$ і сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 291 (6,32 г, вихід 83%) у вигляді білого воскоподібної твердої речовини. m/z = 209 (M+1).

Сполука 292 Розчин сполуки 291 (6,32 г, 30,34 ммоль), етиленгліколю (17 мл, 305 ммоль) і моногідрату п-толуол сульфонової кислоти (0,58 г, 3,05 ммоль) в бензолі (100 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Діна-Старка протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 292 (7,68 г, кількісний вихід) у вигляді жовтого воскоподібної твердої речовини. m/z = 253 (M+1).

Сполука 293 Суміш сполуки 292 (1,39 г, 5,51 ммоль) і 20 мас.% гідроксиду паладію на вугіллі (0,30 г) в MeOH (60 мл) гідрували (1 атм) при кімнатній температурі протягом 7 днів. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували, отримуючи суміш кеталя і кетона (1,42 г). Суміш розчиняли в бензолі (100 мл) і обробляли етиленгліколем (3,1 мл, 55,6 ммоль) і моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (0,11 г, 0,58 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником в пастці Діна-Старка протягом 4 годин, потім охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 293 (0,92 г, вихід 66%) у вигляді смолистої білої твердої речовини. m/z = 237 (M-OH).

Сполука 294 Сполуку 293 (0,92 г, 3,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) обробляли $MgSO_4$ (0,44 г, 3,66 ммоль) і дихроматом піридинію (6,82 г, 18,13 ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин додавали додаткову кількість дихромата піридинію (3,41 г, 9,06 ммоль). Суміш перемішували протягом другої ночі й концентрували. Залишок розбавляли Et_2O (50 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 294 (0,81 г, вихід 88%) у вигляді брудно-білої смолистої твердої речовини. m/z = 253 (M+1).

Сполука 295 Розчин сполуки 294 (0,61 г, 2,43 ммоль), 2-фторбензальдегіду (0,33 г, 2,66 ммоль) і фториду калію (40 мас.% на оксиді алюмінію, 0,53 г, 3,65 ммоль) в EtOH (8 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 295 (0,59 г, вихід 68%) у вигляді світло-жовтого воскоподібної твердої речовини. m/z = 359 (M+1).

Сполука 296a Суміш сполуки 295 (0,59 г, 1,65 ммоль), 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлориду (0,51 г, 2,46 ммоль) і карбонату калію (0,68 г, 4,92 ммоль) в EtOH (16 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 0,81 г, 8,20 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 296a (0,62 г, вихід 74%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1).

Сполука 297a Розчин сполуки 296a (0,62 г, 1,22 ммоль) і водн. 3 N HCl (2,0 мл, 6,0 ммоль) в MeOH (12 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл).

Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 297a (0,60 г, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 466 (M+1).

Сполука 298a Розчин сполуки 297a (все з останньої стадії) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) обробляли метоксидом натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,70 мл, 3,73 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. розчином KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 298a (0,58 г, вихід 96%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 299a До розчину сполуки 298a (0,58 г, 1,17 ммоль) в EtOH (12 мл) додавали оцтову кислоту (0,70 мл, 12,23 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,13 г, 1,87 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2год., при кімнатній температурі протягом ночі, і концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 299a (0,56 г, вихід 97%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

Сполука 300a Суміш сполуки 299a (0,56 г, 1,14 ммоль) і карбонату калію (0,79 г, 5,72 ммоль) в MeOH (11 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували й залишок обережно розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 300a (0,41 г, вихід 73%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 491 (M+1).

T118 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 300a (0,41 г, 0,84 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,13 г, 0,45 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,7 мл, 8,67 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T118 (0,22 г, вихід 54%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,69 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 0,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,2, 6,6, 7,9 Гц, 1H), 7,63 (тдд, J = 1,0, 6,8, 7,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 4,7, 8,6 Гц, 2H), 2,39 (дд, J = 2,9, 12,2 Гц, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 296b Суміш сполуки 295 (0,54 г, 1,51 ммоль), гідрохлориду 2-метил-4-хінолінкарбоксимідаміду (0,42 г, 1,89 ммоль) і карбонату калію (0,63 г, 4,56 ммоль) в EtOH (5 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи дигідропіримідин. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і обробляли діоксидом марганцю (88%, 0,75 г, 7,59 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 296b (0,62 г, вихід 78%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 524 (M+1).

Сполука 297b Розчин сполуки 296b (0,24 г, 0,45 ммоль) і водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 297b (0,22 г, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 480 (M+1).

Сполука 298b Розчин сполуки 297b (0,22 г, 0,45 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) обробляли метоксидом натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 0,26 мл, 1,39 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 298b (0,20 г, вихід 86%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 508 (M+1).

Сполука 299b До розчину сполуки 298b (0,20 г, 0,39 ммоль) в EtOH (40 мл) додавали оцтову

кислоту (0,23 мл, 4,02 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,042 г, 0,60 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 299b (0,18 г, вихід 91%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 505 (M+1).

Сполука 300b Суміш сполуки 299b (0,18 г, 0,36 ммоль) і карбонату калію (0,24 г, 1,74 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 300b (0,088 г, вихід 49%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 505 (M+1).

T119 До перемішуваного при 0 °С в атмосфері азоту розчину сполуки 300b (0,088 г, 0,17 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,027 г, 0,094 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,14 мл, 1,73 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку T119 (0,031 г, вихід 36%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,57 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,90 (дд, J = 4,6, 8,4 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,39 (дд, J = 2,8, 12,1 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,29 (с, 3H); m/z = 503 (M+1).

Сполука 301 Суміш сполуки 260b (0,90 г, 1,80 ммоль) і діоксиду селену (0,40 г, 3,60 ммоль) в 1,4-діоксані (18 мл) нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 301 (0,92 г, вихід 99%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 514 (M+1).

Сполука 302 Розчин сполуки 301 (0,92 г, 1,79 ммоль) в EtOH (18 мл) обробляли $NaBH_4$ (0,068 г, 1,79 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування в атмосфері азоту протягом 1 години суміш концентрували й залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 302 (0,92 г, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 516 (M+1).

Сполука 303 До розчину сполуки 302 (0,92 г, 1,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додавали розчин трифториду діетиламіносірки (0,58 г, 3,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0 °С. Отриманий синій розчин перемішували при 0 °С протягом 2 год, а потім розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 303 (0,47 г, вихід 51%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 518 (M+1).

Сполука 304 Розчин сполуки 303 (0,47 г, 0,91 ммоль) і водн. 3 N HCl (1,5 мл, 4,5 ммоль) в MeOH (45 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 304 (0,43 г, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 474 (M+1).

Сполука 305 Розчин сполуки 304 (0,43 г, 0,91 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) обробляли метоксидом натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,51 мл, 2,72 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2 год. і потім розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 305 (0,47 г) у вигляді темно-жовтої олії. m/z = 502 (M+1).

Сполука 306 Розчин сполуки 305 (все з останньої стадії) і оцтової кислоти (0,51 мл, 8,92 ммоль) в EtOH (25 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,10 г, 1,44 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й

концентрували, отримуючи сполуку 306 (0,40 г, вихід 88%) у вигляді помаранчово-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 499 (M+1).

Сполука 307 Суміш сполуки 306 (0,40 г, 0,80 ммоль) і карбонату калію (0,56 г, 4,05 ммоль) в MeOH (8 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 307 (0,23 г, вихід 58%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 499 (M+1).

Т120 До перемішуваного розчину сполуки 307 (0,23 г, 0,46 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,071 г, 0,25 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,37 мл, 4,59 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т120 (0,12 г, вихід 52%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (с, 1H), 8,74 (дд, J = 0,8, 8,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 46,8 Гц, 2H), 5,63 (тт, J = 2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,91 (дд, J = 6,3, 18,9 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,86 (м, 5H), 1,68 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 497 (M+1).

Сполука 308 Сполуку 9 (1,25 г, 4,22 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид 8-фторхінолін-4-карбоксимідаміду (0,95 г, 4,21 ммоль) і карбонат калію (1,2 г, 8,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 2 днів, охолоджували й концентрували. Залишок змішували з водою (20 мл) і EtOAc (100 мл) і нагрівали при 65 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 308 (1,6 г, вихід 87%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 436 (M+1).

Сполука 309 До розчину сполуки 308 (1,25 г, 2,87 ммоль) в толуолі (8 мл) додавали оксихлорид фосфору (V) (4,4 г, 28,70 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® Initiator ™ при 100 °C протягом 60 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і виливали на лід. Суміш перемішували протягом 30 хв. і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водн. $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи суміш кеталей і кетона. Неочищений продукт змішували з бензолом (100 мл) і обробляли етиленгліколем (1,8 г, 29,00 ммоль) і моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (100 мг, 0,52 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин з пасткою Діна-Старка, охолоджували до кімнатної температури і промивали водою. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 309 (950 мг, вихід 73%) у вигляді твердої речовини світлого кольору. m/z = 454 (M+1).

Сполука 310 Сполуку 309 (950 мг, 2,09 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл). Додавали циклопентанол (1 г, 11,61 ммоль) і гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 400 мг, 10 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Залишок нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 310 (420 мг, вихід 40%) у вигляді твердої речовини світлого кольору. m/z = 504 (M+1).

Сполука 311 Суміш сполуки 310 (420 мг, 0,83 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і водн. 3 N HCl (5 мл, 15 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 311 (385 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 460 (M+1).

Сполука 312 До суміші сполуки 311 (385 мг, 0,83 ммоль) в етилформіаті (15 мл, 186,5 ммоль) додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 160 мг, 0,89 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., нейтралізовували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 312 (405 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 488 (M+1).

Сполука 313 Сполуку 312 (405 мг, 0,83 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (570 мг, 8,20 ммоль) і AcOH (500 мг, 8,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C, охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 313 (350 мг, вихід 87%) у вигляді піни. m/z = 485 (M+1).

Сполука 314 Сполуку 313 (350 мг, 0,72 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (500 мг, 3,62 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 314 (250 мг, вихід 71%) у вигляді піни. m/z = 485 (M+1).

T121 Сполуку 314 (250 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали бром (91 мг, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (2 мл, 24,8 ммоль). Крижану баню прибирали. Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T121 (155 мг, вихід 62%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,61 (тд, J = 1,1, 8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J = 5,3, 7,7, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J = 1,3, 7,7, 10,3 Гц, 1H), 5,61 (тт, J = 2,7, 6,1 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J = 1,1, 6,8 18,8 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,83 (м, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 483 (M+1).

Сполука 315 Суміш сполуки 296b (0,36 г, 0,69 ммоль) і діоксиду селену (0,15 г, 1,35 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 15 хв . Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 315 (0,32 г, вихід 87%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 538 (M+1).

Сполука 316 Розчин сполуки 315 (0,32 г, 0,60 ммоль) в EtOH (50 мл) обробляли $NaBH_4$ (0,023 г, 0,61 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування в атмосфері азоту протягом 1 г. Суміш охолоджували до 0 °C, гасили насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і концентрували. Залишок екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 316 (0,28 г, вихід 87%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 540 (M+1).

Сполука 317 До розчину сполуки 316 (0,28 г, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали розчин трифториду діетиламіносірки (0,17 г, 1,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °C. Отриманий синій розчин перемішували при 0 °C протягом 2 год і розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 317 (0,16 г, вихід 57%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 542 (M+1).

Сполука 318 Розчин сполуки 317 (0,16 г, 0,30 ммоль) і водн. 3 N HCl (1 мл, 3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок охолоджували, підлужували водн. 10%NH_4 OH і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 318 (0,15 г, кількісний вихід) у вигляді жовтої олії. m/z = 498 (M+1).

Сполука 319 Розчин сполуки 318 (0,15 г, 0,30 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) обробляли метоксидом натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,16 мл, 0,86 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 годин суміш розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 319 (0,14 г, вихід 88%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 526 (M+1).

Сполука 320 Розчин сполуки 319 (0,14 г, 0,26 ммоль) і оцтової кислоти (0,15 мл, 2,62 ммоль) в EtOH (20 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,027 г, 0,39 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 320 (0,13 г, вихід 93%) у вигляді помаранчової пінистої твердої речовини. m/z = 523 (M+1).

Сполука 321 Суміш сполуки 320 (0,13 г, 0,25 ммоль) і карбонату калію (0,17 г, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 321 (0,11 г, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 523 (M+1).

T122 До перемішуваного розчину сполуки 321 (0,11 г, 0,21 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,034 г, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали піридин (0,17 мл, 2,11 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 25% EtOAc в гексанах), отримуючи T122 (0,057 г, вихід 52%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (с, 1H), 8,63 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,79 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,6, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,75 (д, J = 46,8 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 4,7, 8,5 Гц, 2H), 2,40 (дд, J = 2,8, 12,1 Гц, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,29 (с, 3H); m/z = 521 (M+1).

Сполука 322 Розчин сполуки 277 (530 мг, 1,01 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту. Додавали по краплях метилмагнійбромід (3,0 M розчин в Et_2O, 0,67 мл, 2,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. І виливали у водн. насич. NH_4Cl. Водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 322 (432 мг, вихід 79%) у вигляді жовтого скла. m/z = 540 (M+1).

Сполука 323 Розчин сполуки 322 (432 мг, 0,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) обробляли діоксидом марганцю (88%, 395 мг, 4,00 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування в атмосфері азоту протягом 24 годин суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 323 (388 мг, вихід 90%) у вигляді прозорої в'язкої олії. m/z = 538 (M+1).

Сполука 324 До суспензії метилтрифенілфосфонійброміду (1,38 г, 3,86 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) в атмосфері азоту порціями додавали при перемішуванні трет-бутоксид калію (434 мг, 3,87 ммоль) при 0 °C. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і знову охолоджували до 0 °C. Розчин сполуки 323 (520 мг, 0,967 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) додавали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години. Суміш розбавляли водою й екстрагували EtOAc (2 × 60 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 324 (478 мг, вихід 92%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 536 (M+1).

Сполука 325 Розчин сполуки 324 (477 мг, 0,890 ммоль) в MeOH (15 мл) і EtOAc (15 мл) обробляли 10% Pd/C (50 мг) і реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при 1 атм при кімнатній температурі протягом 22 год. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 325 (333 мг, вихід 70%) у вигляді білого скла. m/z = 538 (M+1).

Сполука 326 Розчин сполуки 325 (403 мг, 0,749 ммоль) в ТГФ (25 мл) обробляли водн. 3 N HCl (2,50 мл, 7,50 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчинник видаляли in vacuo, а залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 326 (370 мг, кількісний вихід) у вигляді прозорої в'язкої олії. m/z = 494 (M+1).

Сполука 327 Розчин сполуки 326 (390 г, 0,790 ммоль) в етилформіаті (12 мл, 149 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 0,73 мл, 3,94 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 327 (384 мг, вихід 93%) у вигляді жовтого скла. m/z = 522 (M+1).

Сполука 328 Розчин сполуки 327 (382 мг, 0,732 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,43 мл, 7,52 ммоль) і EtOH (7 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (76 мг, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи блідо-жовте скло (351 мг), яке розтирали з MeOH, отримуючи сполуку 328 (237 мг, вихід 62%) у вигляді світло-жовтої кристалічної твердої речовини. m/z = 519 (M+1).

Сполука 329 Суспензію сполуки 328 (237 мг, 0,456 ммоль) і карбонату калію (187 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 19 годин і нагрівали при 50 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4. Нейтралізовану водну суміш екстрагували EtOAc (2 × 30 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 329 (176 мг, вихід 74%) у вигляді білого скла. m/z = 519 (M+1).

T123 Розчин сполуки 329 (176 мг, 0,339 ммоль) в безводному ДМФ (4 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (53 мг, 0,185 ммоль) в безводному ДМФ (1 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 45 хв додавали безводний піридин (0,27 мл, 3,39 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T123 (126 мг, вихід 72%) у вигляді брудно-білого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 1,3, 8,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 3,36 (гепт, J = 7,0 Гц, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,64 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,34 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 517 (M+1).

Сполука 330 Розчин сполуки 90 (605 мг, 1,34 ммоль) і 2-йодоксибензойної кислоти (1,50 г, 5,36 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагрівали при 65 °C в атмосфері азоту протягом 26 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (200 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 330 (437 мг, вихід 73%) у вигляді прозорого скла. m/z = 450 (M+1).

Сполука 331 До перемішуваної суспензії гідриду калію (30% дисперсія в мінеральній олії, 280 мг, 2,09 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) в атмосфері азоту при 0 °C додавали по краплях розчин сполуки 330 (316 мг, 0,703 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл). Після перемішування суміші протягом 30 хв при 0 °C додавали алілбромід (0,61 мл, 7,05 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом додаткових 3 годин, гасили водн. насич. NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 331 (152 мг, вихід 44%) у вигляді світло-жовтого скла. m/z = 490 (M+1).

Сполука 332 Суміш сполуки 331 (152 мг, 0,310 ммоль) і 10% паладію на вугіллі (~ 50 мг) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері водню при 1 атм при кімнатній температурі протягом 24 годин. Каталізатор відфільтровували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 332 (116 мг, вихід 76%) у вигляді прозорого скла. m/z = 494 (M+1).

Сполука 333 Розчин сполуки 332 (115 мг, 0,232 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124 ммоль) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 М розчин в MeOH, 0,21 мл, 1,13 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 333 (114 мг, вихід 94%) у вигляді брудно-білого скла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 522 (M+1).

Сполука 334 Розчин сполуки 333 (113 мг, 0,218 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,13 мл, 2,27 ммоль) і EtOH (10 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (23 мг, 0,331 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній

температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 334 (101 мг, вихід 90%) у вигляді скла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 519 (M+1).

Сполука 335 Суміш сполуки 334 (100 мг, 0,192 ммоль) і карбонату калію (53 мг, 0,383 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 17 годин з подальшим нагріванням при 50 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і Et_2O. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою, підкислювали водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 335 (54 мг, вихід 54%) у вигляді білого скла. m/z = 519 (M+1).

T124 Розчин сполуки 335 (53 мг, 0,102 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (16 мг, 0,056 ммоль) в безводному ДМФ (1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,082 мл, 1,02 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T124 (41 мг, вихід 78%) у вигляді брудно-білого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (дд, J = 0,9, 4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,2, 7,0, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (дт, J = 1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (тт, J = 1,0, 7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,94 (м, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,33 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,08 (м, 1H), 0,89 (т, J = 7,1 Гц, 3H); m/z = 517 (M+1).

Сполука 336 Сполуку 146 (435 мг, 0,98 ммоль) розчиняли в етилформіаті (2,4 мл, 29,84 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 3,4 мл, 14,86 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин; розбавляли водою; доводили до pH ~ 7 за допомогою водн. 1 N HCl; і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 336 (460 мг, вихід 99%) у вигляді рожевої піни, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 470,2 (M+1).

Сполука 337 До розчину сполуки 336 (200 мг, 0,43 ммоль) і N- метиланілін (0,102 мл, 0,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при кімнатній температурі додавали сульфат магнію (205 мг, 1,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, обробляли моногідратом п-толуол сульфонової кислоти (8,1 мг, 0,042 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ще 48 годин. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали CH_2Cl_2. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 337 (120 мг, вихід 50%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 559,3 (M+1).

Сполука 338 До розчину трет-бутоксиду калію (71,7 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфері аргону додавали розчин сполуки 337 (119 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв і обробляли йодметаном (0,04 мл, 0,64 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом додаткових 2 год. реакцію гасили додаванням водн. насич. NH_4Cl (3 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 338 (93 мг, вихід 76%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 573,2 (M+1).

Сполука 339 До розчину сполуки 338 (90 мг, 0,157 ммоль) в EtOH (1,6 мл) додавали 1 N водн. HCl (0,32 мл, 0,32 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (16,4 мг, 0,236 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 339 (43 мг, вихід 57%) у вигляді білої піни. m/z = 481,2 (M+1).

Сполука 340 До розчину сполуки 339 (40 мг, 0,083 ммоль) в MeOH (0,8 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,03 мл, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год, охолоджували до 0 °C, а потім нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш розбавляли водою й двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з отриманням

сполуки 340 (38 мг, вихід 95%) у вигляді прозорої плівки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 481,2 (M+1).

Т125 Сполуку 340 (38 мг, 0,079 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,5 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (11,3 мг, 0,040 ммоль) в ДМФ (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. і додавали піридин (0,019 мл, 0,24 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °С протягом 4 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т125 (24 мг, вихід 63%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,5 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,34 (дд, J = 2,7, 12,3 Гц, 1H), 2,21 (тт, J = 4,9, 8,1 Гц, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); m/z = 479,2 (M+1).

Сполука 341 До суміші сполуки 90 (500 мг, 1,11 ммоль) і етилформіату (2,65 мл, 32,95 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 2,55 мл, 11,14 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °С. Додавали водн. 6 N HCl (1,86 мл, 11,10 ммоль) і EtOAc. Суміш промивали водн. 10% NaH_2PO_4. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 341 (550 мг, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої піни, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 342 Суміш сполуки 341 (550 мг, ≤ 1,11 ммоль) і N- метиланілін (0,126 мл, 1,16 ммоль) в бензолі нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 16 годин. Розчинник видаляли перегонкою. Отриману неочищену маслянисту рідину нагрівали до 110 °С протягом ще 3 год .; охолоджували до кімнатної температури; і очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 342 (315 мг, вихід 50%) у вигляді жовтої піни. m/z = 569,2 (M+1).

Сполука 343 До розчину трет-бутоксиду калію (62 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) в атмосфері аргону додавали розчин сполуки 342 (105 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв і обробляли йодетаном (0,045 мл, 0,56 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом додаткових 1 год. реакцію гасили додаванням водн. насич. NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 343 (112 мг) у вигляді темно-зеленої піни, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 597,3 (M+1).

Сполука 344 До розчину сполуки 343 (112 мг, <0,18 ммоль) в EtOH (1,8 мл) додавали 1 N водн. HCl (0,37 мл, 0,37 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (20 мг, 0,29 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 55 °С протягом 18 год.; охолоджували до кімнатної температури; розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–85% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 344 (20 мг, 22% вихід із сполуки 342) у вигляді коричневого скла. m/z = 505,2 (M+1).

Сполука 345 До розчину сполуки 344 (20 мг, 0,040 ммоль) в MeOH (0,4 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 0,014 мл, 0,061 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 1,5 год., охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водн. 10% NaH_2PO_4 і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з отриманням сполуки 345 (17,5 мг, вихід 88%) у вигляді жовтої піни, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 505,2 (M+1).

Т126 Сполуку 345 (17,5 мг, 0,035 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,2 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (5 мг, 0,017 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і додавали піридин (0,009 мл, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °С протягом 3 год.; охолоджували до кімнатної температури; розбавляли CH_2Cl_2; і промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т126 (10 мг, вихід 57%) у вигляді жовтої піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,71 (дд, J = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,90 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,61 (дд, J = 5,4, 9,5 Гц, 1H),

2,00 (м, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 0,83 (т, J = 7,4 Гц, 3H); m/z = 503,2 (M+1).

Сполука 346 До суміші сполуки 172l (1 г, 2,01 ммоль) і молекулярного сита 3Å (500 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) додавали N-метиланілін (0,5 г, 4,67 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі й очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 346 (610 мг, вихід 52%) у вигляді піни. m/z = 587 (M+1).

Сполука 347 До розчину сполуки 346 (610мг, 1,04 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C додавали t-BuOK (350мг, 3,12 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хв; обробляли йодметаном (450 мг, 3,17 ммоль); і перемішували ще 3 години. Реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 347 (620 мг, кількісний вихід) у вигляді піни, яку використовували на наступній стадії без очищення. m/z = 601 (M+1).

Сполука 348 Сполуку 347 (620 мг, ≤ 1,04 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (120 мг, 1,73 ммоль) і водн. 1 N HCl (2,1 мл, 2,1 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищену сполуку 348 (130 мг, 25% вихід) у вигляді піни. m/z = 509 (M+1).

Сполука 349 До розчину сполуки 348 (130 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали карбонат калію (180 мг, 1,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі; нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищену сполуку 349 (100 мг, вихід 77%) у вигляді піни. m/z = 509 (M+1).

Т127 і Т128 Сполуку 349 (100 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (30 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (1 мл, 12,4 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т127 (30 мг, 30% вихід) і Т128 (25 мг, 25% вихід) у вигляді пінистої твердої речовини. Т127 ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,51 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 4,7, 8,6 Гц, 2H), 2,39 (дд, J = 2,8, 12,2 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); м/z = 507 (M+1). Т128 ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,15 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,51 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,19 (ддд, J = 3,2, 5,2, 13,8 Гц, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,70 (дт, J = 6,9, 12,7 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); m/z = 491 (M+1).

Т129 До розчину Т76 (100 мг, 0,203 ммоль) в MeCN (5 мл) при кімнатній температурі додавали однією порцією перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,14 мл, 1,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т129 (82 мг, вихід 79%) у вигляді білого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,78 (дд, J = 6,1, 9,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 2,7, 9,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,42 (ддд, J = 2,7, 8,0, 9,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,68 (дк, J = 6,2, 12,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H) 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 3H); m/z = 509 (M+1).

Т130 До розчину Т53 (100 мг, 0,215 ммоль) в MeCN (5 мл) при кімнатній температурі додавали однією порцією перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,15 мл, 1,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т130 (89 мг, вихід 86%) у вигляді білого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,59 (тд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (ддд, J = 0,6, 1,7, 5,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,46 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (тт, J = 0,9, 7,4 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 2,84 (ддд, J = 6,9, 11,7 18,4 Гц, 1H), 2,72 (дд, J = 5,8, 18,1 Гц, 1H), 2,24 (м, 3H), 1,96 (дд, J = 6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,39. (С, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,03 (м, 2H); m/z = 481 (M+1).

Т131 До розчину Т66 (156 мг, 0,329 ммоль) в MeCN (5 мл) при кімнатній температурі додавали перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,17 мл, 1,66 ммоль). Реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T131 (96 мг, вихід 59%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J = 1,3, 6,9, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J = 1,1, 6,9, 8,1 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 2,89 (ддд, J = 6,8, 11,5, 18,3 Гц, 1H), 2,79 (дд, J = 5,9, 18,0 Гц, 1H), 2,28 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,68 (дк, J = 6,4, 12,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,35 (д, J = 7,0 Гц, 3H); m/z = 491 (M+1).

T132 До розчину T37 (100 мг, 0,210 ммоль) в MeCN (5 мл) при кімнатній температурі додавали перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 135 мг, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і розбавляли водою. Залишок екстрагували EtOAc (2 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T132 (25 мг, 24% вихід) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,70 (дд, J = 1,1, 8,1 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 0,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 2,91 (ддд, J = 7,1, 11,6, 18,4 Гц, 1H), 2,80 (дд, J = 6,0, 18,1 Гц, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (д, J = 7,0 Гц, 3H); m/z = 491 (M+1).

T133 До розчину T118 (95 мг, 0,194 ммоль) в MeCN (5 мл) при кімнатній температурі додавали перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,11 г, 0,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 години й розподіляли між EtOAc (50 мл) і водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку з отриманням T133 (74 мг, вихід 76%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (дд, J = 1,3, 4,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 1,3, 4,5 Гц, 1H), 7,77 (тдд, J = 1,5, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (тдд, J = 1,4, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тт, J = 1,2, 7,3 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 5,24 (с, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,78 (тд, J = 6,3, 12,6 Гц,, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); m/z = 505 (M+1).

T134 До розчину сполуки 14d (238 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1 М в ТГФ, 1,1 мл, 1,1 ммоль) при -78 °C. Після перемішування суміші при -78 °C протягом 10 хвилин додавали фенілселенілхлорид (202 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (3,5 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом додаткових 1,5 год. Додавали водн. насич. NH_4Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням частково очищеного продукту. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc (10 мл) і ТГФ (3 мл). Перекис водню (30 мас.% розчин у воді, 0,35 мл, 3,43 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Додавали водн. 10% Na_2SO_3. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T134 (60 мг, вихід 25%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (м, 2H), 8,33 (м, 2H), 8,21 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,88 (ддд, J = 1,1, 6,8, 16,8 Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,8 Гц, 3H); м/z = 336,2 (M+1).

T135 До розчину сполуки T134 (59 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) додавали свіжоприготований LDA (1 М розчин в ТГФ, 0,21 мл, 0,21 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години; охолоджували до -78 °C; обробляли HMPA (30 мкл, 0,17 ммоль) і метилціаноформіатом (17 мкл, 0,21 ммоль); і перемішували при -78 °C протягом 1 г. Реакцію гасили додаванням водн. насич. NH_4Cl. Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-20% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T135 (20 мг, вихід 29%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (м, 2H), 8,32 (м, 2H), 8,28 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,02 (дд, J = 2,2, 13,0 Гц, 1H)), 2,87 (ддд, J = 1,1, 6,9, 18,5 Гц, 1H), 2,66 (ддд, J = 7,8, 11,1, 18,8 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,49 (с, 3H); m/z = 394,1 (M+1).

Сполука 350 До розчину трет-утоксида калію (240,9 мг, 2,14 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфері аргону додавали розчин сполуки 337 (400 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C.

Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв і обробляли аллілбромідом (0,19 мл, 2,20 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом додаткових 2 год. реакцію гасили додаванням водн. насич. NH_4Cl (10 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 350 (300 мг, вихід 70%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 599,3 (M+1).

Сполука 351 До розчину сполуки 350 (300 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (5,0 мл) додавали водн. 1 N HCl (1,0 мл, 1,0 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (52,2 мг, 0,75 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 55 °C протягом 4 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 351 (160 мг, вихід 63%) у вигляді білої піни. m/z = 507,2 (M+1).

Сполука 352 До розчину сполуки 351 (70 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (1,38 мл) додавали 9-BBN (0,5 М розчин в ТГФ, 1,38 мл, 0,69 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали воду (70 мкл), водн. 3 N NaOH (0,39 мл, 1,17 ммоль) і 30% водн. перекис водню (0,39 мл, 3,82 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли EtOAc. Суміш промивали водою і водн. 10% Na_2SO_3. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 352 (60 мг, вихід 82%) у вигляді білої піни. m/z = 525,2 (M+1).

Сполука 353 До розчину сполуки 352 (65 мг, 0,124 ммоль) в MeOH (1,2 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 42 мкл, 0,186 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год, охолоджували до 0 °C, а потім нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш розбавляли водою й двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з отриманням сполуки 353 (50 мг, вихід 77%) у вигляді прозорої плівки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. m/z = 525,2 (M+1).

Т136 Суміш сполуки 353 (50 мг, 0,095 ммоль), DDQ (23,8 мг, 0,105 ммоль) і бензолу (0,95 мл) перемішували при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли CH_2Cl_2 і промивали водою і водн. насич. $NaHCO_3$. Об'єднані водні змивки екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т136 (19 мг, вихід 38%) у вигляді білої піни. Т136 забруднений 24% відповідного 1,2-епоксиду. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (розш. с. 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (розш. т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,54 (дд, J = 3,2, 11,2 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,40-2,05 (м, 7H), 1,28 (с, 3H), 1,11 (м, 2H), 1,04 (м, 2H); м/z = 523,2 (M+1).

Сполука 354 До розчину сполуки 351 (75 мг, 0,148 ммоль) в MeOH (1,6 мл) додавали карбонат калію (33,4 мг, 0,242 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, охолоджували до 0 °C і нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. MeOH видаляли випарюванням. Залишок розбавляли водою, і суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 354 (60 мг, вихід 80%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 507,2 (M+1).

Сполука 355 До розчину сполуки 354 (60 мг, 0,118 моль) в EtOAc (2,4 мл) додавали 10% паладій на вугіллі (20 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 355 (40 мг, вихід 66%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 509,2 (M+1).

Т137 Розчин сполуки 355 (40 мг, 0,079 ммоль) в безводному ДМФ (0,4 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (11,2 мг, 0,039 ммоль) в безводному ДМФ (0,4 мл). Після перемішування реакції при 0 °C протягом 2 год. додавали безводний піридин (19 мкл, 0,236 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок

очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т137 (18,9 мг, вихід 47%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,97 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 2,0, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 0,8, 8,0, 9,2 Гц, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,54 (дд, J = 4,0, 10,8 Гц, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,90 (м, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,30 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,22 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,87 (т, J = 7,2 Гц, 3H); m/z = 507,2 (M+1).

Сполука 356 Сполуку 94 (216 мг, 0,50 ммоль) розчиняли в піролідині (0,319 мл, 3,88 ммоль). Реакцію перемішували зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, охолоджували й концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–10% MeOH в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 356 (241 мг, кількісний вихід) у вигляді помаранчевої олії. m/z = 471 (M+1).

Сполука 357 Сполуку 356 (241 мг, ≤ 0,50 ммоль) розчиняли в ТГФ (2,3 мл) і MeOH (2,3 мл). Водн. 3 N HCl (2,3 мл, 6,9 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 357 (141 мг, вихід 66%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 427 (M+1).

Сполука 358 Сполуку 357 (141 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,81 мл, 10,07 ммоль). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 1,14 мл, 4,97 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі до реакційної суміші додавали EtOH (4,8 мл), водн. 6N HCl (0,83 мл, 4,98 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (35 мг, 0,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 6 годин, охолоджували й концентрували. Залишок розбавляли EtOAc, нейтралізували водн. насич. $KHCO_3$ і потім екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином і концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 358 (118 мг, вихід 79%) у вигляді жовтої піни. m/z = 452 (M+1).

Сполука 359 Сполуку 358 (118 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в MeOH (2,61 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 90 мкл, 0,39 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 359 (100 мг, вихід 85%) у вигляді жовтої піни. m/z = 452 (M+1).

Т138 Сполуку 359 (100 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2,45 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (32,3 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,95 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і додавали піридин (53 мкл, 0,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 3 год. і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водн. насич. $NaHCO_3$, водн. насич. Na_2SO_3 і сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–85% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т138 (54,4 мг, вихід 55%) у вигляді твердої речовини з помаранчевим відтінком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,86 (дд, J = 0,8, 8,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J = 1,2, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J = 1,2, 6,4, 8,0 Гц, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,59 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H); m/z = 450 (M+1).

Сполука 360 До розчину сполуки 179 (150 мг, 0,42 ммоль) в метилпірролідоні (0,6 мл) додавали 1-ацетилпіперазин (268 мкл 2,09 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 360 (183 мг, вихід 97%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 451 (M+1).

Сполука 361 Сполуку 360 (180 мг, 0,40 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,96 мл, 11,94 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,38 мл, 6,03 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,0 мл, 6,0 ммоль), EtOH (4 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (42 мг, 0,60 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом ночі й концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 361 (151 мг, вихід 79%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

Сполука 362 Сполуку 361 (147 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в MeOH (3 мл). Метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,11 мл, 0,48 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 362 (130 мг, вихід 88%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

T139 Сполуку 362 (130 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,7 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (39 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (66 мкл, 0,82 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш чотири рази промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T139 (75 мг, вихід 58%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,32 (дт, J = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,14 (розш. т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,56 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,7 Гц, 3H); м/z = 474 (M+1).

Сполука 363 Сполуку 88 (1,08 г, 3,14 ммоль), гідрохлорид 6-хлорпіридин-3-карбоксимідаміду (900 мг, 4,69 ммоль) і K_2CO_3 (1,30 г, 9,42 ммоль) в EtOH (15 мл) нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 120 °C протягом 3 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (31 мл) і обробляли DDQ (713 мг, 3,14 ммоль). Після того як реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин; фільтрували крізь шар Celite®; і елюювали CH_2Cl_2. Органічну фазу фільтрату відокремлювали. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–5% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 363 (902 г, вихід 60%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 480 (M+1).

Сполука 364 Суміш сполуки 363 (150 мг, 0,31 ммоль), циклопропілборонової кислоти (45 мг, 0,52 ммоль), фосфату калію (330 мг, 1,56 ммоль), трициклогексилфосфіну (27 мг, 0,096 ммоль), ацетату паладію (12 мг, 0,054 ммоль), толуолу (2 мл) і води (0,1 мл) у флаконі продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 130 °C протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 364 (135 мг, вихід 89%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 486 (M+1).

Сполука 365 Сполуку 364 (135 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (1,8 мл) обробляли водн. 3 N HCl (0,92 мл, 2,76 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 365 (123 мг, кількісний вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 366 Сполуку 365 (123 мг, $\leq$ 0,28 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,67 мл, 8,33 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,63 мл, 2,75 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин суміш перетворювалась на напівтверду речовину. Додавали етилформіат (0,67 мл, 8,33 ммоль). Суміш перемішували протягом ще 45 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,46 мл, 2,76 ммоль), EtOH (2,7 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (30 мг, 0,43 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 3 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 366 (113 мг, вихід 87%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 367 Сполуку 366 (110 мг, 0,24 ммоль) розчиняли в MeOH (2,4 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,11 мл, 0,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш

двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 367 (103 мг, вихід 94%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Т140 Сполуку 367 (103 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,6 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (32 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °С протягом 1 год. додавали піридин (54 мкл, 0,67 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С (масляна баня) протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали 4 рази водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т140 (81 мг, вихід 79%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,55 (дд, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,43 (тд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,19 (ддд, J = 9,6, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,60 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,24 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,31 (д J = 6,7 Гц, 3H), 1,14 (м, 2H), 1,07 (м, 2H); m/z = 465 (M+1).

Сполука 368 Суміш сполуки 363 (166 мг, 0,35 ммоль), фенілборонової кислоти (55 мг, 0,45 ммоль), карбонату калію (239 мг, 1,73 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (12 мг, 0,010 ммоль), толуолу (2 мл), EtOH (1 мл) і води (1 мл) в посудині продували азотом протягом 5 хвилин. Флакон герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 110 °С протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 368 (148 мг, вихід 82%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 522 (M+1).

Сполука 369 Сполуку 368 (144 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,8 мл) і MeOH (1,8 мл). Водн. 3 N HCl (0,92 мл, 2,76 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 369 (138 мг, кількісний вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 478 (M+1).

Сполука 370 Сполуку 369 (138 мг, $\leq$ 0,28 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,67 мл, 8,33 ммоль) і охолоджували до 0 °С. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,63 мл, 2,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,46 мл, 2,76 ммоль), EtOH (2,8 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (29 мг, 0,42 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °С (масляна баня) протягом 14 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 370 (115 мг, вихід 82%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

Сполука 371 Сполуку 370 (112 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в MeOH (2,2 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,10 мл, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 371 (101 мг, вихід 90%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

Т141 Сполуку 371 (100 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,5 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (28 мг, 0,098 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Додавали піридин (48 мкл, 0,59 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С (масляна баня) протягом 1,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали 4 рази водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т141 (72 мг, вихід 72%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (дд, J = 2,2, 0,8 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,79 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,88 (дд, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,34 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 0,8, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,61 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,26 (тд, J = 12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,56

(с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 501 (M+1).

Сполука 372 Суміш сполуки 363 (382 мг, 0,80 ммоль), вінілтрифторборату калію (214 мг, 1,60 ммоль), фосфату калію (296 мг, 1,40 ммоль), трициклогексилфосфіну (11 мг, 0,039 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладію (15 мг, 0,016 ммоль) зважували у флаконі й поміщали в вакуум. Додавали дегазований 1,4-діоксан (7,5 мл) і воду (1,5 мл). Суміш продували азотом протягом 2 хвилин і нагрівали в мікрохвильовому синтезаторі Biotage® при 140 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували, а залишок розбавляли толуолом і знову концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 372 (240 мг, вихід 64%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 472 (M+1).

Сполука 373 Сполуку 372 (300 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (2,1 мл) і ТГФ (2,1 мл) обробляли водн. 3 N HCl (2,1 мл, 6,3 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 373 (260 мг, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 428 (M+1).

Сполука 374 Сполуку 373 (257 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в етилформіаті (1,5 мл, 18,64 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 1,4 мл, 6,12 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі й охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (1,02 мл, 6,12 ммоль), EtOH (6 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (63 мг, 0,91 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 3 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 374 (49 мг, вихід 18%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 453 (M+1).

Сполука 375 Суміш сполуки 374 (46 мг, 0,10 ммоль), метансульфінату натрію (52 мг, 0,51 ммоль), EtOH (0,64 мл) і оцтової кислоти (58 мкл, 1,01 ммоль) нагрівали при 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли толуолом і EtOAc і промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 375 (48 мг, вихід 89%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 533 (M+1).

Сполука 376 Сполуку 375 (46 мг, 0,086 ммоль) розчиняли в MeOH (0,86 мл). Додавали карбонат калію (48 мг, 0,35 ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом ночі додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 376 (31 мг, вихід 67%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 533 (M+1).

Т142 Сполуку 376 (30 мг, 0,056 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,15 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (8 мг, 0,028 ммоль) в ДМФ (0,15 мл). Після перемішування реакції при 0 °C протягом 1 год. додавали піридин (14 мкл, 0,17 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C (масляна баня) протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали 4 рази водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (10 мл). Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку Т142 (22 мг, вихід 74%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (дд, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,70 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (тд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 9,7, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,82 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,25 (тд, J = 12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,11 (м., 1H), 1,80 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 531 (M+1).

Сполука 377 Суміш сполуки 88 (6,34 г, 18,41 ммоль), 2-метил-4-піридинкарбоксимідаміду гідрохлориду (4,74 г, 27,62 ммоль) і карбонату калію (6,4 г, 46,3 ммоль) в EtOH (40 мл) нагрівали при 80 °C в атмосфері азоту. Через 48 год суміш фільтрували; фільтрат концентрували; і залишок розподіляли між водн. насич. розчином KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл) і обробляли оксидом марганцю (IV) (88%, 9,1 г, 92,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією

(силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 377 (6,09 г, вихід 72%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 460 (M+1).

Сполука 378 Розчин сполуки 377 (1,70 г, 3,70 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту в CH_2Cl_2 (20 мл) обробляли порційним додаванням (протягом 10 хвилин) твердої 3-хлорпероксибензойної кислоти (≤ 77%, 0,91 г, ≤ 4,06 ммоль). Після перемішування протягом 1 години розчин промивали водн. 1 N NaOH (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 378 (1,88 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

Сполука 379 Суміш сполуки 378 (1,88 г, ≤ 3,70 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали при 80 °C в атмосфері азоту протягом ночі. Отриманий темно-коричневий розчин охолоджували, концентрували й дуже обережно розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 379 (1,08 г, вихід 56%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 518 (M+1).

Сполука 380 Суміш сполуки 379 (1,08 г, 2,09 ммоль) і карбонату калію (1,44 г, 10,42 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь шар Celite®; фільтрат концентрували; і залишок обережно розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 380 (0,91 г, вихід 92%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 476 (M+1).

Сполука 381 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 380 (0,45 г, 0,95 ммоль), триетиламіну (0,17 мл, 1,22 ммоль) і каталітичної кількості 4-диметиламінопіридину в CH_2Cl_2 (10 мл) по краплях додавали розчин метансульфонілхлориду (0,13 г, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Після перемішування протягом 4 год. при 0 °C, суміш промивали водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 381 (0,47 г, вихід 90%) у вигляді світло-жовто-зеленої пінистої твердої речовини, яке відразу використовували в наступній реакції без очищення. m/z = 554 (M+1).

Сполука 382 Розчин неочищеної сполуки 381 (0,47 г, 0,85 ммоль) і метансульфінату натрію (0,12 г, 1,18 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (100 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 382 (0,23 г, вихід 49%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 538 (M+1).

Сполука 383 Розчин сполуки 382 (0,23 г, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл) обробляли водн. 3 N HCl (1,4 мл, 4,2 ммоль) додавали. Після перемішування при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі суміш концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 383 (0,20 г, вихід 95%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 494 (M+1).

Сполука 384 До перемішуваного при 0 °C (під сушильної трубкою) розчину сполуки 383 (0,17 г, 0,34 ммоль) в етилформіаті (10 мл) по краплях додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 0,19 г, 1 , 06 ммоль). Після додавання крижану баню прибирали й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману жовту суспензію розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 384 (0,17 г) у вигляді яскраво-жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 522 (M+1).

Сполука 385 До перемішуваного при кімнатній температурі в атмосфері азоту розчину необробленої сполуки 384 (0,17 г, ≤ 0,34 ммоль) і оцтової кислоти (0,20 мл, 3,49 ммоль) в EtOH (20 мл) і додавали гідрохлорид гідроксиламіну (36 мг, 0,52 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. і при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між водн. насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 385 (77 мг, вихід 43% із сполуки 383) у вигляді жовтої пінистої олії. m/z = 519 (M+1).

Сполука 386 Суміш сполуки 385 (77 мг, 0,15 ммоль) і карбонату калію (0,10 г, 0,72 ммоль) в

MeOH (15 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc (25 мл) водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 386 (60 мг, вихід 78%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 519 (M+1).

T143 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері азоту розчину сполуки 386 (60 мг, 0,12 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл) додавали однією порцією 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (18 мг, 0,063 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Крижану баню видаляли, суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах). Отриманий продукт розчиняли в EtOAc (5 мл) і промивали водою (2 x 5 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й сушили в вакуумі, отримуючи сполуку T143 (26 мг, вихід 43%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,79 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,49 (розш. с. 1H), 8,39 (дд, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (тд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 9,7, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,84 (м, 2H), 2,63 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,26 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 517 (M+1).

Сполука 387 Суміш сполуки 380 (3,25 г, 6,83 ммоль) і оксиду марганцю (IV) (88%, 7,0 г, 70,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 днів. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 387 (2,05 г, вихід 63%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 474 (M+1).

Сполука 388 До суспензії метилтрифенілфосфонійброміду (765 мг, 2,14 ммоль) в безводному ТГФ (16 мл) при 0 °C в атмосфері азоту додавали порціями при перемішуванні трет-бутоксид калію (240 мг, 2,14 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин; охолоджували до 0 °C; і обробляли по краплях розчином сполуки 387 (254 мг, 0,536 ммоль) в безводному ТГФ (5,0 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, розбавляли водою і екстрагували EtOAc (2 x 60 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 388 (201 мг, вихід 79%) у вигляді білого скла. m/z = 472 (M+1).

Сполука 389 Розчин сполуки 388 (195 мг, 0,413 ммоль) в ТГФ (15 мл) обробляли водн. 3,0 N HCl (1,38 мл, 4,14 ммоль) додавали. Після того як реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин, розчинник видаляли in vacuo. Залишок охолоджували до 0 °C, обережно нейтралізували за допомогою водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 389 (178 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтого скла. m/z = 428 (M+1).

Сполука 390 Розчин сполуки 389 (176 мг, 0,411 ммоль) в етилформіаті (10 мл) охолоджували до 0 °C і по краплях обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 0,38 мл, 2,05 ммоль). Холодну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 390 (168 мг, вихід 90%) у вигляді брудно-білого скла. m/z = 456 (M+1).

Сполука 391 Розчин сполуки 390 (168 мг, 0,368 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (0,22 мл, 3,85 ммоль) і EtOH (6 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (38 мг, 0,546 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 19 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок обережно розподіляли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 391 (153 мг, вихід 92%) у вигляді помаранчового скла. m/z = 453 (M+1).

Сполука 392 Розчин сполуки 391 (153 мг, 0,338 ммоль) в EtOH (10 мл) обробляли метансульфінатом натрію (345 мг, 3,38 ммоль) і крижаною оцтовою кислотою (0,20 мл, 3,50 ммоль). Після того як реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C протягом 4 годин, розчинник видаляли in vacuo. Залишок розділяли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й

концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 392 у вигляді брудно-білого скла (66 мг, 37% вихід). m/z = 533 (M+1).

Сполука 393 Суспензію сполуки 392 (63 мг, 0,118 ммоль) і карбонату калію (33 мг, 0,236 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 23 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 393 (50 мг, вихід 79%) у вигляді світло-жовтого скла. m/z = 533 (M+1).

T144 Розчин сполуки 393 (50 мг, 0,093 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (14,6 мг, 0,051 ммоль) в безводному ДМФ (1 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (75 мкл, 0,93 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T144 (39 мг, вихід 79%) у вигляді світло-жовтого скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (розш. с., 1H), 8,24 (дд, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (тд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 9,7, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,26 (тд, J = 12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 531 (M+1).

Сполука 395 До суміші сполуки 394 (2,00 г, 11,22 ммоль) в етиленгліколі (56 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (2,13 г, 11,20 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хвилин і потім виливали в суміш $NaHCO_3$ (5 г) і льоду (100 г). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 20 хв суміш екстрагували EtOAc (4 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 395 (2,12 г, вихід 85%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 223,1 (M+1).

Сполука 396 Розчин сполуки 395 (1,00 г, 4,50 ммоль) і води (146 мкл, 8,11 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) по краплях додавали до перемішуваного розчину літію (109 мг, 15,71 ммоль) в рідкому аміаку (50 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Після додавання холодну баню прибирали; суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хв; і охолоджували до -78 °C. Додавали аллілбромід (3,9 мл, 45,07 ммоль). Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години; холодну баню прибирали; і аміак випарювали при температурі навколишнього середовища. Залишок розподіляли між EtOAc і водн. 10% NaH_2PO_4. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 396 (1,06 г, вихід 89%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 265,1 (M+1).

Сполуки 397 і 398 Розчин сполуки 396 (1,06 г, 4,01 ммоль) в EtOH (20 мл) обробляли $NaBH_4$ (76 мг, 2,01 ммоль) при 0 °C. Після того як суміш перемішували при температурі від 0 °C протягом 1 години, додавали додаткову кількість $NaBH_4$ (20 мг, 0,53 ммоль) і суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. Додавали водн. 3 N HCl (16,4 мл, 49,2 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 год. і концентрували. Залишок екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 397 (402 мг, вихід 45%) і сполуку 398 (474 мг, вихід 53%) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 399 Сполуку 398 (471 мг, 2,11 ммоль) розчиняли в EtOH (8,5 мл). Послідовно додавали 2-фторбензальдегід (246 мкл, 2,33 ммоль) і фторид калію на оксиді алюмінію (5,5 ммоль/г, 579 мг, 3,18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин; фільтрували крізь шар Celite®; і елюювали EtOAc. Фільтрат промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 399 (560 мг, вихід 80%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 329,1 (M+1).

Сполука 400 Сполуку 399 (180 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в EtOH (5,5 мл). Додавали 2-циклопропіл-4-карбоксимідамідпіридину гідрохлорид (163 мг, 0,82 ммоль) і K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом ночі й концентрували.

Залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% ацетону в гексанах), отримуючи продукт (180 мг) у вигляді жовтого скла. Сполуку розчиняли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 286 мг, 2,89 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 400 (145 мг, вихід 56%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 470,2 (M+1).

Сполука 401 До розчину сполуки 400 (140 мг, 0,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали перйодат Десса — Мартіна (190 мг, 0,45 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування реакції протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали водн. 10% Na_2SO_3 і водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш тричі екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 401 (125 мг, вихід 89%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 468,2 (M+1).

Сполука 402 Сполуку 401 (125 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,65 мл, 8,08 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,61 мл, 2,67 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,45 мл, 2,70 ммоль), EtOH (2,7 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (28 мг, 0,40 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 16 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 402 (113 мг, вихід 86%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 493,2 (M+1).

Сполука 403 Сполуку 402 (111 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в MeOH (2,4 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 110 мкл, 0,48 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 403 (107 мг, вихід 96%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 493,2 (M+1).

T145 До розчину сполуки 403 (23 мг, 0,047 ммоль) в толуолі (1 мл) додавали DDQ (12 мг, 0,053 ммоль). Суміш нагрівали до 85 °C протягом 1 години; охолоджували до кімнатної температури; і очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T145 (14 мг, вихід 61%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,52 (ддт, J = 1,9, 5,3, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 5,12 (м, 2H), 3,04 (м, 1H), 2,77 (дд, J = 4,3, 8,7 Гц, 2H), 2,69 (тд, J = 4,2, 13,1 Гц, 1H), 2,48 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H); м/z = 491,2 (M+1).

Сполука 404 Сполуку 403 (85 мг, 0,17 ммоль) і 10% паладій на вугіллі (20 мг) в EtOAc (5 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-45% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 404 (68 мг, вихід 80%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 495,2 (M+1).

T146 Сполуку 404 (68 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,3 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (20 мг, 0,070 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 години додавали піридин (34 мкл, 0,42 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc і тричі промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетоном в гексанах) з отриманням сполуки T146 (41 мг, вихід 60%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,60 (ддд, J = 3,2, 4,9, 13,1 Гц, 1H), 2,46 (дт, J = 2,5, 12,8 Гц, 1H), 2,21 (тт, J = 4,8, 8,1 Гц, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,20 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,93 (т, J = 7,2 Гц,

3H); m/z = 493,2 (M+1).

Сполука 406 До розчину сполуки 405 (6,52 г, 34,64 ммоль) в MeCN (60 мл) додавали триетиламін (9,64 мл, 69,29 ммоль) і етилвінілкетон (5,18 мл, 52,03 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 75 °C протягом 22 год. і концентрували. Залишок розчиняли в MeCN (2 × 100 мл) і концентрували. Неочищений продукт сушили в вакуумі й потім розчиняли в ДМСО (20 мл). При кімнатній температурі додавали п-толуолсульфонат піридинію (8,71 г, 34,66 ммоль) і D-фенілаланін (5,72 г, 34,63 ммоль). Суміш нагрівали при 45 °C протягом 74 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали MTBE (80 мл), водн. насич. NH4Cl (40 мл) і воду (40 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин. Органічну фазу відокремлювали. Водну фазу екстрагували MTBE (2 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 × 40 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 406 (6,13 г, вихід 70%) у вигляді жовтої олії. m/z = 255,1 (M+1).

Сполука 407 До розчину сполуки 406 (4,255 г, 16,73 ммоль) додавали $NaBH_4$ (210 мг, 5,55 ммоль) при 0 °C. Після того як суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, додавали додаткову кількість $NaBH_4$ (30 мг, 0,79 ммоль) і суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. 10% NaH_2PO_4. Суміш перемішували протягом 5 хвилин і концентрували. Залишок двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 407 (3,330 г, вихід 78%, 79% її) у вигляді білої твердої речовини. Сполуку 407 розчиняли в MTBE (30 мл) при 50 °C і обробляли гексанами (30 мл). Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім витримували при 4 °C протягом 16 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією; промивали сумішшю гексани/MTBE (2/1 за обсягом); і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 407 (1,758 г, 41% вихід, 99% ен) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 257,1 (M+1).

Сполука 408 Сполуку 407 (1,003 мг, 3,92 ммоль), 10% паладій на вугіллі (200 мг) в піридині (2 мл) і ТГФ (8 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом (2 × 50 мл). Неочищений продукт розчиняли в EtOH (8 мл). Водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 408 (938 мг, вихід 93%) у вигляді в'язкої олії. m/z = 241,1 (M-17).

Сполука 409 Суміш сполуки 408 (935 мг, 3,62 ммоль), етиленгліколю (1,01 мл, 18,11 ммоль), моногідрату п-толуол сульфонової кислоти (69 мг, 0,36 ммоль) в толуолі (20 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником в пастці Діна-Старка протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш промивали водн. насич. $NaHCO_3$ і водою. Водні змивки двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 409 (1,20 г) у вигляді в'язкої олії. m/z = 285,2 (M-17).

Сполука 410 Двоосновний фосфат натрію (21 мг, 0,15 ммоль) і дигідрат вольфрамату натрію (12 мг, 0,036 ммоль) розчиняли в водн. 30% H_2O_2 (0,43 мл, 4,21 ммоль) з отриманням жовтого розчину. Розчин додавали по краплях до розчину сполуки 409 (1,20 г, ≤ 3,62 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (7 мл) при 60 °C. Суміш нагрівали при 90 °C протягом 3 год. і охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc. Суміш промивали водою. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищений продукт у вигляді білої твердої речовини. Неочищений продукт перекристалізують з MTBE/гексанів, отримуючи сполуку 410 (837 мг, 77% вихід із сполуки 408) у вигляді білої твердої речовини. Матковий розчин концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах) з отриманням 2-ї порції сполуку 410 (150 мг, вихід 14% із сполуки 408) як в'язке масло. m/z = 301,1 (M+1).

Сполука 411 Сполуку 410 (450 мг, 1,50 ммоль) розчиняли в EtOH (6 мл). Послідовно додавали 2-фторбензальдегід (190 мкл, 1,80 ммоль) і фторид калію на оксиді алюмінію (5,5 ммоль/г, 409 мг, 2,25 ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 1 години додавали ТГФ (1,5 мл). Суміш продовжували перемішувати ще 60 годин; розбавляли EtOAc; фільтрували крізь шар силікагелю; і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 411 (480 мг, вихід 79%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 407,2 (M+1).

Сполука 412a Сполуку 411 (150 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в EtOH (3,7 мл). Додавали гідрохлорид 2-циклопропіл-4-карбоксимідаміду піридину (110 мг, 0,56 ммоль) і K_2CO_3 (153 мг, 1,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 18 годин; охолоджували до кімнатної температури; розбавляли EtOAc; і промивали водою. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищену сполуку розчиняли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Додавали DDQ (84 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., розбавляли MTBE (30 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (30 мл); і перемішували протягом 15 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, промивали насич. водн. $NaHCO_3$; сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 412a (40 мг, 20% вихід) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 548,3 (M+1).

Сполука 413a Розчин сполуки 412a (39 мг, 0,071 ммоль) в MeOH (0,7 мл) і ТГФ (0,35 мл) обробляли водн. 3 N розчином HCl (0,24 мл, 0,72 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш розподіляли між EtOAc і насич. водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 413a (35 мг, вихід 97%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 504,3 (M+1).

Сполука 414a Сполуку 413a (35 мг, 0,069 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,17 мл, 2,11 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,16 мл, 0,70 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,12 мл, 0,72 ммоль), EtOH (0,7 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (8 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 14 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0– 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 414a (28 мг, вихід 76%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 529,2 (M+1).

Сполука 415a Сполуку 414a (26 мг, 0,049 ммоль) розчиняли в MeOH (0,5 мл). Метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 24 мкл, 0,10 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл). Залишок екстрагували EtOAc (2 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 415a (23 мг, вихід 88%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 529,2 (M+1).

T147 Сполуку 415a (23 мг, 0,044 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,22 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (6,2 мг, 0,022 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 години додавали піридин (11 мкл, 0,14 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc (20 мл) і промивали водою (3 × 10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T147 (18 мг, вихід 78%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 8,54 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,98 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,50 (дд, J = 6,4, 12,9 Гц, 1H), 2,43 (дт, J = 2,5, 12,7 Гц, 1H), 2,14 (тт, J = 4,9, 8,2 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,19 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,00 (м, 2H); м/z = 527,2 (M+1).

Сполука 412b Сполуку 411 (150 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в EtOH (3,7 мл). Додавали 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (115 мг, 0,55 ммоль) і K_2CO_3 (153 мг, 1,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 18 годин; охолоджували до кімнатної температури; розбавляли EtOAc; і промивали водою. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищену сполуку розчиняли в CH_2Cl_2 (3,7 мл). Додавали DDQ (84 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., розбавляли MTBE (30 мл) і водн. насич. $NaHCO_3$ (30 мл); і перемішували протягом 15 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, промивали насич. водн. $NaHCO_3$; сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювали 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 412b (71 мг, 35% вихід). m/z = 558,2 (M+1).

Сполука 413b Розчин сполуки 412b (69 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,2 мл) і ТГФ (0,6 мл) обробляли водн. 3 N розчином HCl (0,41 мл, 1,23 ммоль). Після перемішування при кімнатній

температурі протягом ночі суміш розподіляли між EtOAc і насич. водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювали від 0% до 70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 413b (56 мг, вихід 88%). m/z = 514,2 (M+1).

Сполука 414b Сполуку 413b (56 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в етилформіаті (0,26 мл, 3,23 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,25 мл, 1,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали водн. 6 N HCl (0,18 мл, 1,08 ммоль), EtOH (1,1 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (12 мг, 0,17 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C (масляна баня) протягом 14 год. і концентрували. Додавали водн. насич. $NaHCO_3$. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 414b (41 мг, вихід 70%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 539,2 (M+1).

Сполука 415b Сполуку 414b (41 мг, 0,076 ммоль) розчиняли в MeOH (0,8 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 37 мкл, 0,16 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4 (10 мл). Залишок екстрагували EtOAc (2 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 415b (27 мг, вихід 66%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 539,2 (M+1).

T148 Сполуку 415b (27 мг, 0,050 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,25 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (7,2 мг, 0,025 ммоль) в ДМФ (0,1 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 години додавали піридин (12 мкл, 0,15 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc (20 мл) і промивали водою (3 × 10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-35% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку T148 (23 мг, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,48 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,62–7,51 (м, 2H), 7,48 (ддд, J = 8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,43–7,26 (м, 5H), 6,97–6,89 (м, 2H), 3,05–2,93 (м, 2H), 2,58–2,43 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,0 Гц, 3H); m/z = 537,2 (M+1).

Сполука 416 Сполуку 188c (430 мг, 0,95 ммоль) розчиняли в етилформіаті (2,29 мл, 28,5 ммоль). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 3,27 мл, 14,28 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакційну суміш нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 416 (430 мг, вихід 94%) у вигляді жовтої піни. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 417 Сполуку 416 (430 мг, 0,90 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (4,5 мл). Додавали $MgSO_4$ (431,8 мг, 3,59 ммоль), моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (17,1 мг, 0,09 ммоль) і N- метиланілін (0,214 мл, 1,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин в атмосфері азоту, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 417 (327 мг, вихід 64%) у вигляді жовтої піни. m/z = 569,2 (M+1).

Сполука 418 До розчину трет-бутоксиду калію (71 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфері аргону додавали розчин сполуки 416 (120 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв і обробляли йодистого метилом (39 мкл 0,63 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом додаткових 2 год. реакцію гасили додаванням водн. насич. NH_4Cl (10 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 418 (71 мг, вихід 58%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 583,3 (M+1).

Сполука 419 До розчину сполуки 418 (70 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (1,2 мл) додавали водн. 1 N HCl (0,24 мл, 0,24 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (12,5 мг, 0,18 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 55 °C протягом 4 год. і концентрували. Залишок розбавляли водн. насич. $NaHCO_3$ і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 419 (44 мг, вихід 74%) у

вигляді білої піни. m/z = 491,2 (M+1).

Сполука 420 До розчину сполуки 419 (44 мг, 0,090 ммоль) в MeOH (0,89 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% розчин в MeOH, 30,8 мкл, 0,134 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год, охолоджували до 0 °C, а потім нейтралізували додаванням водн. 10% NaH_2PO_4. Суміш розбавляли водою й двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 420 (40 мг, вихід 91%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 491,2 (M+1).

T149 Розчин сполуки 420 (40 мг, 0,082 ммоль) в безводному ДМФ (0,5 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту і по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (11,6 мг, 0,041 ммоль) в безводному ДМФ (0,3 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 2 год. додавали безводний піридин (19,8 мкл, 0,25 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи частково чистий продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в CH_2Cl_2) з отриманням T149 (13, 0 мг, вихід 33%) у вигляді жовтої піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (м, 1H), 8,97 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,30 (дд, J = 1,3, 7,3 Гц, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,86 (дд, J = 7,3, 8,5 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,39 (дд, J = 2,9, 12,1 Гц, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,28 (с, 3H); m/z = 489,2 (M+1).

Сполука 421 Розчин сполуки 387 (1,09 г, 2,30 ммоль) і метил (трифенілфосфораніліден) ацетату (1,16 г, 3,47 ммоль) в бензолі (25 мл) нагрівали при 80 °C в атмосфері азоту. Через 2 год. розчин охолоджували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 421 (1,36 г) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 530 (M+1). Спектр ^{1}H ЯМР показує, що сполука 421 являє собою (95: 5) суміш (E: Z) ізомерів.

Сполука 422 Розчин сполуки 421 (1,36 г, $\leq$ 2,30 ммоль) в EtOAc (25 мл) обробляли 10% паладієм на вугіллі (0,5 г). Суміш гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 422 (1,23 г, кількісний вихід із сполуки 420) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 532 (M+1).

Сполука 423 Розчин сполуки 422 (1,23 г, 2,31 ммоль) в MeOH (25 мл) обробляли водн. 3 N HCl (4,0 мл, 12,0 ммоль) додавали. Після перемішування при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі суміш концентрували. Додавали насич. водн. розчин $NaHCO_3$ (50 мл) і суміш екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 423 (1,00 г, вихід 89%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 488 (M+1).

Сполука 424 До перемішуваного при 0 °C (під сушильної трубкою) розчину сполуки 423 (1,00 г, 2,06 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124,33 ммоль) по краплям додавали метоксид натрію (30 мас.% розчин в метанолі, 2,0 мл, 10 , 7 ммоль). Після додавання крижану баню прибирали й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Отриману жовту суспензію розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 424 (1,10 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 530 (M+1).

Сполука 425 До перемішуваного розчину сполуки 424 (1,10 г, $\leq$ 2,06 ммоль) і оцтової кислоти (1,2 мл, 21,0 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,22г, 3,17 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. і після при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрування залишок обережно розподіляли між насич. водн. розчином $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 425 (1,06 г, вихід 98%) у вигляді жовтої пінистої олії. m/z = 527 (M+1).

Сполука 426 Суміш сполуки 425 (1,06 г, 2,01 ммоль) і карбонату калію (1,44 г, 10,42 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і насич. водн. розчином KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 426 (1,04 г, кількісний вихід) у вигляді темно-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 499 (M+1).

Т150 До перемішуваного розчину сполуки 426 (1,04 г, ≤ 2,01 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту в дегазувати ДМФ (10 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,33 г, 1,15 ммоль) в ДМФ (2 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвилин додавали піридин (1,7 мл, 21,0 ммоль). Крижану баню видаляли, суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год., охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку Т150 (0,61 г, вихід 61%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (с, 1Н), 8,67 (дд, J = 0,8, 5,4 Гц, 1Н), 8,37 (дд, J = 1,6, 5,4 Гц, 1Н), 8,34 (розш. с., 1Н), 7,54 (м, 1Н), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1Н), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1Н), 7,23 (ддд, J = 1,2, 8,5, 9,6 Гц, 1Н), 3,33 (м, 2Н), 2,91 (м, 2Н), 2,86 (м, 2Н), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,5 Гц, 1Н), 2,27 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1Н), 2,14 (м, 1Н), 1,81 (м, 1Н), 1,56 (с, 3Н), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3Н); m/z = 497 (M+1).

Т151 Розчин сполуки Т150 (77 мг, 0,16 ммоль) і водн. 1 N HCl (0,23 мл, 0,23 ммоль) в EtOH (10 мл) нагрівали при 50 °С в атмосфері азоту. Через 16 год. розчин охолоджували й концентрували. Залишок був акуратно розподілений між водн. $NaHCO_3$ (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т151 (28 мг, вихід 34%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1Н), 8,70 (дд, J = 0,8, 5,5 Гц, 1Н), 8,22 (м, 1Н), 8,17 (дд, J = 1,6, 5,1 Гц, 1Н), 7,52 (м, 1Н), 7,44 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1Н), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1Н), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1Н), 4,14 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,25 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 2,87 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 2,81 (м, 2Н), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1Н), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1Н), 2,12 (дд, J = 6,7, 13,8 Гц, 1Н), 1,79 (кд, J = 7,0, 12,7 Гц, 1Н), 1,55 (с, 3Н), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3Н), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3Н); m/z = 547 (M + Na).

Т152 Розчин сполуки Т150 (68 мг, 0,14 ммоль), гідрохлориду диметиламіна (14 мг, 0,17 ммоль) і HATU (62 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °С в атмосфері азоту обробляли додаванням по краплях розчину N, N- диізопропілетиламіну (54 мг, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакційної суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі й потім концентрували. Залишок розділяли між водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 2% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку Т152 (31 мг, вихід 43%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1Н), 8,69 (дд, J = 0,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,26 (дд, J = 0,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,15 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1Н), 7,51 (м, 1Н), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1Н), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1Н), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1Н), 3,27 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 3,04 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 2,86 (м, 4Н), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1Н), 2,26 (дт, J = 6,7, 13,4 Гц, 1Н), 2,12 (м, 1Н), 1,81 (м, 1Н), 1,55 (с, 3Н), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3Н); m/z = 524 (M+1).

Сполука 427 Розчин сполуки 391 (350 мг, 0,773 ммоль) в EtOH (25 мл) обробляли етилсульфінатом натрію (897 мг, 7,73 ммоль) і крижаною оцтовою кислотою (0,45 мл, 7,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С протягом 6 годин і розчинник видаляли in vacuo. Залишок розділяли між водн. 10%NH_4OH і EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання EtOAc) з отриманням сполуки 427 (123 мг, 29% вихід) як помаранчеве скло. m/z = 547 (M+1).

Сполука 428 Суміш сполуки 427 (123 мг, 0,225 ммоль) і карбонату калію (62 мг, 0,450 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 26 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 428 (112 мг, вихід 91%) у вигляді помаранчового скла, яке використовували без додаткового очищення.

Т153 Розчин сполуки 428 (110 мг, 0,201 ммоль) в безводному ДМФ (4 мл), охолоджений до 0 °С в атмосфері азоту, по краплях обробляли розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (32 мг, 0,111 ммоль) в безводному ДМФ (2 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,16 мл, 1,98 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 20% EtOAc в гексанах), отримуючи неочищену сполуку Т153 (69 мг) у вигляді оранжевого скла. Продукт розчиняли в EtOAc і п'ять разів промивали

водою для видалення залишкового 5,5-диметилгідантоїну. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку T153 (44 мг, 40% вихід) у вигляді помаранчового скла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 8,72 (дд, J = 0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,24 (дд, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,1, 8,4, 9,6 Гц, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,99 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,63 (кв, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц,, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,42 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 545 (M+1).

Сполука 429 До перемішуваного розчину сполуки 136 (0,61 г, 1,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту порціями додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (≤ 77%, 0,34 г, 1,52 ммоль) протягом 10 хв. Через 1 год розчин промивали водн. 1 N розчином NaOH (25 мл) і сольовим розчином (25 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 429 (0,61 г, вихід 96%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення. m/z = 457 (M+1).

Сполука 430 До розчину сполуки 429 (0,61 г, 1,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) по краплях додавали трифторацтовий ангідрид (1,0 мл, 7,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин розчин концентрували. Залишок змішували з насич. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Органічний екстракт відокремлювали, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання EtOAc), отримуючи сполуку 430 (0,34 г, вихід 56%) у вигляді жовто-оранжевої пінистої твердої речовини. m/z = 457 (M+1, 100%).

Сполука 431 До перемішуваного розчину сполуки 430 (0,34 г, 0,74 ммоль), триетиламіну (0,13 мл, 0,93 ммоль) і каталітичної кількості 4-диметиламінопіридину в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C в атмосфері азоту по краплях додавали розчин метансульфонілхлориду (0,10 г, 0,87 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Після перемішування при 0 °C 15 хв суміш промивали водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і сольовим розчином (25 мл). Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 431 (0,32 г, вихід 81%) у вигляді світло-жовто-зеленої пінистої твердої речовини, яку негайно використовували в наступній реакції. m/z = 535 (M+1).

Сполука 432 Розчин сполуки 431 (0,32 г, 0,60 ммоль) і етилсульфінату натрію (77 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 432 (0,28 г, вихід 88%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 533 (M+1).

Сполука 433 Суміш сполуки 432 (0,28 г, 0,53 ммоль) і карбонату калію (0,37 г, 2,68 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc (25 мл) і водн. насич. розчином KH_2PO_4 (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 433 (0,21 г, вихід 75%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 533 (M+1).

T154 До перемішуваного розчину сполуки 433 (0,21 г, 0,39 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (63 мг, 0,22 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали піридин (0,33 мл, 4,08 ммоль). Крижану баню прибирали. Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год, охолоджували й концентрували. Залишок розподіляли між водн. насич. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 75% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 2% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку T154 (44 мг, 21% вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 8,78 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,49 (дд, J = 0,9, 1,6 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,77 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,80 (кд, J = 7,1, 12,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,45 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 531 (M+1).

Сполука 434 Сполуку 434 було синтезовано з використанням описаної процедури (Bradshaw, et al., 2009). Сполуку перевіряли за допомогою хіральної ВЕРХ і оптична чистота становила 94% її. m/z = 205 (M+1).

Сполука 435 Розчин боргідриду натрію (16 мг, 0,42 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали до розчину сполуки 434 (350 мг, 1,71 ммоль) в EtOH (10 мл) температури 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і гасили оцтовою кислотою (210 мг, 3,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 435 (250 мг, вихід 71%) у вигляді олії. m/z = 207 (M+1).

Сполука 436 Рідкий аміак (50 мл) конденсували в двогорлій колбі при -78 °C Невеликими порціями додавали літієвий дріт (250 мг, 36,02 ммоль). Після розчинення літієвого дроту по краплях додавали розчин сполуки 435 (3,7 г, 17,94 ммоль) і трет-BuOH (1,33 г, 17,94 ммоль) в ТГФ (10 мл). Після того як реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години, додавали хлорид амонію (25 г) і аміак випарювали. Залишок розбавляли водою і суміш екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 436 (2,05 г, вихід 55%) у вигляді олії. m/z = 209 (M+1).

Сполука 437 Суміш сполуки 436 (2,8 г, 13,4 ммоль) і 10% паладію на вугіллі (100 мг) в EtOAc (35 мл) гідрували при атмосферному тиску протягом 2 годин при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 437 (2,81 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 211 (M+1).

Сполука 438 Розчин сполуки 437 (2,81 г, 13,38 ммоль), етиленгліколю (8,2 г, 132,1 ммоль) і моногідрату п-толуол сульфонової кислоти (300 мг, 1,57 ммоль) в бензолі (100 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали водою і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 438 (3,4 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 255 (M+1).

Сполука 439 До перемішуваної суміші сполуки 438 (3,4 г, 13,4 ммоль) і $MgSO_4$ (1 г, 8,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) додавали дихромат піридинію (10,5 г, 27,9 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі; фільтрували крізь шар силікагелю; і елюювали CH_2Cl_2. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 439 (3,4 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 253 (M+1).

Сполука 440 Сполуку 439 (3,1 г, 12,28 ммоль) розчиняли в EtOH (50 мл). Додавали 2-фторбензальдегід (1,7 г, 13,7 ммоль) і фторид калію на оксиді алюмінію (40 мас.%, 3,8 г, 26,16 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 440 (3,6 г, вихід 82%) у вигляді олії. m/z = 359 (M+1).

Сполука 441a Сполуку 440 (500 мг, 1,39 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідрохлорид 2-(фторметил)-4-карбоксимідаміду піридину (320 мг, 1,68 ммоль) і карбонат калію (425 мг, 3,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 4 днів; концентрували; змішували з водою (50 мл); нейтралізували водн. KH_2PO_4 (водн.) І екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (25 мл). Додавали діоксид марганцю (88%, 1 г, 10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 441a (275 мг, вихід 40%) у вигляді піни. m/z = 492 (M+1).

Сполука 442a Сполуку 441a (275 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 442a (250 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 448 (M+1).

Сполука 443a Сполуку 442a (0,25 г, 0,56 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1,1 г, 6,1 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль) додавали. Додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (120 мг, 1,73 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і суміш промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 443a (250 мг, вихід 94%) у вигляді піни. m/z = 473 (M+1).

Сполука 444a Сполуку 443a (250 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (365 мг, 2,65 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом

ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 444a (170 мг, вихід 68%) у вигляді піни. m/z = 473 (M+1).

T155 Сполуку 444a (170 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 години. Додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; охолоджували до кімнатної температури; і потім розподіляли між EtOAc і водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T155 (60 мг, 35% вихід) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (с, 1H), 8,77 (дд, J = 0,9, 5,2 Гц, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,31 (тд, J = 1,0, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 5,60 (д, J = 46,9 Гц, 2H), 2,85 (дд, J = 5,0, 8,8 Гц, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,58 (тт, J = 4,3, 13,2 Гц, 1H) 1,89 (м, 4H), 1,50 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,2 Гц, 3H); m/z = 471 (M+1).

Сполука 441b Сполуку 440 (400 мг, 1,11 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (300 мг, 1,44 ммоль) і карбонат калію (400 мг, 2,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 2 днів і концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл). Суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (25 мл). Додавали діоксид марганцю (88%, 1 г, 10 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 441b (350 мг, вихід 62%) у вигляді піни. m/z = 510 (M+1).

Сполука 442b Сполуку 441b (350 мг, 0,68 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 442b (310 г, вихід 97%) у вигляді піни. m/z = 466 (M+1).

Сполука 443b Сполуку 442b (0,31 г, 0,67 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1,28 г, 7,11 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,7 мл, 8,4 ммоль) додавали. Додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (150 мг, 2,16 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 443b (290 мг, вихід 88%) у вигляді піни. m/z = 491 (M+1).

Сполука 444b Сполуку 443b (290 мг, 0,59 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (410 мг, 2,95 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 444b (180 мг, вихід 62%) у вигляді піни. m/z = 491 (M+1).

T156 Сполуку 444b (180 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 години. Додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; охолоджували до кімнатної температури; змішували з водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T156 (90 мг, вихід 50%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,74 (ддд, J = 0,7, 1,5, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J = 0,6, 1,4, 8,5 Гц, 1H) 8,03 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,81 (м, 4H), 2,62 (тдд, J = 4,2, 8,7, 13,0 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,92 (м, 3H), 1,49 (м, 2H), 0,91 (т, J = 7,2 Гц, 3H); m/z = 489 (M+1).

Сполука 445 Сполуку 342 (1,1298 г, 1,99 ммоль) розчиняли в ТГФ (9,94 мл) і охолоджували

до 0 °C. Додавали трет бутоксид калію (0,669 г, 5,96 ммоль) в ТГФ (9,94 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при 0 °C. Потім додавали аллілбромід (0,52 мл, 6,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 2 годин при 0 °C. Реакційну суміш нейтралізували водн. насич. NH_4Cl і двічі екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–90% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 445 (0,7978 г, вихід 66%) у вигляді темно-помаранчевої в'язкої олії. m/z = 609,2 (M+1).

Сполука 446 Сполуку 445 (0,7978 г, 1,31 ммоль) розчиняли в EtOH (13,6 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (0,136 г, 1,96 ммоль) і водн. 1 N HCl (2,7 мл, 2,7 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували протягом 3,5 год при 55 °C; охолоджували; нейтралізували водн. насич. K_2CO_3; і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 446 (0,5582 г, вихід 82%) у вигляді червонувато-коричневої піни. m/z = 517,2 (M+1).

Сполука 447 Сполуку 446 (0,5582 г, 1,08 ммоль) розчиняли в сухому CH_2Cl_2 (5,25 мл) і продували аргоном протягом 7 хвилин. Додавали триізобутилалюміній (1M в гексанах, 5,52 мл, 5,52 ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 45 хвилин по краплях додавали дийодметан (0,33 мл, 4,11 ммоль) і реакційну посудину покривали алюмінієвою фольгою. Після реакції перемішували протягом 6 годин, водн. 8% NaOH (15 мл) додавали при 0 °C, і суміш перемішували протягом ще 45 хвилин. Неочищену суміш тричі екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з отриманням неочищеного продукту, що містить суміш сполук 446 та 447. Неочищений продукт і N-оксид 4-метилморфоліну (0,34 г, 2,90 ммоль) розчиняли в ацетоні (2,9 мл) і H_2O (0,97 мл). Розчин охолоджували до 0 °C і додавали тетроксид осмію (2,5 мас.% В трет бутанолі, 97 мкл, 0,008 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 16 годин і потім гасили додаванням водн. насич. Na_2SO_3. Суміш фільтрували й тверду речовину промивали ацетоном. Фільтрат екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–75% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 447 (36,4 мг, вихід 6%) у вигляді жовтої в'язкої олії. m/z = 531 (M+1).

Сполука 448 Сполуку 447 (36,4 мг, 0,069 ммоль) розчиняли в MeOH (0,695 мл). В атмосфері азоту додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,524 мл, 2,29 ммоль). Після перемішування при 55 °C протягом 2,5 год реакційну суміш нейтралізували водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали H_2O і сольовим розчином; сушили Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 448 (34,4 мг, вихід 95%) у вигляді жовтої твердої речовини.

T157 Сполуку 448 (34,4 мг, 0,065 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (0,72 мл) і розчин охолоджували до 0 °C в атмосфері азоту. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (10 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (0,28 мл) і суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали піридин (16 мкл, 0,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 55 °C протягом 2,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали H_2O, водн. насич. $NaHCO_3$, водн. насич. Na_2SO_3 і сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T157 (24,6 мг, вихід 72%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,58 (м, 6H), 1,25 (с, 3H), 0,87 (м, 2H), 0,49 (м, 2H); м/z = 529,2 (M+1).

Сполука 449a Сполуку 399 (180 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в EtOH (5,5 мл). Додавали 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (171 мг, 0,82 ммоль) і K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 40 годин і концентрували. Залишок розподілили між EtOAc (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (5,5 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 434 мг, 4,39 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 449a (143 мг, вихід 54%) у вигляді рожевої пінистої твердої речовини. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 450a До розчину сполуки 449a (141 мг, 0,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали перйодат Десса — Мартіна (187 мг, 0,44 ммоль) при кімнатній температурі. Після

перемішування реакції протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали водн. Додавали 10% Na_2SO_3 (15 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин і екстрагували MTBE (30 мл). Органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 450a (126 мг, вихід 89%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 478,2 (M+1).

Сполука 451a Сполуку 450a (124 мг, 0,26 ммоль) і 10% паладій на вугіллі (40 мг) в EtOAc (5 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш фільтрували крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 451a (114 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 452a До суміші сполуки 451a (62 мг, 0,13 ммоль) в етилформіаті (0,31 мл, 3,85 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,30 мл, 1,31 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і знову охолоджували до 0 °C. Водн. 6 N HCl (0,22 мл, 1,32 ммоль), EtOH (1,3 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (14 мг, 0,20 ммоль). Суміш перемішували при 55 °C (масляна баня) протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 60 годин. Після концентрування залишок розбавляли EtOAc і промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 452a (54 мг, вихід 83%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 505,2 (M+1).

Сполука 453a До суміші сполуки 452a (52 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 47 мкл, 0,21 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 55 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4 (15 мл) і суміш екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 453a (48 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 505,2 (M+1).

T158 До розчину сполуки 453a (48 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (14 мг, 0,049 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 год. додавали піридин (23 мкл, 0,29 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 1,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (25 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T158 (33 мг, вихід 69%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,70 (ддд, J = 8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J = 8,5, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тд, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,62 (ддд, J = 13,1, 4,8, 3,1 Гц, 1H), 2,51 (тд, J = 12,7, 2,5 Гц, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,25 (м, 1H) 0,95 (т, J = 7,2 Гц, 3H); m/z = 503,2 (M+1).

Сполука 449b Сполуку 399 (180 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в EtOH (5,5 мл). Додавали 5-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлорид (171 мг, 0,82 ммоль) і K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 40 годин і концентрували. Залишок розподілили між EtOAc (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (5,5 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 434 мг, 4,39 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 449b (96 мг, вихід 37%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 450b До розчину сполуки 449b (94 мг, 0,20 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавали перйодат Десса — Мартіна (125 мг, 0,29 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування реакції протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали водн. Додавали 10% Na_2SO_3 (15 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин і екстрагували MTBE (30 мл). Органічний екстракт промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (2 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 450b (78 мг, вихід 83%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 478,2 (M+1).

Сполука 451b Сполуку 450b (76 мг, 0,16 ммоль) і 10% паладій на вугіллі (25 мг) в EtOAc (5 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш фільтрували

крізь шар силікагелю і елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 451b (60 мг, вихід 79%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 480,2 (M+1).

Сполука 452b До суміші сполуки 451b (58 мг, 0,12 ммоль) в етилформіаті (0,29 мл, 3,60 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 0,28 мл, 1,22 ммоль) при 0 °C. Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали кількість етилформіату (0,29 мл, 3,60 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 1,5год. і знову охолоджували до 0 °C. Додавали водн. 6 N HCl (0,20 мл, 1,20 ммоль), EtOH (1,2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (13 мг, 0,19 ммоль). Суміш перемішували при 55 °C (масляна баня) протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 60 годин. Після концентрування залишок розбавляли EtOAc і промивали водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 452b (57 мг, вихід 93%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 505,2 (M+1).

Сполука 453b До суміші сполуки 452b (55 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали метоксид натрію (25 мас.% в MeOH, 50 мкл, 0,22 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 55 °C протягом 1 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Водн. 10% NaH_2PO_4 (15 мл) і суміш екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 453b (52 мг, вихід 95%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 505,2 (M+1).

T159 До розчину сполуки 453b (52 мг, 0,103 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (15 мг, 0,052 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 год. додавали піридин (25 мкл, 0,31 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 1,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (25 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T159 (31 мг, вихід 60%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (ддт, J = 8,8, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 8,97 (дд, J = 1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,29 (м, 2H), 7,86 (дд, J = 3,2, 4,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,32 (тт, J = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (ддд, J = 13,2, 4,9, 3,2 Гц, 1H), 2,50 (тд, J = 12,8, 2,5 Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,58 (с, 3H) 1,36 (м, 1H), 1,23 (м, 1H), 0,94 (т, J = 7,2 Гц, 3H); m/z = 503,2 (M+1).

Сполуки 454a і 455a Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (300 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (55 мг, 0,075 ммоль) і 3-ізопропілфенілборонову кислоту (225 мг, 1,37 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 10 хвилин, перемішували при 90 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 454a і 455a (270 мг, вихід 79%) у вигляді піни. m/z = 520 (454a, M+1) і 476 (455a, M+1).

Сполука 455a Суміш сполуки 454a і 455a (270 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 455a (250 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 476 (M+1).

Сполука 456a Сполуку 455a (0,25 г, 0,53 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1,1 г, 6,11 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль) додавали. Потім додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (120 мг, 1,72 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі. Після концентрації залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 456a (270 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 501 (M+1).

Сполука 457a Сполуку 456a (270 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (400 мг, 2,89 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель,

елюювання 0% до 35% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 457 a (190 мг, вихід 70%) у вигляді піни. m/z = 501 (M+1).

T160 Сполуку 457a (190 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи T160 (105 мг, вихід 55%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,78 (ддд, J = 8,6, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J = 8,5, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,37 (дтд, J = 6,3, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 3,03 (м, 3H), 2,64 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,32 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (ддд, J = 14,2, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 3H); m/z = 499 (M+1).

Сполуки 454b і 455b Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (350 мг, 0,80 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (345 мг, 2,50 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (75 мг, 0,10 ммоль) і 4-ізопропілфенілборонову кислоту (270 мг, 1,65 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 10 хвилин, перемішували при 90 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 454b і 455b (360 мг, вихід 86%) у вигляді піни. m/z = 520 (454b, M+1) і 476 (455b, M+1).

Сполука 455b Суміш сполуки 454b і 455b (360 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3 мл, 9 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 455b (330 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 476 (M+1).

Сполука 456b Сполуку 455b (0,33 г, 0,69 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1,3 г, 7,21 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,7 мл, 8,40 ммоль) додавали. Потім додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (120 мг, 1,73 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 456b (350 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 501 (M+1).

Сполука 457b Сполуку 456b (350 мг, 0,70 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (485 мг, 3,51 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 457b (195 мг, вихід 56%) у вигляді піни. m/z = 501 (M+1).

T161 Сполуку 457b (105 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (3 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T161 (50 мг, вихід 48%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,74 (ддд, J = 8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,99 (м, 1H), 2,64 (дк, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,31 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,30 (д, J = 6,9 Гц, 6H); m/z = 499 (M+1).

Сполуки 454c і 455c Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (300 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (290 мг, 2,10 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (55 мг, 0,075 ммоль) і 3-біфенілборонову кислоту (275 мг, 1,39 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 10 хвилин,

перемішували при 90 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 454c і 455c (280 мг, вихід 73%) у вигляді піни. m/z = 554 (454 c, M+1) і 510 (455 c, M+1).

Сполука 455c Суміш сполуки 454c і 455c (280 мг, 0,51 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 455c (265 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 510 (M+1).

Сполука 456c Сполуку 455c (250 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,55 мл, 6,60 ммоль) додавали. Потім додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (110 мг, 1,58 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 456c (250 мг, вихід 95%) у вигляді піни. m/z = 535 (M+1).

Сполука 457c Сполуку 456c (250 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (325 мг, 2,35 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 457c (195 мг, вихід 78%) у вигляді піни. m/z = 535 (M+1).

T162 Сполуку 457c (195 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T162 (100 мг, вихід 51%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,77 (ддд, J = 8,6, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J = 8,4, 1,4, 0,6 Гц, 1H) 8,06 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,78 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,62 (м, 5H), 7,47 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,65 (дк, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,33 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 533 (M+1).

Сполуки 454d і 455d Суміш сполуки 94 і сполуки 95 (350 мг, 0,80 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (6 мл). Додавали карбонат калію (345 мг, 2,50 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (75 мг, 0,10 ммоль) і 4-біфенілборонову кислоту (325 мг, 1,64 ммоль). Реакційну суміш продували азотом протягом 10 хвилин, перемішували при 90 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи суміш сполуки 454d і 455d (290 мг, вихід 65%) у вигляді піни. m/z = 554 (454d, M+1) і 510 (455d, M+1).

Сполука 455d Суміш сполуки 454d і 455d (290 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в ТГФ (6 мл) і водн. 3 N HCl (3 мл, 9,0 ммоль) додавали. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували водн. насич. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 455d (275 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 510 (M+1).

Сполука 456d Сполуку 455d (275 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,3 ммоль). Додавали метоксид натрію (30 мас.% в метанолі, 1,1 г, 6,11 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. 12 N HCl (0,6 мл, 7,2 ммоль) додавали. Потім додавали EtOH (10 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (120 мг, 1,73 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 456d (260 мг, вихід 90%) у вигляді піни. m/z = 535 (M+1).

Сполука 457d Сполуку 456d (260 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали карбонат калію (350 мг, 2,53 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням водн. насич. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 457d (200 мг, вихід 77%) у вигляді піни. m/z = 535 (M+1).

T163 Сполуку 457d (200 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і додавали піридин (3 мл, 37,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T163 (125 мг, вихід 63%) у вигляді піни. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,76 (ддд, J = 8,5, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J = 8,5, 1,4, 0,6 Гц, 1H) 8,05 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,76 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,65 (дт, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,34 (тд, J = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,36 (д J = 6,7 Гц, 3H); m/z = 533 (M+1).

Сполука 460 Сполуку 460 було синтезовано зі сполуки 458 з використанням описаної процедури (Bradshaw, et al., 2009). У круглодонную колбу на 50 мл, забезпечену магнітною мішалкою, завантажували сполуку 458 (7,50 г, 29,96 ммоль), каталізатор 459 (802 мг, 1,50 ммоль) і бензойну кислоту (36 мг, 0,29 ммоль). Колбу закривали й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Темно-коричневу суміш очищали флеш-хроматографією (силікагель 60, елюювання 30% EtOAc в гексанах), і отриманий продукт перекристалізували з гексанів, отримуючи сполуку 460 (3,97 г, вихід 57%, 99% її) у вигляді сіруватого-білої твердої речовини. m/z = 233 (M+1).

Сполука 461 До розчину сполуки 460 (3,87 г, 16,65 ммоль) в EtOH (80 мл) при 0 °C в атмосфері азоту при інтенсивному перемішуванні додавали боргідрид натрію (189 мг, 5,00 ммоль) порціями протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і гасили шляхом додавання по краплях крижаної оцтової кислоти (1,94 мл, 33,92 ммоль). Крижану баню прибирали, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і розчинник видаляли in vacuo. Залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу обережно промивали водн. насич. $NaHCO_3$ і сольовим розчином; сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 461 (4,00 г, кількісний вихід) у вигляді олії. m/z = 235 (M+1).

Сполука 462 Рідкий аміак (20 мл) конденсували в круглодонній колбі об'ємом 100 мл при -78 °C. Літієвий дріт (300 мг, 43,22 ммоль) додавали порціями при перемішуванні й весь метал розчиняли протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин сполуки 461 (3,90 г, 16,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) і трет-бутанол (1,23 г, 16,59 ммоль). Через п'ять хвилин після завершення додавання реакційна суміш набула зеленого кольору, і для збереження синього кольору додали ще літієвий дріт (143 мг, 20,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв і гасили порційним додаванням хлориду амонію (658 мг, 12,30 ммоль). Аміаку давали випаруватися і залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічний екстракт відокремлювали, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 30–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 462 (2,27 г, вихід 58%) у вигляді прозорої олії. m/z = 237 (M+1).

Сполука 463 Суміш сполуки 462 (333 мг, 1,41 ммоль) і 10% паладію на вугіллі (25 мг) в EtOAc (10 мл) гідрували в атмосфері водню (1 атм) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 463 (308 мг, вихід 92%) у вигляді прозорої в'язкої олії, яку використовували без подальшого очищення. m/z = 239 (M+1).

Сполука 464 Розчин сполуки 463 (308 мг, 1,29 ммоль), етиленгліколю (0,72 мл, 12,90 ммоль) і моногідрату п- толуолсульфонової кислоти (25 мг, 0,13 ммоль) в бензолі (15 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 2 г. Суміш охолоджували й концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. насич. $NaHCO_3$, водн. насич. KH_2PO_4 і сольовим розчином. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 464 (364 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтої олії, яку використовували без додаткового очищення. m/z = 283 (M+1).

Сполука 465 Розчин сполуки 464 (367 мг, 1,29 ммоль) в дихлорметані (15 мл) в атмосфері азоту обробляли сульфатом магнію (155 мг, 1,29 ммоль) і дихроматом піридинію (727 мг, 1,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин і концентрували. Залишок розчиняли в діетиловому етері і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 465 (327 мг, вихід 90%) у вигляді жовтої в'язкої олії, яку використовували без подальшого очищення. m/z = 281 (M+1).

Сполука 466 Розчин сполуки 465 (165 мг, 0,588 ммоль) в ізопропанолі (10 мл) обробляли 2-фторбензальдегідом (0,19 мл, 1,80 ммоль) і фторидом калію на оксиді алюмінію (40 мас.%, 171 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин; фільтрували крізь шар сульфату магнію; і елюювали CH_2Cl_2. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–3% EtOAc в CH_2Cl_2), отримуючи сполуку 466 (137 мг, вихід 60%) у вигляді прозорої олії. m/z = 387 (M+1).

Сполука 467 Розчин сполуки 466 (134 мг, 0,346 ммоль), 4-хінолінкарбоксимідаміду гідрохлориду (108 мг, 0,520 ммоль) і карбонату калію (143 мг, 1,03 ммоль) в EtOH (10 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 5 днів. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений дигідропіримідин розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) обробляли оксидом марганцю (IV) (88%, 266 мг, 2,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 467 (131 мг, вихід 70%) у вигляді прозорого скла. m/z = 538 (M+1).

Сполука 468 Розчин сполуки 467 (130 мг, 0,241 ммоль) в ТГФ (10 мл) обробляли водн. 3 N HCl (0,80 мл, 2,40 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, нагрівали при 50 °C протягом 2 годин; і концентрували. Залишок охолоджували до 0 °C і обережно обробляли водн. насич. $NaHCO_3$ до нейтралізації. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 468 (104 мг, вихід 87%) у вигляді прозорого скла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 494 (M+1).

Сполука 469 Суміш сполуки 468 (104 мг, 0,210 ммоль) в етилформіаті 5,0 мл, 62,16 ммоль) по краплям обробляли метоксидом натрію (5,4 M розчин в MeOH, 0,39 мл, 2,10 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин; охолоджували до 0 °C; і обробляли водн. 6 N HCl (0,39 мл, 2,34 ммоль) додавали. Послідовно додавали EtOH (15 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (22 мг, 0,317 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 5 год. і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. $NaHCO_3$. Органічний екстракт відокремлювали, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 469 (104 мг, вихід 95%) у вигляді помаранчового скла, яке використовували без подальшого очищення. m/z = 519 (M+1).

Сполука 470 Суміш сполуки 469 (100 мг, 0,193 ммоль) і карбонату калію (53 мг, 0,383 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 470 (51 мг, вихід 51%) у вигляді брудно-білого порошку. m/z = 519 (M+1).

T164 Розчин сполуки 470 (50 мг, 0,096 ммоль) в безводному ДМФ (3,0 мл) обробляли по краплях розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (15 мг, 0,052 ммоль) в безводному ДМФ (1,0 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Після перемішування суміші при 0 °C протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,077 мл, 0,95 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водн. насич. KH_2PO_4. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T164 (30 мг, вихід 60%), отримуючи жовте скло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,73 (ддд, J = 8,6, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J = 8,4, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,33 (тд, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H),

7,23 (м, 1H), 2,78 (м, 5H), 1,97 (м, 4H), 1,44 (м, 2H), 1,32 (м, 1H) 0,88 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,84 (д, J = 6,2 Гц, 3H); m/z = 517 (M+1).

Сполука 471 Розчин сполуки 466 (401 мг, 1,04 ммоль), гідрохлориду (2-фторметил)-ізонікотинамідіну (293 мг, 1,54 ммоль) і карбонату калію (427 мг, 3,09 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали з зворотним холодильником протягом 4 днів. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між EtOAc і насич. водн. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали насич. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Неочищений дигідропіримідин розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) обробляли оксидом марганцю (IV) (88%, 793 мг, 8,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реагент фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 471 (99 мг, вихід 18%) у вигляді прозорого скла. m/z = 520 (M+1).

Сполука 472 Розчин сполуки 471 (168 мг, 0,323 ммоль) в ТГФ (20 мл) обробляли 3,0 N водн. HCl (1,08 мл, 3,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години з подальшим нагріванням при 50ºC протягом 3 годин; а потім концентрували. Залишок охолоджували до 0 ºC і обережно обробляли насич. водн. $NaHCO_3$ до нейтралізації. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою і насич. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 472 (162 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтого скла. m/z = 476 (M+1).

Сполука 473 Суміш сполуки 472 (160 мг, 0,336 ммоль) в етилформіаті (7,0 мл, 87,03 ммоль) при 0 °C по краплях обробляли розчином метоксид натрію (5,4 M в метанолі, 0,62 мл, 3,35 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і охолоджували до 0 °C. Суміш обробляли 6,0 N водн. HCl (0,63 мл, 3,78 ммоль) для доведення до pH ~ 2. Послідовно додавали EtOH (20 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (35 мг, 0,504 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 ºC протягом 4 год. і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і насич. водн. $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 473 (154 мг, вихід 92%) у вигляді оранжевого скла. m/z = 501 (M+1).

Сполука 474 Суміш сполуки 473 (154 мг, 0,307 ммоль) і карбонату калію (85 мг, 0,614 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і насич. водн. KH_2PO_4. Органічну фазу промивали насич. водн. NaCl; сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 474 (58 мг, вихід 38%) у вигляді жовтого скла. m/z = 501 (M+1).

T165 Розчин сполуки 474 (58 мг, 0,115 ммоль) в безводному ДМФ (3,0 мл) охолоджували до 0ºC в атмосфері азоту. Розчин обробляли по краплях розчином 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (18 мг, 0,063 ммоль) в безводному ДМФ (1,0 мл). Після перемішування при 0 ºC протягом 30 хвилин додавали безводний піридин (0,093 мл, 1,15 ммоль). Холодну баню прибирали, і реакційну суміш нагрівали при 60 ºC протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насич. водн. KH_2PO_4. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насич. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T165 (24 мг, вихід 42%) у вигляді жовтого скла. м/z = 499 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 8,78 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 1,3, 5,0 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 5,61 (д, J = 46,8 Гц, 2H), 2,74 (м, 5H), 2,01 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,34 (м, 3H), 0,84 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,78 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

Сполука 475 До розчину сполуки 342 (300 мг, 0,527 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл) при 0ºC в атмосфері азоту по краплях додавали розчин трет-бутоксиду калію (177 мг, 1,58 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при 0 ºC протягом 15 хвилин і по краплях додавали 3-хлор-2-метилпропіл (0,52 мл, 5,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 ºC протягом додаткових 2 годин, а потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію гасили насич. водн. NH_4Cl і суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 475 (140 мг, вихід 43%) у вигляді жовтого скла. m/z = 623 (M+1).

Сполука 476 Розчин сполуки 475 (284 мг, 0,456 ммоль) в EtOH (8 мл) обробляли 1,0 N водн. HCl (0,912 мл, 0,912 ммоль) і гідрохлоридом гідроксиламіну (48 мг, 0,691 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляли in vacuo і залишок розподіляли між EtOAc і 10% водн. NH_4 OH. Органічну

фазу промивали насич. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 476 (192 мг, вихід 79%) у вигляді жовтого скла. m/z = 531 (M+1).

Сполука 477 Суміш сполуки 476 (192 мг, 0,361 ммоль) і карбонату калію (100 мг, 0,723 ммоль) в MeOH (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 26 годин. Реакційну суміш концентрували й залишок розподіляли між водою і діетиловим етером. Водну фазу охолоджували на бані з крижаною водою і нейтралізували насич. водн. KH_2PO_4. Залишок екстрагували EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насич. водн. NaCl; сушили над Na_2SO_4; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 477 (101 мг, вихід 53%) у вигляді білого скла. m/z = 531 (M+1).

T166 Розчин сполуки 477 (100 мг, 0,188 ммоль) в безводному толуолі (10 мл) обробляли DDQ (55 мг, 0,242 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 годин і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T166 (53 мг, вихід 53%) у вигляді скла. m/z = 529 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,71 (ддд, J = 0,7, 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,22 (тд, J = 0,9, 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 1,4, 6,9, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J = 1,3, 6,9, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 2,89 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,58 (дд, J = 2,2, 12,0 Гц, 1H), 2,40 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Сполука 478 Сполуку 440 (2,56 г, 7,14 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали 2-циклопропілізонікотинімідаміду гідрохлорид (1,6 г, 8,09 ммоль) і карбонат калію (2,5 г, 18,09 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 5 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл) і нейтралізували водн. KH_2PO_4. Суміш екстрагували $CHCl_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Необроблений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (200 мл) і додавали оксид марганцю (IV) (88%, 3,5 г, 35,43 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 478 (1,48 г, 41% вихід) у вигляді піни. m/z = 500 (M+1).

Сполука 479 Сполуку 478 (1,48 г, 2,96 ммоль) розчиняли в ТГФ (30 мл) і додавали 3 N водн. HCl (10 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували 10% водн. NH_4OH і екстрагували $CHCl_3$. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 479 (1,36 г, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 456 (M+1).

Сполука 480 Сполуку 479 (275 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,33 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1,2 г, 6,66 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обробляли 12 N водн. HCl (0,6 мл, 7,20 ммоль), EtOH (10 мл) і гідрохлоридом гідроксиламіну (120 мг, 1,7 ммоль) послідовно. Суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі, після чого концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 480 (260 мг, вихід 90%) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

Сполука 481 Сполуку 480 (260 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали K_2CO_3 (380 мг, 2,75 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 481 (165 мг, вихід 63%) у вигляді піни. m/z = 481 (M+1).

T167 Сполуку 481 (165 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (55 мг, 0,19 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 години. Додавали піридин (3 мл, 37,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год. і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляли між водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T167 (60 мг, вихід 37%) у вигляді жовтої піни. m/z = 479 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 8,61 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (ддт, J = 1,9, 5,2, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 5,0, 8,8 Гц, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,57 (тт, J = 4,2, 13,3 Гц, 1H), 2,21 (тт, J

= 4,8, 8,1 Гц, 1H), 1,89 (м, 5H), 1,49 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Сполука 482 Сполуку 479 (1,35 г, 2,97 ммоль) розчиняли в етилформіаті (20 мл, 248,65 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 5,3 г, 29,43 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 482 (1,43 г, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 484 (M+1).

Сполука 483 До суміші сполуки 482 (1 г, 2,07 ммоль) і молекулярних сит 3Å (500 мг) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавали N-метиланілін (0,66 г, 6,16 ммоль) і моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (38 мг, 0,20 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 днів реакційну суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 483 (0,93 г, вихід 78%) у вигляді піни. m/z = 573 (M+1).

Сполука 484 Сполуку 483 (780 мг, 1,36 ммоль) розчиняли в ТГФ (15 мл) при 0 °C. Додавали диізопропіламід літію (1,5 M в циклогексані, 1,1мл, 1,65 ммоль). Після перемішування суміші протягом 1 години по краплях додавали алілбромід (500 мг, 4,13 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткових 3 г., Нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання від 0% до 50% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 484 (230 мг, вихід 28%) у вигляді піни. m/z = 613 (M+1).

Сполука 485 Сполуку 484 (290 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (70 мг, 1,01 ммоль) і 1 N водн. HCl (1 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 16 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 485 (110 мг, вихід 45%) у вигляді піни. m/z = 521 (M+1).

Сполука 486 Сполуку 485 (110 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали K_2CO_3 (150 мг, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 486 (110 мг, кількісний вихід). m/z = 521 (M+1).

Сполука 487 Сполуку 486 (110 мг, 0,21 ммоль) гідрували при атмосферному тиску в EtOAc (10 мл) над 10% паладієм на вугіллі (35 мг) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 487 (110 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 523 (M+1).

Т168 Сполуку 487 (110 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год., після чого додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин, після чого концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т168 (55 мг, вихід 50%) у вигляді світло-жовтої піни. м/z = 521 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 8,61 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,18 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,70 (ддд, J = 3,3, 5,1, 13,0 Гц, 1H), 2,40 (дт, J = 3,5, 12,9 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J = 4,8, 8,3, 13,1 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,88 (м, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,19 (м, 9H), 0,91 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Сполука 488 До розчину сполуки 483 (300 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C додавали диізопропіламід літію (1,5 M в циклогексані, 0,42 мл, 0,63 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години і потім по краплях додавали йодметан (250 мг, 1,76 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткових 3 г., Нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання від 0% до 50% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки 488 (280 мг, вихід 91%) у вигляді піни. m/z = 587 (M+1).

Сполука 489 Сполуку 488 (280 мг, 0,48 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (70 мг, 1,01 ммоль) і 1 N водн. HCl (1 мл, 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 16 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0-50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 489 (180 мг, вихід 76%) у вигляді піни. m/z = 495 (M+1).

Сполука 490 Сполуку 489 (180 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали K_2CO_3 (250 мг, 1,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 490 (175 мг, вихід 97%). m/z = 495 (M+1).

T169 Сполуку 490 (175 мг, 0,35 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (56 мг, 0,196 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год., після чого додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи T169 (140 мг, вихід 80%) у вигляді світло-жовтої піни. m/z = 493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 8,61 (дд, J = 0,7, 5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,6 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,72 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,09 (тдд, J = 3,5, 7,3, 14,1 Гц, 1H), 1,90 (м, 3H), 1,47 (м, 2H), 1,30 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (м, 4H), 0,87 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Сполуку 491 синтезували з використанням тієї ж процедури, яка описана для синтезу його енантіомера (WO 2012 / 083306A2).

Сполука 492 Сполуку 491 (1 г, 4,46 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали 2-фторбензальдегід (0,61 г, 4,92 ммоль) і KF/Al_2O_3 (40 мас.%, 1 г, 6,89 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі; розбавляли CH_2Cl_2; і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок змішували з гексаном. Осаджений продукт збирали фільтруванням і сушили в вакуумі, отримуючи сполуку 492 (1,4 г, вихід 95%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 331 (M+1).

Сполука 493a Сполуку 492 (430 мг, 1,30 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали хіноліновий-4-карбоксимідамідну сіль HCl (310 мг, 1,49 ммоль) і карбонат калію (400 мг, 2,89 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 2 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 1,2 г, 12,15 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 493a (290 мг, вихід 46%) у вигляді піни. m/z = 482 (M+1).

Сполука 494a Сполуку 493a (290 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували насич. водн. $NaHCO_3$, і суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 494a у вигляді (250 мг, вихід 95%) піни. m/z = 438 (M+1).

Сполука 495a Сполуку 494a (240 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в етилформіаті (5 мл, 62,16 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі; нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 495a (250 мг, вихід 98%) у вигляді піни. m/z = 466 (M+1).

Сполука 496a Сполуку 495a (250 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в EtOH. Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль) і 12 N водн. HCl (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 ºC, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 496a (250 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 463 (M+1).

Сполука 497a Сполуку 496a (250 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в MeOH. Додавали K_2CO_3 (0,4 г, 2,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 497a (210 мг, вихід 84%) у вигляді піни. m/z = 463 (M+1).

T170 Сполуку 497a (210 мг, 0,45 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (75 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год., після чого додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль).

Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; охолоджували до кімнатної температури; і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки T170 (150 мг, вихід 72%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 461 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,78 (ддд, J = 0,6, 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,07 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,65 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дддд, J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,36 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,10 (ддд, J = 3,5, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,53 (дт, J = 6,3, 12,8 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Сполука 493b Сполуку 492 (500 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 2-(фторметил)ізонікотинімідамідну сіль HCl (435 мг, 2,29 ммоль) і карбонат калію (550 мг, 3,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 4 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 493b (260 мг, 37% вихід) у вигляді піни. m/z = 464 (M+1).

Сполука 494b Сполуку 493b (260 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл). Додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували насич. водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 494b (240 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 420 (M+1).

Сполука 495b Сполуку 494b (240 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в етилформіаті (5 мл, 62,16 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1 г, 5,55 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі; нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 495b у вигляді (250 мг, кількісний вихід) піни. m/z = 448 (M+1).

Сполука 496b Сполуку 495b (250 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль) і 12 N водн. HCl (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 °C, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 496b (230 мг, вихід 92%) у вигляді піни. m/z = 445 (M+1).

Сполука 497b Сполуку 496b (230 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали K_2CO_3 (0,4 г, 2,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 497b (200 мг, вихід 87%) у вигляді піни. m/z = 445 (M+1).

T171 Сполуку 497b (190 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (68 мг, 0,24 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 години. Додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; після чого розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи T171 (103 мг, вихід 54%) у вигляді білої піни. m/z = 443 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,37 (тд, J = 1,0, 5,2 Гц, 1H), 7,84 (дт, J = 1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,57 (дддд, J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,5 Гц, 1H), 7,39 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 5,62 (д, J = 46,8 Гц, 2H), 3,04 (ддд, J = 3,6, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,45 (дт, J = 6,3, 12,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Сполука 493c Сполуку 492 (500 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 2-метил-8-фторхінолін-4-карбоксимідамідну сіль HCl (550 мг, 2,29 ммоль) і карбонат калію (550 мг, 3,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 5 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого

фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 493c (560 мг, вихід 72%) у вигляді піни. m/z = 514 (M+1).

Сполука 494c Сполуку 493c (0,56 г, 1,09 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували насиченим водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 494c (515 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 470 (M+1).

Сполука 495c Сполуку 494c (515 мг, 1,09 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,32 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 2 г, 11,11 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі; нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 495c (545 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 498 (M+1).

Сполука 496c Сполуку 495c (545 мг, 1,09 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (0,16 г, 2,30 ммоль) і 12 N водн. HCl (3 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 °C, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 496c (0,53 г, вихід 98%) у вигляді піни. m/z = 495 (M+1).

Сполука 497c Сполуку 496c (530 мг, 1,07 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл). Додавали K_2CO_3 (0,75 г, 5,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі; нейтралізували додаванням насиченого KH_2PO_4; і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 497c (360 мг, вихід 68%) у вигляді піни. m/z = 495 (M+1).

T172 Сполуку 497c (350 мг, 0,71 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (112 мг, 0,39 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °C протягом 2 год. Додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; після чого розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50 % EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки T172 (170 мг, вихід 49%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 493 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 8,49 (тд, J = 1,2, 8,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (дт, J = 1,8, 7,6 Гц, 1H), 7,57 (дддд, J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,37 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,09 (ддд, J = 3,5, 12,2, 15,7 Гц, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,53 (дт, J = 6,5, 12,8 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Сполука 493d Сполуку 492 (500 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 5-хінолінкарбоксимідамідну сіль HCl (400 мг, 1,93 ммоль) і карбонат калію (550 мг, 3,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 5 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 1,5 г, 15 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 493d (500 мг, вихід 69%) у вигляді піни. m/z = 482 (M+1).

Сполука 494d Сполуку 493d (500 мг, 1,04 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували насич. водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 494d (455 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 438 (M+1).

Сполука 495d Сполуку 494d (455 мг, 1,04 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,33 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1,9 г, 10,55 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі; нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 495d (480 мг, вихід 99%) у вигляді піни. m/z = 466 (M+1).

Сполука 496d Сполуку 495d (480 мг, 1,03 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (145 мг, 2,09 ммоль) і 12 N водн. HCl (3 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 °C, охолоджували до кімнатної температури і

концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 496d (0,47 г, вихід 98%) у вигляді піни. m/z = 463 (M+1).

Сполука 497d Сполуку 496d (470 мг, 1,02 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл). Додавали K_2CO_3 (700 мг, 5,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 497d (300 мг, вихід 64%) у вигляді піни. m/z = 463 (M+1).

T173 Сполуку 497d (300 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (105 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °C протягом 2 год. Додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; після чого розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T173 (225 мг, вихід 75%) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 461 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,98 (дд, J = 1,7, 4,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (дд, J = 1,2, 7,3 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 1,1, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (дт, J = 1,8, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 4,2, 8,8 Гц, 1H), 7,36 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 3,08 (ддд, J = 3,4, 12,2, 15,6 Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,52 (дт, J = 6,5, 12,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Сполука 493e Сполуку 492 (500 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 2-(циклопропіл)ізонікотинімідамідну сіль HCl (380 мг, 1,92 ммоль) і карбонат калію (550 мг, 3,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 5 днів, після чого концентрували. Залишок змішували з водою (50 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали оксид марганцю (IV) (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 493e (370 мг, вихід 52%) у вигляді піни. m/z = 472 (M+1).

Сполука 494e Сполуку 493e (370 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок нейтралізували насич. водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали водою; сушили $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 494e (340 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 428 (M+1).

Сполука 495e Сполуку 494e (340 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,33 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1,5 г, 8,33 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі; нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 495e (355 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 456 (M+1).

Сполука 496e Сполуку 495e (355 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (120 мг, 1,73 ммоль) і 12 N водн. HCl (3 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 ºC, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 496e (350 мг, вихід 99%) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

Сполука 497e Сполуку 496e (350 мг, 0,77 ммоль) розчиняли в MeOH (15 мл). Додавали K_2CO_3 (600 мг, 4,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, нейтралізували додаванням насич. водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 497e (320 мг, вихід 91%) у вигляді піни. m/z = 453 (M+1).

T174 Сполуку 497e (320 мг, 0,71 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (115 мг, 0,40 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °C протягом 2 годин додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 4 годин; після чого розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували.

Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки T174 (140 мг, вихід 44%) у вигляді світло-жовтої піни. m/z = 451 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (м, 2H), 8,25 (м, 1H), 8,13 (дд, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,84 (дт, J = 1,9, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,38 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,03 (ддд, J = 3,6, 12,2, 15,8 Гц, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,45 (дт, J = 6,3, 12,7 Гц, 1H), 2,21 (тт, J = 4,9, 8,1 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H) 1,10 (м, 4H).

Сполука 498 Суміш сполуки 3 (1,00 г, 5,20 ммоль) і 5% Pd/C (100 мг) в 95% водн. EtOH гідрували (водневий балон) при кімнатній температурі протягом 3–4 годин. Вихідний матеріал був повністю витрачений. Суміш фільтрували крізь шар Celite®, і шар Celite® елюювали EtOAc. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 498 (521 мг, вихід 52%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 195,1 (M+1).

Сполука 499 До суміші сполуки 498 (3,00 г, 15,44 ммоль) і етиленгліколю (2,22 г, 35,77 ммоль) 2-етил-2-метил-1,3-діоксолану (15 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (505 мг, 2,66 ммоль) при 15 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 2 годин, після чого концентрували. Залишок розбавляли EtOAc (300 мл) і промивали 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% EtOAc в петролейному етері), отримуючи сполуку 499 (3,20 г, 13,43 ммоль, вихід 87%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 239,1 (M+1).

Сполука 500 Сполуку 499 (2 г, 8,39 ммоль) розчиняли в EtOH (35 мл). Додавали 2-фторбензальдегід (1,2 г, 9,67 ммоль) і KF/Al_2O_3 (40 мас.%, 2 г, 13,77 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі; розбавляли CH_2Cl_2; і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок змішували з гексаном. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням і сушили in vacuo, отримуючи сполуку 500 (2,75 г, вихід 95%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 345 (M+1).

Сполука 501 Сполуку 500 (0,6 г, 1,74 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Додавали 4 хінолінкарбоксиміду гідрохлорид (455 мг, 2,2 ммоль) і карбонат калію (0,6 г, 4,34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 3 днів і концентрували. Реакційну суміш змішували з водою (20 мл), нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (25 мл). Додавали MnO_2 (88%, 1,5 г, 15,18 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 501 (0,45 г, вихід 52%) у вигляді піни. m/z = 496 (M+1).

Сполука 502 Сполуку 501 (0,45 г, 0,91 ммоль) розчиняли в ТГФ (55 мл). Додавали 3 N водн. HCl (3 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й концентрували. Залишок нейтралізували насич. водн. $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 502 (0,41 г, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 452 (M+1).

Сполука 503 Сполуку 502 (0,41 г, 0,91 ммоль) розчиняли в етилформіаті (10 мл, 124,32 ммоль). Додавали розчин метоксид натрію (30 мас.% у MeOH, 1,8 г, 10,00 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш нейтралізували водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 503 (435 мг, кількісний вихід) у вигляді піни. m/z = 480 (M+1).

Сполука 504 Сполуку 503 (435 мг, 0,91 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл). Додавали гідроксиламіну гідрохлорид (0,15 г, 2,16 ммоль) і 12 N водн. HCl (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55 ºC. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водн. $NaHCO_3$. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 504 (0,3 г, вихід 69%) у вигляді піни. m/z = 477 (M+1).

Сполуки 505 і 506 Сполуку 504 (0,71 г, 1,49 ммоль) розчиняли в MeOH (15 мл). Додавали K_2CO_3 (1,03 г, 7,45 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію нейтралізували додаванням насиченого розчину водн. KH_2PO_4 і екстрагували EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 505 (0,43 г, вихід 61%) і сполуку 506 (0,1 г, вихід 14%) у вигляді пінистих твердих речовин. m/z = 477 (M+1).

T175 Сполуку 505 (0,43 г, 0,90 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (4 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (145 мг, 0,51 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну

суміш перемішували при 0 °С протягом 2 години. Потім додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль) і суміш перемішували при 60 °С протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки T175 (195 мг, вихід 45%) у вигляді жовтої піни. m/z = 475 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (д, J = 4,5, 1H), 8,67 (дд, J = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,98 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J = 1,4, 6,8, 8,7 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 2,87 (ддд, J = 6,1, 12,3, 18,4 Гц, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,58 (кд, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 2,29 (тд, J = 3,4, 12,9 Гц, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

T176 Сполуку 506 (0,1 г, 0,21 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (35 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., після чого додавали піридин (1 мл, 12,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 4 годин; охолоджували до кімнатної температури; і розділяли між водн. $NaHCO_3$ і EtOAc. Органічний розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–35% EtOAc в гексанах) з отриманням сполуки T176 у вигляді (17 мг, 17% вихід) у вигляді брудно-білої піни. m/z = 475 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,75 (ддд, J = 0,6, 1,5, 8,6 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,03 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,64 (ддд, J = 1,3, 6,8, 8,3 Гц, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,69 (ддд, J = 2,4, 4,3, 17,5 Гц, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,26 (м, 1H).

Сполука 507 Суміш сполуки 380 (1,78 г, 3,74 ммоль) і оксиду марганцю (IV) (88%, 3,7 г, 37,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 16 год. Суміш фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 507 (1,13 г, вихід 63%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 474 (M+1).

Сполука 508 Розчин сполуки 507 (1,13 г, 2,39 ммоль) і метил(трифенілфосфоранілідén)ацетату (1,20 г, 3,48 ммоль) в бензолі (25 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах) отримуючи сполуку 508 (1,26 г, вихід 99%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 530 (M+1).

Сполука 509 Суміш сполуки 508 (1,26 г, 2,38 ммоль) і 10% паладію на вугіллі (0,13 г) в EtOAc (50 мл) гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 509 (1,17 г, вихід 93%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 532 (M+1).

Сполука 510 Розчин сполуки 509 (1,17 г, 2,20 ммоль) і 3 N водн. HCl (7,3 мл, 21,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували. Залишок охолоджували й доводили до pH ~ 6 додаванням насич. водн. $NaHCO_3$ (30 мл) і насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) послідовно. Суміш екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 510 (1,09 г) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. Сполука 510 являє собою суміш карбонової кислоти (R = H) та метилового естеру (R = Me) у співвідношенні 93/7. m/z = 474 (R = H, M+1) і 488 (R = Me, M+1).

Сполука 511 Розчин сполуки 510 (1,09 г, ≤ 2,20 ммоль) в етилформіаті (20 мл, 248,65 ммоль) обробляли і етоксид натрію (21 мас.% у EtOH, 4,1 мл, 10,98 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі й потім концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і насич. водн. розчином KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 511 (1,06 г, вихід 96% від 509) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. m/z = 502 (M+1).

Сполука 512 Розчин сполуки 511 (1,06 г, 2,11 ммоль), оцтової кислоти (1,26 мл, 22,01 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (0,23 г, 3,31 ммоль) в EtOH (25 мл) перемішували при 60 °С протягом 2 год., потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між насич. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 512 (1,08 г, вихід 97%) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 527 (M+1).

Сполука 513 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері N_2 розчину хлориду амонію (53 мг, 0,99 ммоль) в толуолі (2 мл) по краплях додавали триметилалюміній (1,0 М в гептані, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Після додавання крижану баню прибирали й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім по краплях додавали розчин сполуки 512 (0,17 г, 0,32 ммоль) в толуолі (2 мл). Суміш перемішували протягом 72 годин; охолоджували; і гасили додаванням по краплях MeOH (20 мл). Суміш концентрували й залишок розподіляли між насич. водн. сіллю Рошелля (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 513 (86 мг, вихід 54%) у вигляді жовтої олії. m/z = 498 (M+1).

Сполука 514 Суміш сполуки 513 (0,31 г, 0,62 ммоль) і карбонату калію (0,43 г, 3,11 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 514 (0,22 г, вихід 71%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 498 (M+1).

T177 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері N_2 розчину сполуки 514 (0,19 г, 0,38 ммоль) в дегазованому ДМФ (4 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (54 мг, 0,19 ммоль) в дегазованому ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додавали піридин (0,31 мл, 3,83 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., після чого концентрували. Залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 10% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку T177 (83 мг, вихід 44%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 496 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,69 (дд, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,25 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 6,39 (розш. с., 1H), 5,37 (розш. с., 1H), 3,28 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,81 (м, 4H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,7 Гц, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Сполука 515 Розчин сполуки 381 (1,28 г, імовірно 2,31 ммоль) в CH_3CN(10 мл) обробляли 18-Краун-6 (0,90 г, 3,41 ммоль), а потім ціанідом калію (0,19 г , 2,92 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °C в атмосфері N_2 протягом ночі; охолоджували; і потім розподіляли між 1 N водн. NaOH (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 515 (0,92 г, вихід 82%) у вигляді оранжево-жовтої твердої речовини. m/z = 485 (M+1).

Сполука 516 Суспензію сполуки 515 (0,92 г, 1,90 ммоль) в аміаку (7 N В MeOH, 50 мл) обробляли нікелем Ренея W2 [1,5 г, промивання MeOH (50 мл)]. Суміш гідрували (тиск в балоні) при кімнатній температурі протягом 16 годин і фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи сполуку 516 (0,82 г, вихід 88%) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 489 (M+1).

Сполука 517 Суспензію сполуки 516 (0,82 г, 1,68 ммоль) і ацетату натрію (1,38 г, 16,82 ммоль) в оцтовому ангідриді (10 мл, 105,78 ммоль) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі, а потім концентрували. Залишок обережно розподіляли між насич. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 2,5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 517 (0,89 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 531 (M+1).

Сполука 518 Розчин сполуки 517 (0,89 г, 1,68 ммоль) і 3 N водн. HCl (6 мл, 18 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували, охолоджували, обережно підлужували насич. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 518 (0,68 г, вихід 83%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 487 (M+1).

Сполука 519 У флаконі, що герметизується, розчин сполуки 518 (0,68 г, 1,40 ммоль) в диметилацеталі N, N-диметилформаміду (10 мл, 75,28 ммоль) продували N_2. Флакон герметично закривали. Суміш нагрівали до 100 °C протягом 4 днів; охолоджували; і концентрували, отримуючи сполуку 519 (0,96 г) у вигляді коричневої пінистої твердої речовини.

m/z = 542 (M+1).

Сполука 520 Розчин сполуки 519 (0,96 г, ≤ 1,40 ммоль), оцтової кислоти (0,80 мл, 13,97 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (0,14 г, 2,01 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 год., а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між насич. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 520 (0,42 г, 59% вихід з 518) у вигляді темно-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 512 (M+1).

Сполука 521 Суміш сполуки 520 (0,42 г, 0,82 ммоль) і карбонату калію (0,57 г, 4,12 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи сполуку 521 (0,26 г, вихід 62%) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 512 (M+1).

T178 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері N_2 розчину сполуки 521 (0,26 г, 0,51 ммоль) в дегазованому ДМФ (4 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (89 мг, 0,31 ммоль) в дегазованому ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додавали піридин (0,42 мл, 5,19 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., після чого концентрували. Залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 5% MeOH в $CHCl_3$), отримуючи частково очищений продукт, який знову очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання MeOH / EtOAc / CH_2Cl_2 в співвідношенні 1/4/4) , що дає сполуку T178 (53 мг, 20% вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 510 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,71 (дд, J = 0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,1, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 6,52 (шир.с, 1H), 3,73 (q, J = 6,1 Гц, 2H), 3,13 (дд, J = 5,5, 7,1 Гц, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,63 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Сполука 522 У флаконі, що герметизується, суміш 3-бромізонікотимінаміду гідрохлориду (1,00 г, 4,23 ммоль), сполуки 88 (1,75 г, 5,08 ммоль) і карбонату калію (1,75 г, 12,66 ммоль) в EtOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 2 год. Флакон герметично закривали. Суміш нагрівали до 80 °C протягом ночі, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фільтрували; і концентрували, отримуючи дигідропіримідини (2,48 г) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. Суміш дигідропіримідину (2,48 г) і оксиду марганцю (IV) (88%, 2,1 г, 21,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 16 год. Суміш фільтрували крізь шар Celite® і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 522 (1,35 г, вихід 51%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z = 524/526 (M+1).

Сполука 523 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 522 (0,40 г, 0,76 ммоль), фенілборонової кислоти (0,18 г, 1,48 ммоль), фосфату калію (0,48 г, 2,26 ммоль), 1,4-діоксана (6,4 мл) і ДМФ (1,6 мл). Суміш обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (88 мг, 0,076 ммоль) і знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури; розбавляли EtOAc (50 мл); і промивали 1 N водн. NaOH (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл) і насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 523 (0,48 г, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 522 (M+1).

Сполука 524 Розчин сполуки 523 (0,48 г, ≤ 0,76 ммоль) і 3 N водн. HCl (2,5 мл, 7,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 16 год. Суміш концентрували. Залишок охолоджували й підлужували 10% водн. NH_4 OH до pH 9 ~ 10. Суміш екстрагували $CHCl_3$ (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 524 (0,42 г, кількісний вихід) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 478 (M+1).

Сполука 525 Розчин сполуки 524 (0,42 г, ≤ 0,76 ммоль) в етилформіаті (20 мл, 248,65 ммоль)

обробляли метоксидом натрію (30 мас.% у MeOH, 075 мл, 4,04 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі й концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і насич. водн. KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (50 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 525 (0,42 г, кількісний вихід) у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 506 (M+1).

Сполука 526 Розчин сполуки 525 (0,42 г, ≤ 0,76 ммоль), оцтової кислоти (0,45 мл, 7,86 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (80 мг, 1,15 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 год., а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між насич. водн. $NaHCO_3$ (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 526 (0,39 г, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої пінистої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

Сполука 527 Суміш сполуки 526 (0,39 г, ≤ 0,76 ммоль) і карбонату калію (0,52 г, 3,76 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Суміш концентрували й залишок обережно розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 527 (0,38 г, кількісний вихід) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 503 (M+1).

T179 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері N_2 розчину сполуки 527 (0,38 г, 0,76 ммоль) в дегазованому ДМФ (5 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,11 г, 0,39 ммоль) в дегазованому ДМФ (2 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додавали піридин (0,61 мл, 7,54 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., після чого концентрували. Залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T179 (0,20 г, вихід 53%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 501 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,73 (м, 1H), 7,96 (дд, J = 0,7, 5,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H) 7,46 (м, 4H), 7,31 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 2,81 (ддд, J = 7,0 Гц, 11,2, 18,3 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 6,3, 18,2 Гц, 1H), 2,45 (тд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,67 (дк, J = 6,7, 12,9 Гц, 1H), 1,25 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H).

Сполука 528 У флаконі, що герметизується, дегазували суміш сполуки 522 (0,40 г, 0,76 ммоль), циклопропілтрифторборату калію (0,34 г, 2,30 ммоль), фосфату калію (0,48 г, 2,26 ммоль), RuPhos (35 мг, 0,075 ммоль), толуолу (6,4 мл) і води (1,6 мл). Додавали ацетат паладію (II) (8 мг, 0,036 ммоль). Суміш знову дегазували. Флакон герметично закривали й нагрівали до 100 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали насич. водн. розчином KH_2PO_4 (50 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. розчином NaCl (50 мл); сушили $MgSO_4$; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 528 (0,18 г, вихід 49%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 486 (M+1).

Сполука 529 Розчин сполуки 528 (0,18 г, 0,37 ммоль) і 3 N водн. HCl (1,25 мл, 3,75 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 16 год. Суміш концентрували. Залишок охолоджували й підлужували 10% водн. розчином NH_4OH до pH 9 ~ 10. Суміш екстрагували $CHCl_3$ (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. Розчин NaCl (25 мл); сушили $MgSO_4$; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 529 (0,20 г, кількісний вихід) у вигляді світло-оранжевої пінистої твердої речовини. m/z = 442 (M+1).

Сполука 530 Розчин сполуки 529 (0,20 г, ≤0,37 ммоль) в етилформіаті (10 мл, 124,33 ммоль) обробляли метоксидом натрію (30 мас.% розчин в MeOH, 0,35 мл, 1,89 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі й потім концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (25 мл) і насич. водн. розчином KH_2PO_4 (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. розчин NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 530 (0,17 г, вихід 98%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 470 (M+1).

Сполука 531 Розчин сполуки 530 (0,17 г, 0,36 ммоль), оцтової кислоти (0,21 мл, 3,67 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (39 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (10 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 год., а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й залишок розподіляли між насич. водн. розчином $NaHCO_3$ (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. розчин NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 531 (0,16 г, вихід 95%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Сполука 532 Суміш сполуки 531 (0,16 г, 0,34 ммоль) і карбонату калію (0,24 г, 1,74 ммоль) в MeOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Зразок концентрували й залишок розподіляли між насич. водн. розчином KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. розчин NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$; фільтрували й концентрували, отримуючи сполуку 532 (0,15 г, вихід 94%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. m/z = 467 (M+1).

Т180 До перемішуваного при 0 °C в атмосфері N_2 розчину сполуки 532 (0,15 г, 0,32 ммоль) в дегазованому ДМФ (3 мл) по краплях додавали розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (46 мг, 0,16 ммоль) в дегазованому ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додавали піридин (0,26 мл, 3,21 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 год., після чого концентрували. Залишок розподіляли між насич. водн. KH_2PO_4 (25 мл) і EtOAc (25 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (25 мл); сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 50% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т180 (46 мг, вихід 31%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. m/z = 465 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,57 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,50 (дддд, J = 1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (дт, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,30 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 1,0, 8,4, 9,7 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,62 (кд, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,50 (тт, J = 5,5, 8,6 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 2,7, 12,8 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,93 (м, 2H), 0,73 (м, 2H).

Сполука 533 До перемішуваного розчину трет-бутоксиду калію (72,3 мг, 0,644 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) при 0 °C в атмосфері аргону додавали розчин сполуки 337 (120 мг, 0,215 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0 °C протягом 10 хвилин додавали йодистий етил (0,052 мл, 0,647 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, після чого гасили насич. водн. NH_4Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–60% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 533 (80 мг, вихід 63%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 587,3 (M+1).

Сполука 534 До перемішуваного розчину сполуки 533 (80 мг, 0,136 ммоль) в EtOH (1,4 мл) додавали 1 N водн. розчин HCl (0,273 мл, 0,273 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (14,2 мг, 0,204 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли насич. водн. розчином $NaHCO_3$ (10 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–40% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 534 (25 мг, вихід 37%) у вигляді блідо-жовтої піни. m/z = 495,2 (M+1).

Сполука 535 Суміш сполуки 534 (25 мг, 0,051 ммоль) і карбонат калію (10,5 мг, 0,076 ммоль) в MeOH (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 16 год, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок розбавляли EtOAc (10 мл). Суміш промивали 1 N водн. розчином HCl (10 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищену сполуку 535 (23 мг, вихід 92%) у вигляді світло-жовтої пінистої твердої речовини. m/z = 495,2 (M+1).

Т181 До перемішуваного розчину сполуки 535 (23 мг, 0,047 ммоль) при 0 °C в атмосфері N_2 в дегазованому ДМФ (0,7 мл) додавали по краплях розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (6,7 мг , 0,023 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (0,011 мл, 0,136 ммоль). Суміш нагрівали до 55 °C протягом ночі; охолоджували до кімнатної температури; і розподіляли між водою (10 мл) і EtOAc (10 мл). Органічний екстракт промивали насич. водн. NaCl (10 мл); сушили Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали кілька разів за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 40% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку Т181 (15 мг, вихід 65%) у вигляді брудно-білої пінистої твердої речовини. m/z = 493,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,06 (дд, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,34 (дт, J = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 1,0, 8,3, 9,7 Гц, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,55 (дд, J = 4,4, 10,2 Гц, 1H), 2,21 (тт, J = 4,6, 7,6 Гц, 1H), 1,97 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,25 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,80 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Сполука 536 До розчину сполуки 3 (50 г, 260,08 ммоль) в етиленгліколі (200 мл, 3,59 моль) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (15 г, 78,86 ммоль). Суміш перемішували при 15 °C протягом 40 годин. Суміш розподіляли між EtOAc (800 мл) і 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 6/1 петролейний етер/EtOA), отримуючи сполуку 536 (41 г, вихід 67%) у вигляді безбарвної олії. m/z = 237,2 (M+1).

Сполука 537 Рідкий аміак (100 г, 5,87 моль) конденсували в реакційній колбі при -78 °C. Додавали літієвий дріт (2,50 г, 360,23 ммоль). Суміш перемішували до отримання темно-синього розчину. Потім додавали розчин сполуки 536 (20,5 г, 86,75 ммоль) і води (1,50 г, 83,26 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакційну суміш перемішували при -30 °C протягом 1 години, а потім гасили додаванням водн. хлориду амонію. Суміш нагрівали до 20 °C, щоб дати аміаку випаруватися, і потім екстрагували EtOAc (500 мл). Органічний екстракт промивали водою (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 10/1 петролейний етер/EtOA), отримуючи сполуку 537 (14 г, вихід 68%) у вигляді безбарвної олії. m/z = 239 (M+1).

Сполука 538 До розчину сполуки 537 (26 г, 109,10 ммоль) в Et_2O (300 мл) додавали літійалюмінійгідрид (1,24 г, 32,67 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години, а потім гасили, обережно додаючи 10% водн. NH_4Cl(20мл). Суміш розбавляли EtOAc (500 мл) і промивали водою (200 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 538 (суміш епімерів 6/1, 23 г, вихід 88%) у вигляді безбарвної олії. m/z = 223,2 (M-OH).

Сполука 539 До розчину сполуки 538 (23 г, 95,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) додавали бензоїлхлорид (25,41 г, 180,77 ммоль) і піридин (25 мл, 309,10 ммоль) при 15 °C і перемішували протягом 16 год. Суміш розбавляли EtOAc (800 мл) і промивали водою (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання сумішшю 15/1 петролейний етер/EtOAc), отримуючи частково очищене сполуку 539 (38 г) у вигляді безбарвної олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. m/z = 345 (M+1).

Сполука 540 Розчин сполуки 539 (38 г, ≤ 95,70 ммоль) в EtOH (200 мл) обробляли 3 N водн. HCl (100 мл, 300 ммоль). Після перемішування при 20 °C протягом 1 години суміш розбавляли EtOAc (500 мл) і промивали водою (100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання сумішшю 15/1 петролейний етер/EtOAc), отримуючи суміш сполуки 540 і 541 (30 г). Продукт розчиняли в петролейному етері (100 мл) при 40 °C, охолоджували до 20 °C і витримували протягом 1 години. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням і сушили in vacuo до сполуки 540 (19,2 г, 67% вихід з 538) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 179 (M–OBz).

Сполука 542 До розчину сполуки 540 (17,2 г, 57,26 ммоль) в Et_2O (600 мл) додавали діетилетерат трифториду бору (49,45 г, 348,41 ммоль) і етилдіазоацетат (38,15 г, 334,35 ммоль) послідовно при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин; охолоджували до 0 °C; і гасили 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання сумішшю 30/1 петролейний етер/EtOAc), отримуючи частково очищене сполуку 542 (22 г), яке розтирали з сумішшю петролейного етеру (100 мл) і EtOAc (3 мл) при 15 °C протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтрацією; промивали петролейним етером (10 мл); і сушили in vacuo, отримуючи сполуку 542 (13,4 г, вихід 61%) у вигляді білої твердої речовини. Матковий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок (6,5 г) розчиняли в петролейному етері (20 мл) і перемішують при -30 °C протягом 1 години. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням і сушили in vacuo до 2ro отримання сполуки 542 (1,7 г, вихід 8%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 387 (M+1).

Сполука 543 Суміш сполуки 542 (10 г, 25,87 ммоль), йодиду літію (15 г, 112,07 ммоль) і води (5 г, 277,54 ммоль) в 2,4,6-коллідині (50 мл) перемішували при 150 °C протягом 2 год. в атмосфері N_2. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc (500 мл) і промивали водою (300 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання сумішшю петролейний етер/EtOAc 20/1), отримуючи сполуку 543 (8,1 г, вихід 97%) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z = 193 (M–OBz).

Сполука 544 До розчину сполуки 543 (8,1 г, 25,76 ммоль) в EtOH (200 мл) додавали 2 M водн. NaOH (30 мл, 60 ммоль). Суміш перемішували при 15 °C протягом 16 годин, після чого концентрували. Залишок екстрагували EtOAc (500 мл). Органічний екстракт промивали 1 N водн. HCl (100 мл) і 10% водн. $NaHCO_3$ (100 мл); сушили Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання сумішшю 6/1 петролейний етер/EtOAc), отримуючи сполуку 544 (4,8 г, вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 193 (M-OH).

Сполука 545 До розчину сполуки 544 (1,7 г, 8,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (16 мл) в атмосфері N_2 при кімнатній температурі послідовно додавали N, N- диізопропілетиламін (4,22 мл, 24,23 ммоль) і

метоксиметилхлорід (1,23 мл, 16,19 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакційну суміш обробляли 1 N водн. розчин HCl (20 мл). Відділяли органічну фазу і двічі промивали 1 N водн. HCl (2 × 20 мл). Об'єднані водні змивки екстрагували EtOAc (2 × 20 л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували, отримуючи сполуку 545 (2,0 г, вихід 97%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 193 (M-Омом).

Сполука 546 До розчину сполуки 545 (712 мг, 2,80 ммоль) в t- BuOH (5 мл) при кімнатній температурі додавали бензальдегід (512 мг, 5,04 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і потім обробляли трет-бутоксидом калію (393 мг, 3,50 ммоль). Шийку колби промивали t- BuOH (2 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 20 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли MTBE (40 мл) і промивали водою (3 × 20 мл). Об'єднані водні змивки екстрагували MTBE (20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–30% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 546 (290 мг, вихід 30%) у вигляді жовтого напівтвердого речовини. m/z = 343,2 (M+1).

Сполука 547a Трет-бутоксид калію (138 мг, 1,23 ммоль) і гідрохлорид 2-метилізонотинімідаміду (105 мг, 0,61 ммоль) зважували в мікрохвильовому флаконі. Додавали сполуку 546 (містить 32 мол.% сполуки 545, 140 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-діоксані (2,8 мл). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі Biotage при 200 °C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між EtOAc (40 мл) і водою (40 мл). Органічний екстракт відокремлювали й промивали водою (20 мл). Об'єднані водні змивки екстрагували EtOAc (2 × 30 л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 547a (65 мг, вихід 47%) у вигляді білої піни. m/z = 458,3 (M+1).

Сполука 548a До розчину сполуки 547a (132 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) додавали воду (0,4 мл) і 12 N водн. HCl (0,15 мл, 1,80 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Після перемішування суміші протягом 16 год. при кімнатній температурі додавали MTBE (40 мл) і 1 N водн. NaOH (2 мл). Суміш промивали насич. водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Водну змивку екстрагували EtOAc (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 548a (103 мг, вихід 86%) у вигляді білої піни. m/z = 414,2 (M+1).

Сполука 549a До розчину сполуки 548a (100 мг, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) додавали перйодат Десса — Мартіна (210 мг, 0,50 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування реакції протягом 7 годин при кімнатній температурі додавали водн. Додавали 10% Na_2SO_3 (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водн. насич. $NaHCO_3$ (15 мл); сушили над Na_2SO_4; фільтрували; і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–60% ацетону в гексанах), отримуючи сполуку 549a (96 мг, вихід 96%) у вигляді білої піни. m/z = 412,2 (M+1).

Сполука 550a До перемішуваного розчину сполуки 549a (94 мг, 0,23 ммоль) в етилформіаті (0,55 мл, 6,84 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,52 мл, 2,27 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали 12 N водн. HCl (0,21 мл, 2,52 ммоль), EtOH (1,8 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (24 мг, 0,35 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 5 год. і концентрували. Додавали насич. водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 х 20 мл). Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100 % EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 550a (80 мг, вихід 80%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 437,2 (M+1).

Сполука 551a Сполуку 550a (75 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в MeOH (1,7 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,080 мл, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. і охолоджували до кімнатної температури. MTBE (10 мл) і 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-100 % EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 551a (69 мг, вихід 92%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 437,2 (M+1).

T182 Сполуку 551a (68 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,38 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (23 мг, 0,080 ммоль) в ДМФ (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (0,038

мл, 0,47 ммоль). Реакцію нагрівали при 55 °C протягом 2,5 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc (20 мл). Суміш промивали водою (3 × 15 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Остаточний піридин видаляли азеотропним випаровуванням з толуолом на роторному випарнику. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T182 (58 мг, вихід 85%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 435,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,09 (ддд, J = 5,2, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (дк, J = 13,1, 6,6 Гц, 1H), 2,36 (тд., J = 11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,60 (м, 1H), 1,29 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Сполука 547b Трет-бутоксид калію (157 мг, 1,40 ммоль) і гідрохлорид хінолін-5-карбоксимідаміду (146 мг, 0,70 ммоль) зважували в мікрохвильовому флаконі. Додавали сполуку 546 (містить 42 мол.% сполуки 545, 160 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-діоксані (3,2 мл). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі Biotage при 200 °C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між EtOAc (15 мл) і водою (15 мл). Органічний екстракт відокремлювали й промивали водою (15 мл). Об'єднані водні змивки екстрагували EtOAc (2 × 10 л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–50% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищене сполуку 547b (чистота 90%, 45 мг, вихід 27%) у вигляді білої піни. m/z = 494,2 (M+1), яке використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

Сполука 548b До розчину сполуки 547b (чистота 90%, 106 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) додавали воду (0,2 мл) і 12 N водн. HCl (0,19 мл, 2,28 ммоль) послідовно при кімнатній температурі. Після перемішування суміші протягом 7 год. при кімнатній температурі додавали MTBE (20 мл) і 1 N водн. NaOH (2,4 мл). Суміш розбавляли насич. водн. $NaHCO_3$ (20 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 548b (73 мг, вихід 84%) у вигляді білої піни. m/z = 450,2 (M+1).

Сполука 549b До розчину сполуки 548b (73 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,6 мл) додавали перйодат Десса — Мартіна (138 мг, 0,33 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування реакційної суміші протягом 5 годин при кімнатній температурі додавали додаткову кількість перйодату Деса — Мартіна (69 мг, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 годин і гасили 10% водн. Na_2SO_3 (10 мл) і 10% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0–70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 549b (59 мг, вихід 81%) у вигляді білої піни. m/z = 448,2 (M+1).

Сполука 550b До перемішуваного розчину сполуки 549b (57 мг, 0,13 ммоль) в етилформіаті (0,31 мл, 3,85 ммоль) додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,29 мл, 1,27 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Послідовно додавали 12 N водн. HCl (0,12 мл, 1,44 ммоль), EtOH (1,2 мл) і гідрохлорид гідроксиламіну (14 мг, 0,20 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 5 год. і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc (20 мл) і насич. водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Водну фазу відокремлювали й екстрагували EtOAc (2 x 10 мл). Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-70% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 550b (49 мг, вихід 81%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 473,2 (M+1).

Сполука 551b Сполуку 550b (48 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в MeOH (1,0 мл). Додавали метоксид натрію (25 мас.% в метанолі, 0,047 мл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. Суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (20 мл) і 10% водн. NaH_2PO_4 (10 мл). Водну фаз у відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку 551b (39 мг, вихід 81%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 473,2 (M+1).

T183 Сполуку 551b (38 мг, 0,080 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,2 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (11,5 мг, 0,040 ммоль) в ДМФ (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали піридин (0,032

мл, 0,40 ммоль). Реакцію нагрівали при 55 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc (20 мл). Суміш промивали водою (3 × 20 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0-80% EtOAc в гексанах), отримуючи сполуку T183 (28 мг, вихід 74%) у вигляді білої пінистої твердої речовини. m/z = 471,2 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (ддд, J = 8,7, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,97 (дд, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (дд, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,25 (дт, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,66–7,58 (м, 2H), 7,57–7,49 (м, 4H), 3,14 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,51 (дк, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 2,41 (тд, J = 11,9, 3,4 Гц, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,03–1,83 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,66 (м, 1H), 1,31 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

T184 Суміш сполуки T50 (140 мг, 0,319 ммоль), гідридо(диметилфосфінова кислота-kP)[воденьбіс(диметилфосфініто-kP)]платини (II) (13,1 мг, 0,031 ммоль), EtOH (3 мл) і води (3 мл) нагрівали з доступом повітря зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах) до сполуку T184 (86 мг, вихід 59%) у вигляді білої твердої речовини. m/z = 457,1 (M+1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,48 (с, 1H), 8,65 (дд, J = 5,2, 0,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 2H) 7,24-7,17 (м, 2H), 5,72 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,07-2,88 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,66 (м, 1H), 2,24 (тд, J = 12,7, 2,6 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

T185 Суміш сполуки 131 (91 мг, 0,207 ммоль), гідридо(диметилфосфінова кислота-kP)[воденьбіс(диметилфосфініто-kP)] платини (II) (8,5 мг, 0,020 ммоль), EtOH (2 мл) і води (2 мл) нагрівали з доступом повітря зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь шар цілить. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюювання 0–100% EtOAc в гексанах), отримуючи частково очищений продукт, який розтирали з EtOAc при нагріванні зі зворотнім холодильником протягом 5 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали фільтрацією і сушили in vacuo, отримуючи сполуку T185 (20 мг, 21% вихід) у вигляді білої твердої речовини. m / z = 459,2 (M + 1); ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,13 (ддд, J = 5,2, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 2H), 5,36 (розш.с, 3H), 3,04 (д, J = 14, 8 Гц, 1H), 2,98-2,78 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,37 (дд, J = 14,4, 2,5 Гц ,, 1H), 2 , 30 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,68 (ддд, J = 11,7, 10,7, 2,2 Гц, 1H), 1,49 (кд, J = 12 , 5, 5,4 Гц, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H).

Приклад 2. Методи і матеріали біологічної активності.

A. Аналіз репортерного гена люциферази AREc32

Аналіз репортерного гена люциферази AREc32 дозволяє кількісно оцінити ендогенну активність транскрипційного фактора Nrf2 в культивованих клітинах ссавців. Клітини AREc32 отримані з клітин карциноми молочної залози людини MCF-7, які були стабільно трансфіковані репортерного конструкцією, що містить ген люциферази світлячка, розташований в послідовності після восьми копій послідовності щурячого GSTA2-елементу антиоксидантної відповіді (ARE) (Wang et al., 2006; CXR Biosciences). Активний NRF2 зв'язується з послідовностями ARE і підвищує експресію гена люциферази світлячка. Для оцінки NRF2-активуючого потенціалу сполук, що тестуються, клітини AREc32 висівали в чорні 96-ямкові планшети зі щільністю 20 000 клітин на лунку в трьох повторностях в DMEM+10% FBS + 0,8 мг/мл генетицину й інкубували при 37 °C з 5%CO_2 в зволоженій атмосфері. На наступний день клітини обробляли ДМСО (носій) або сполукою, що тестується (діапазони концентрацій 0,4–200 нМ або 2–1000 нМ) протягом 19 годин. Активність люциферази визначали з використанням аналізу люциферази ONE-Glo (Promega). Сигнал люмінесценції вимірювали на зчитувальному пристрої для мікропланшетів BMG Pherastar. Середнє значення люмінесценції в лунках, оброблених сполукою, що тестується, було унормовано до значень в ямках, оброблених ДМСО, і наведено у вигляді кратності індукції. Дані були проаналізовані з використанням ПЗ GraphPad Prism версії 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла-Хойя, Каліфорнія, США. Для підгонки даних була використана нелінійна регресійна крива з відношенням log (агоніст) до відповіді з використанням моделі зі змінним нахилом. Максимальне порогове значення (у випадках, коли це було можливо) було встановлено як 50-кратне порівняно з ДМСО. Значення EC_{2x} були інтерпольовані на основі кривої. EC_{2x} відповідає концентрації сполуки, що тестується, необхідній для дворазового збільшення активності GST ARE-люциферазного репортера.

B. Аналіз RORγ і життєздатність клітин

Система аналізу RORγ була придбана у Indigo Biosciences. В даному аналізі ядерних рецепторів використовується лінія клітин людини, розроблена для експресії високих рівнів гібридної форми асоційованого з RAR орфанного рецептора гамма (RORγ) людини. N-кінцевий ДНК-зв'язуючий домен (DBD) нативного рецептора RORγ був замінений дріжджовим GAL4-DBD

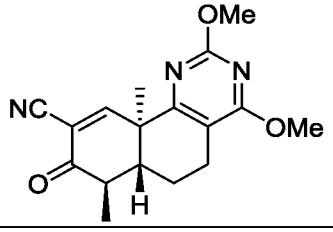
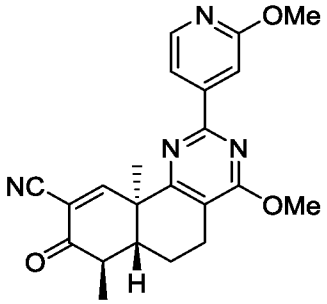
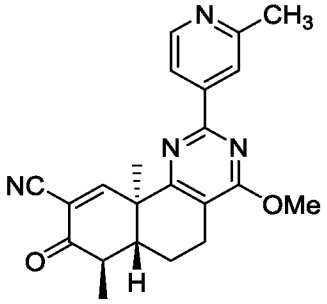
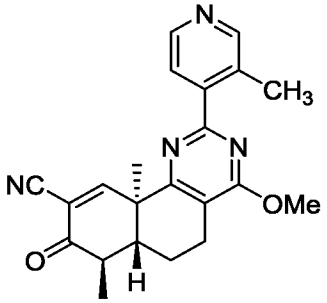
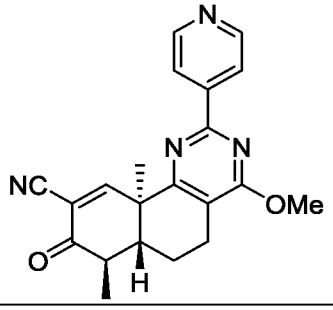
для отримання гібридного ядерного рецептора GAL4-RORγ. Репортерного клітинну лінію трансфікують плазмідою, яка кодує ген люциферази жука, під контролем розташованої перед сайтом транскрипції активуючої послідовності GAL4 (UAS). GAL4 зв'язується з UAS і збільшує транскрипцію розташованих далі генів-мішеней. Гібрид GAL4-RORγ є конститутивно активним; отже, основне застосування цієї системи аналізу репортера полягає в скринінгу сполук, що тестуються, для кількісної оцінки зворотних агоністичних активностей стосовно RORγ людини. Для оцінки зворотньої агоністичної активності сполук, що тестуються, стосовно RORγ репортерні клітини висівали в білі 96-ямкові планшети в трьох повторностях і обробляли ДМСО (носій) або сполукою, що тестується, (діапазони концентрацій 0,4–200 нМ або 2–1000 нМ) при 37 °С з 5% CO_2 в зволоженій атмосфері протягом 23 годин. Після цієї інкубації в ямки додавали люциферин і визначали активність люциферази шляхом вимірювання сигналу люмінесценції з використанням пристрою для зчитування мікропланшетів BMG Pherastar. Життєздатність визначали з використанням мультиплексного аналізу живих клітин (Indigo Biosciences). Значення зі зразків сполуки, що тестується, були унормовані до значень із зразків, оброблених ДМСО. Дані були проаналізовані з використанням ПЗ GraphPad Prism версії 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла-Хойя, Каліфорнія, США. Нелінійний регресійний аналіз з відношенням log (інгібітор) до нормованої відповіді з використанням моделі зі змінним нахилом застосовували для підгонки даних і визначення значень IC_{50} інгібування RORγ і життєздатності клітин.

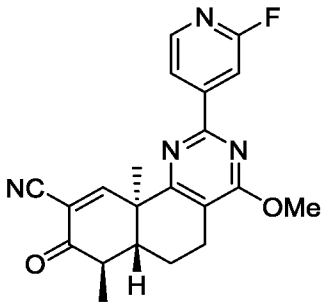
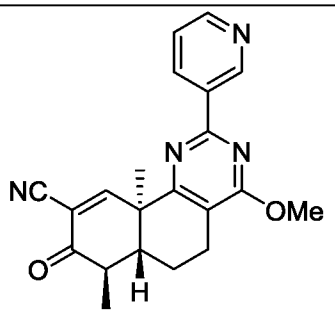
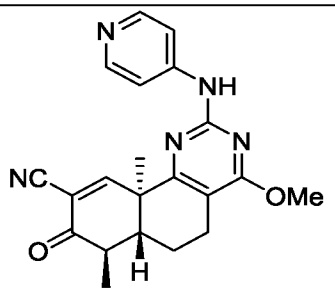
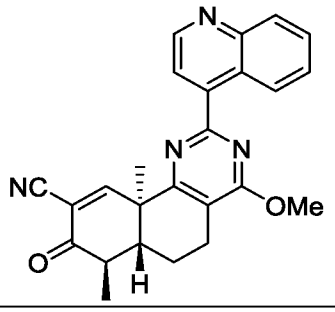
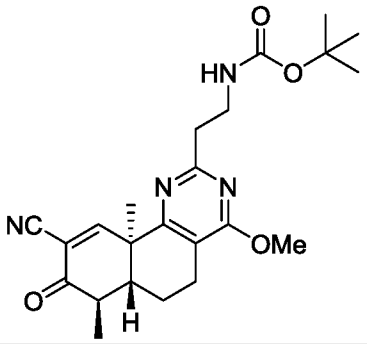
С. Вивільнення IL-17 з диференційованих первинних Т-клітин людини та життєздатність клітин

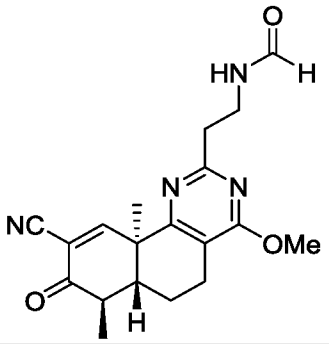
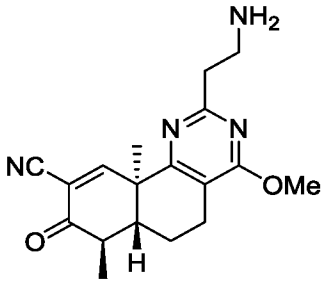
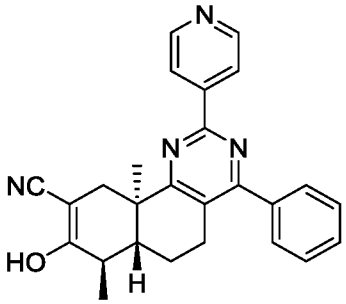
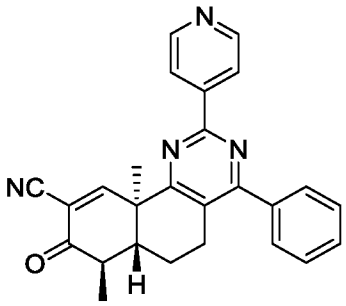
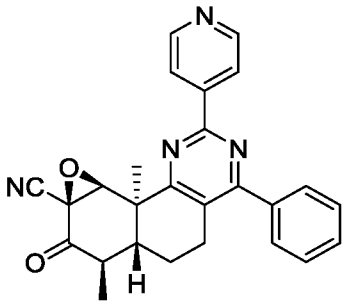
Первинні кріоконсервовані CD4+ Т-клітини людини (Lonza, донор № 0000402103) висівали в середовище для зростання лімфоцитів-3 (LGM-3, Lonza) відповідно до рекомендацій виробника і залишали для відновлення приблизно на 3 години при 37 °С з 5%CO_2 в зволоженій атмосфері. Після стадії відновлення клітини збирали центрифугуванням і повторно висівали в 96-ямкові планшети зі щільністю ~ 140 000 клітин на лунку в середовищі LGM-3, яка містила ДМСО (носій) або сполуку, що тестується (діапазони концентрації 2–500 нМ або 4–1000 нМ). Для кожної умови засівали три ямки. В якості носія використовували ДМСО (кінцева концентрація ≤0,1%). Одразу після посіву CD4+ Т-клітини активували шляхом додавання активатору Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Life Technologies; співвідношення сфер до клітин 1:2,5) і диференціювали в клітини Th17 шляхом додавання суміші наступних цитокінів: трансформуючий фактор росту-β (TGF-β, 5 нг/мл), IL-6 (20 нг/мл), IL-23 (20 нг/мл) і IL-1β (10 нг/мл). Недиференційовані контрольні клітини отримували тільки цитокін IL-2 (50 нг/мл). Всі людські рекомбінантні цитокіни були придбані у компанії R&D Systems. Після 46-годинної інкубації при 37 °С з 5%CO_2 в зволоженій атмосфері планшети центрифугували протягом 3 хвилин при 250 × g, і половину супернатанту переносили на новий планшет для використання в аналізі IL-17A (див. нижче). Життєздатність клітин оцінювали у вихідному планшеті з використанням прямого аналізу CyQuant (Life Technologies). Значення CyQuant із зразків сполуки, що тестується, були унормовані до значень із зразків, оброблених ДМСО. Концентрацію IL-17A в супернатанті вимірювали з використанням аналізу гомогенної флуоресценції з вирішенням за часом (HTRF) (Cisbio Bioassays) відповідно до протоколу виробника. Аналіз проводили при кімнатній температурі в 384-ямковий твердих планшетах білого кольору малого об'єму (Greiner Bio–One). Зразки та стандарти (серійно розведений людський рекомбінантний IL-17A (діапазон концентрації 0–5000 пг/мл; біотести Cisbio) інкубували з кон'югатом антитіла до IL-17A людини протягом 16 годин і флуоресценцію вимірювали з використанням пристрою для зчитування мікропланшетів Pherastar FS (BMG Labtech) в режимі HTRF (збудження при 337 нм і випромінювання при 665 нм і 620 нм). Концентрації IL-17A були оцінені в двох повторних аліквотах супернатанта з кожної лунки, що дало загалом шість показників на умову тесту. Було розраховано відношення сигналів 665 нм/620 нм і концентрація IL-17A в кожному зразку була визначена шляхом інтерполяції відносно стандартної кривої. Значення IL-17A зі зразків сполуки, що тестується, були унормовані до значень із зразків, оброблених ДМСО. Дані були проаналізовані з використанням ПЗ GraphPad Prism версії 6.00 для Windows, GraphPad Software, Ла-Хойя, Каліфорнія, США. Нелінійний регресійний аналіз із відношенням log (інгібітор) до нормованої відповіді з використанням моделі зі змінним нахилом застосовували для підгонки даних і визначення значень IC_{50} інгібування IL-17A і життєздатності клітин.

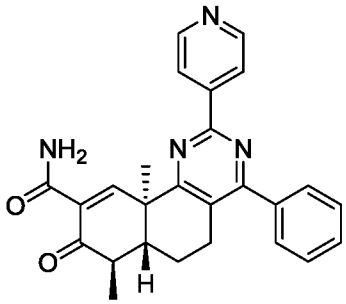
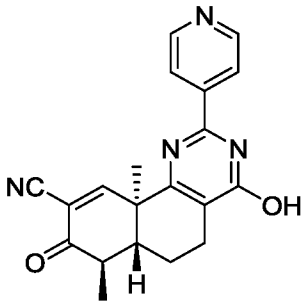
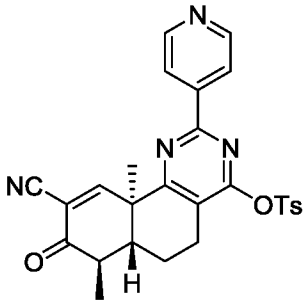
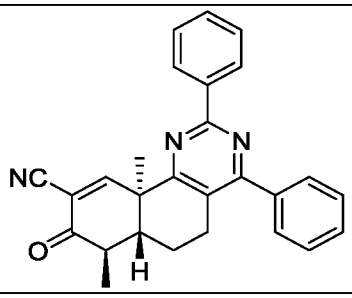
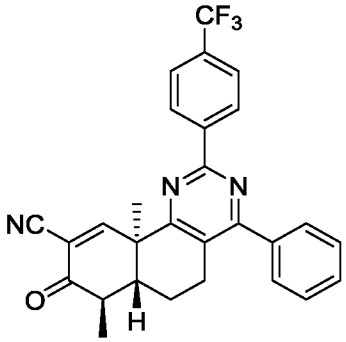
Таблиця 1

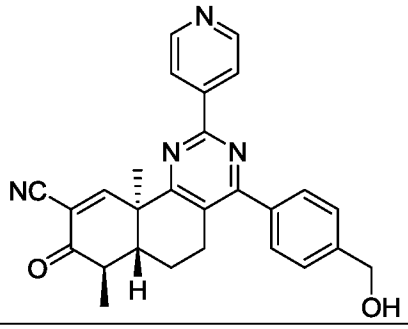
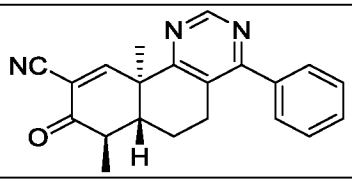
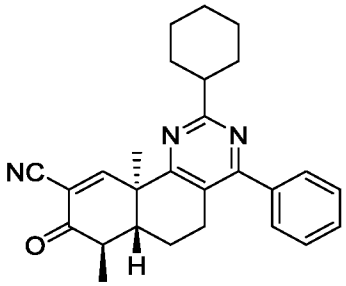
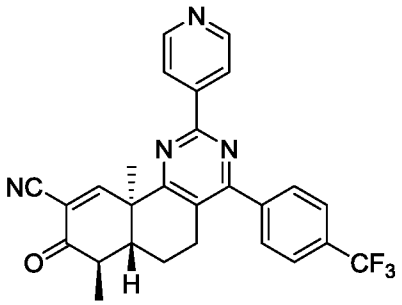
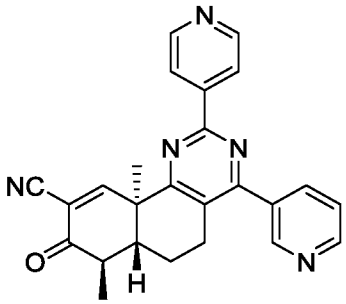
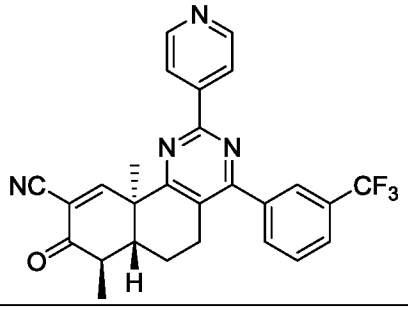
Активність сполуки в аналізах інгібування hIL17, інгібування RORγ і активації NRF2

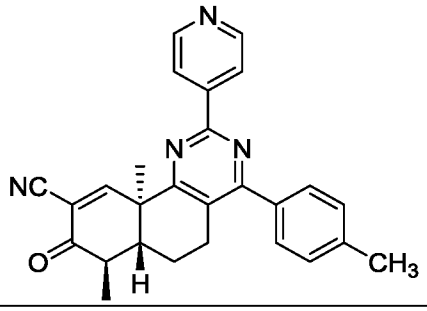
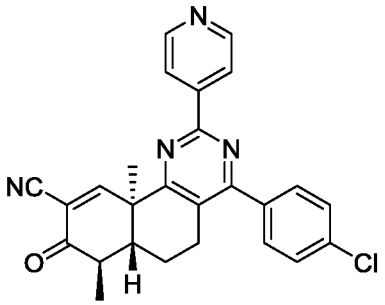
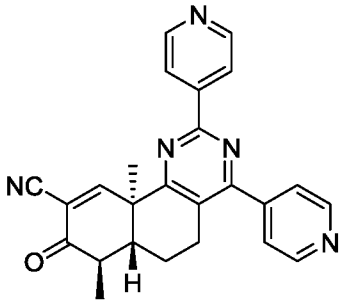
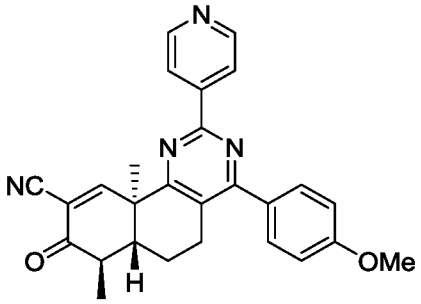
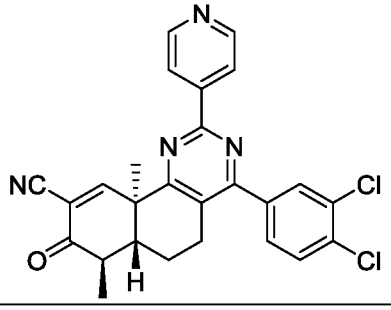
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T1		603	Н/Д	487
T2		120	Н/Д	247
T3		124	Н/Д	232
T4		142	Н/Д	449
T5		178	Н/Д	365

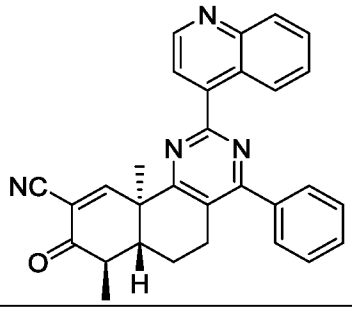
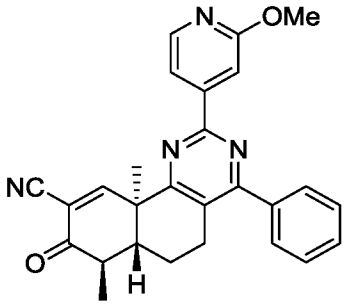
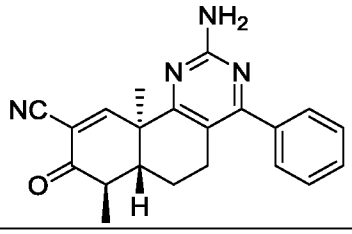
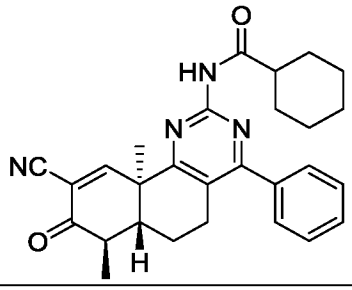
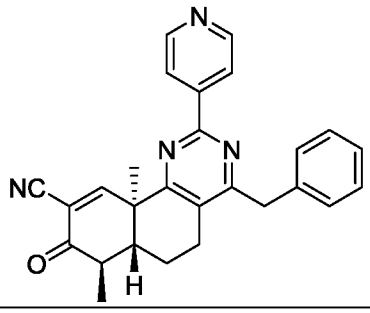
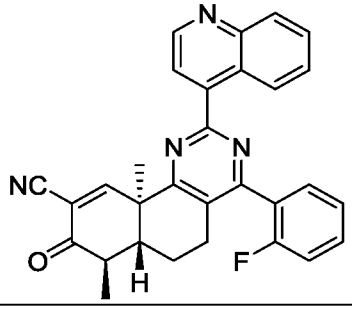
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T6		152	Н/Д	341
T7		176	Н/Д	388
T8		299	185	534
T9		114	67	510
T10		Н/Д	Н/Д	Н/Д

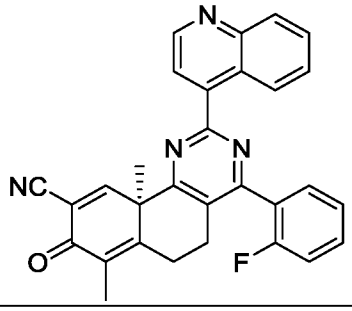
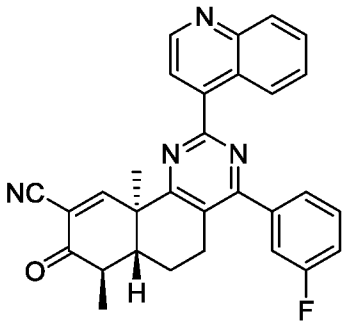
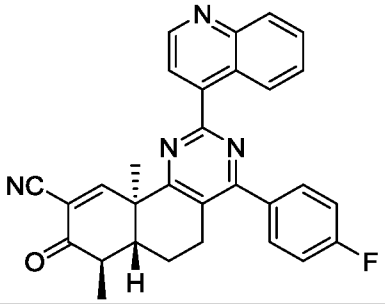
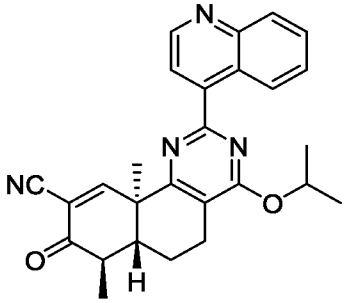
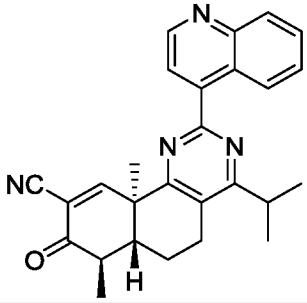
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T11		>2000	Н/Д	2438
T12		Н/Д	Н/Д	Н/Д
T13		748	476	>2000
T14		71	84	281
T15		117	Н/Д	738

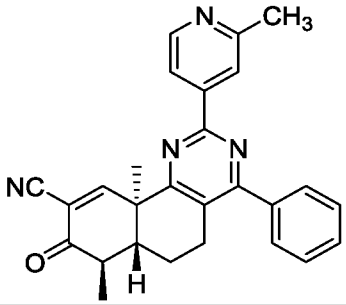
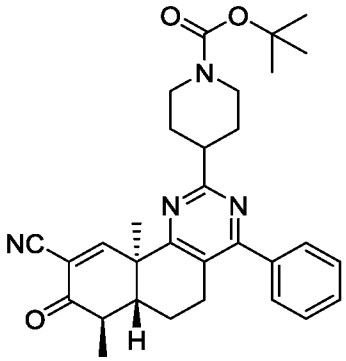
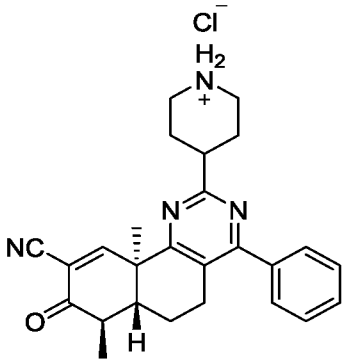
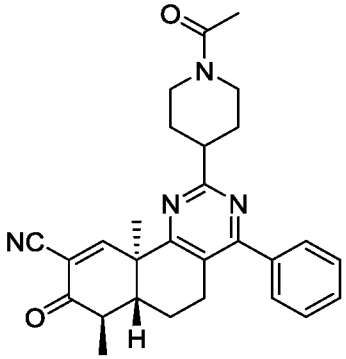
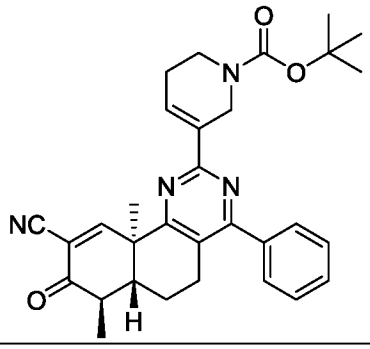
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T16		305	223	1000
T17		>2000	Н/Д	839
T18		100	Н/Д	381
T19		143	Н/Д	741
T20		425	Н/Д	608

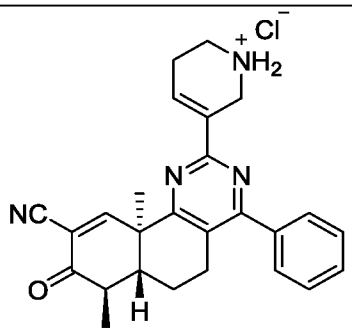
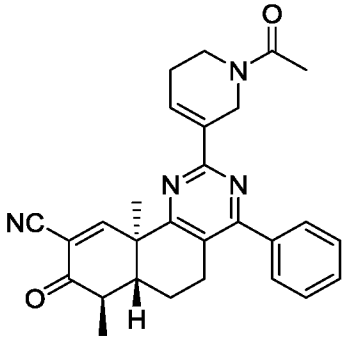
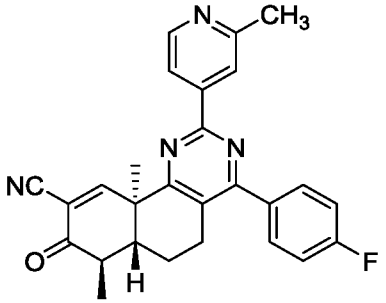
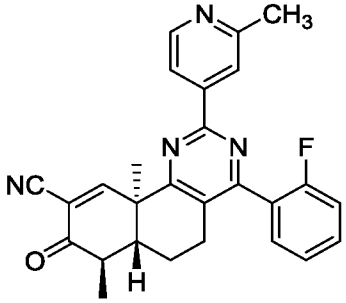
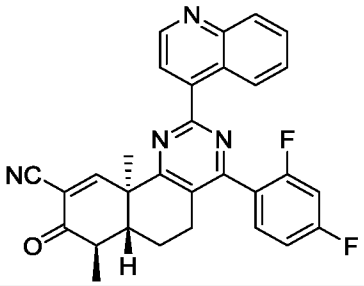
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T21		233	Н/Д	443
T22		608	Н/Д	90
T23		255	40	144
T24		399	Н/Д	171
T25		278	Н/Д	449
T26		220	Н/Д	267

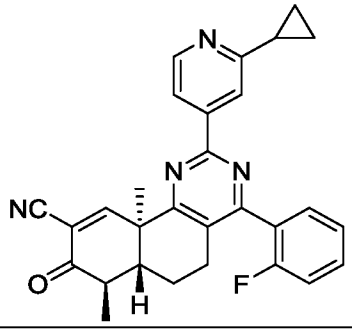
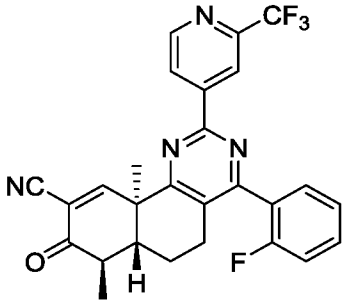
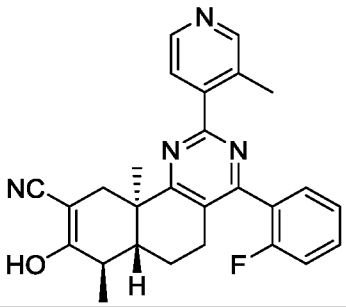
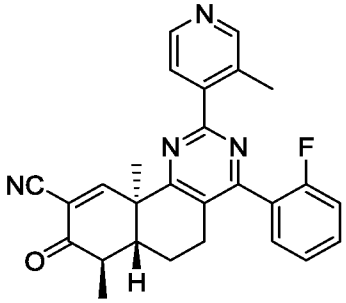
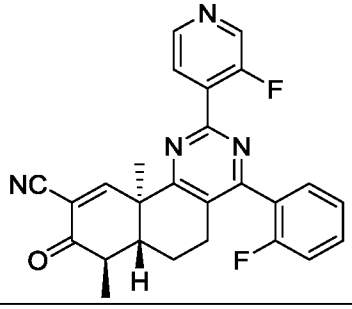
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T27		145	Н/Д	181
T28		190	Н/Д	141
T29		337	Н/Д	484
T30		165	Н/Д	136
T31		228	Н/Д	186

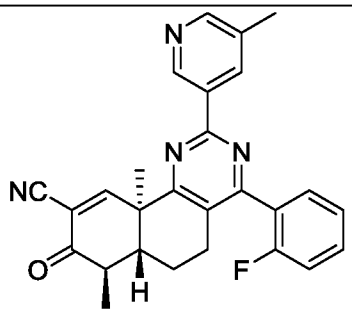
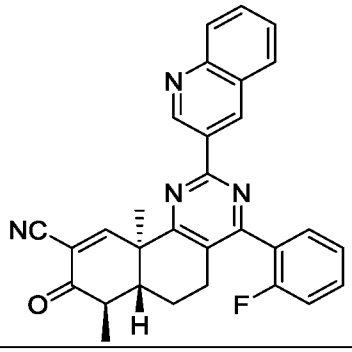
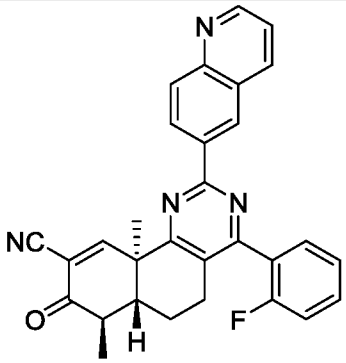
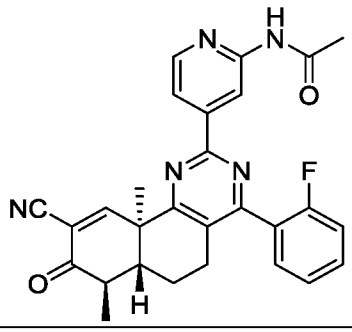
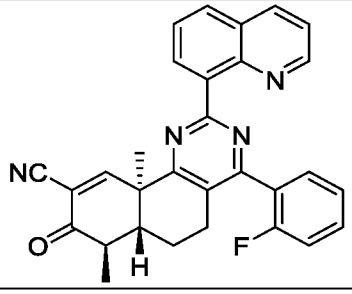
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T32		54	68	272
T33		126	40	480
T34		482	Н/Д	469
T35		287	Н/Д	575
T36		161	125	484
T37		52	32	351

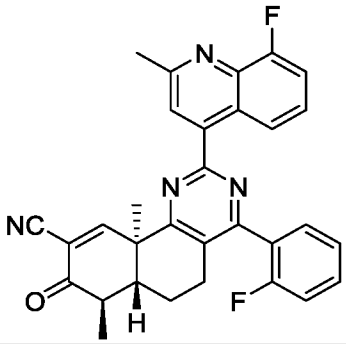
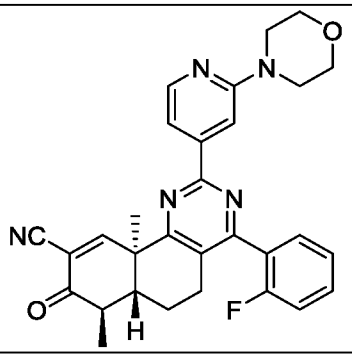
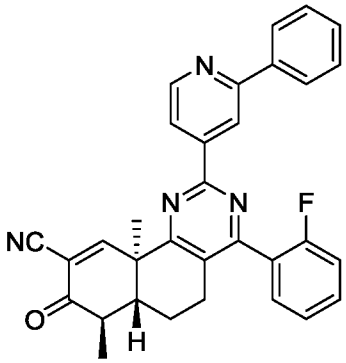
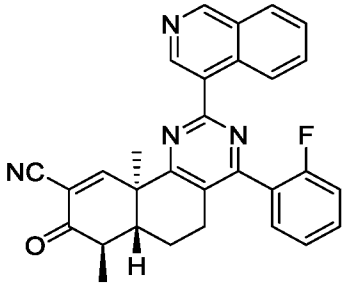
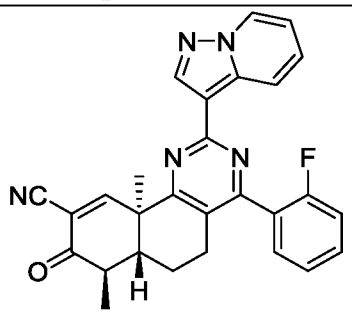
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T38		504	374	>2000
T39		87	63	427
T40		67	63	273
T41		69	64	528
T42		88	165	513

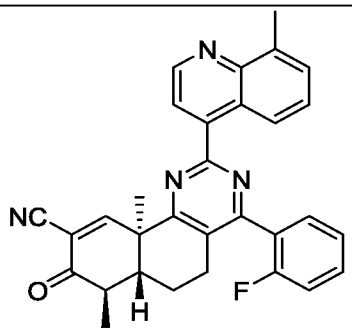
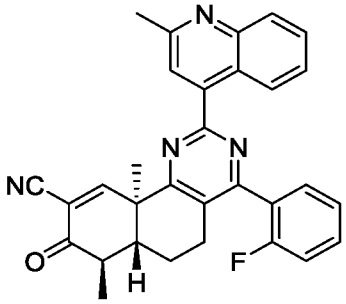
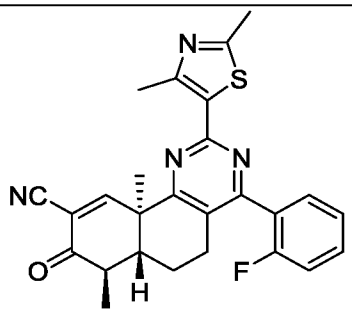
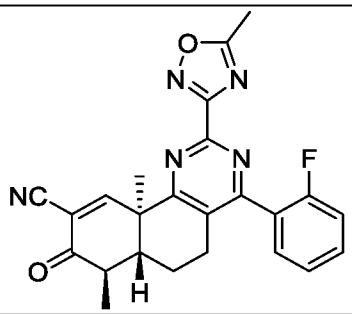
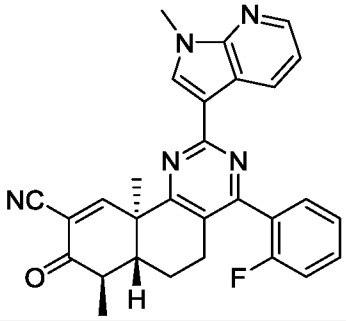
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T43		40	39	278
T44		85	60	596
T45		723	1057	>2000
T46		116	177	735
T47		238	38	622

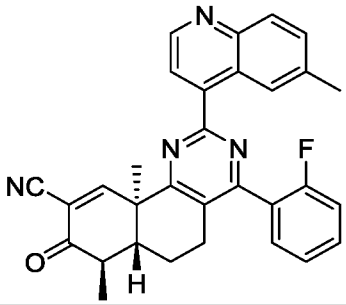
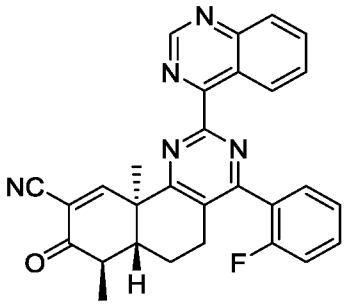
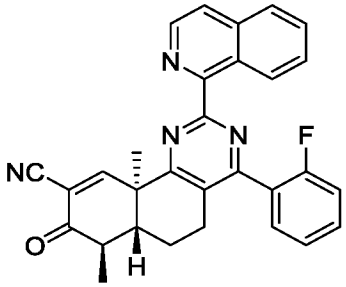
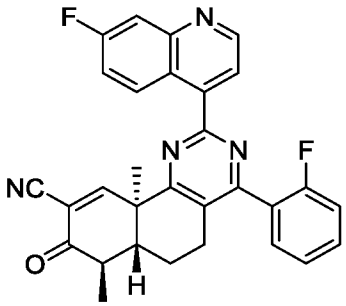
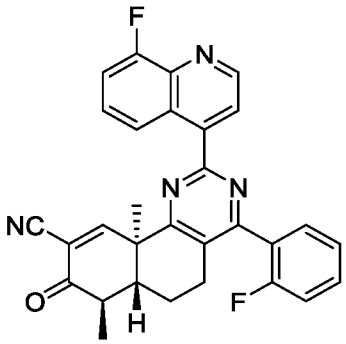
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T48		171	225	460
T49		121	181	491
T50		49	40	256
T51		50	47	364
T52		50	35	272

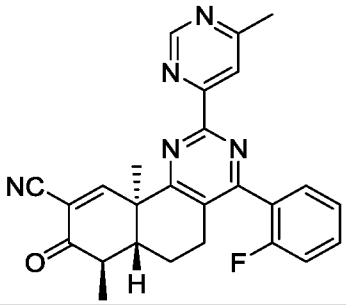
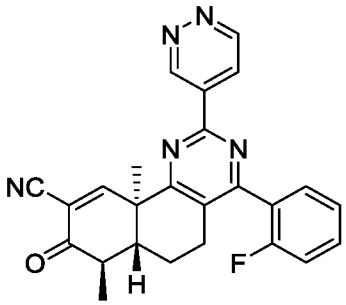
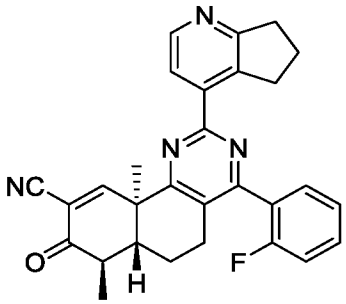
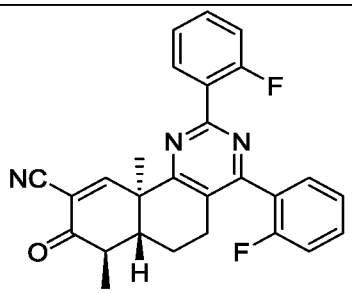
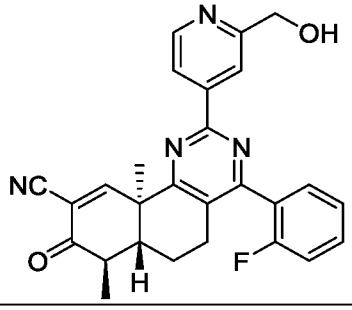
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T53		69	33	380
T54		89	31	483
T55		1117	590	>2000
T56		51	46	193
T57		113	77	419

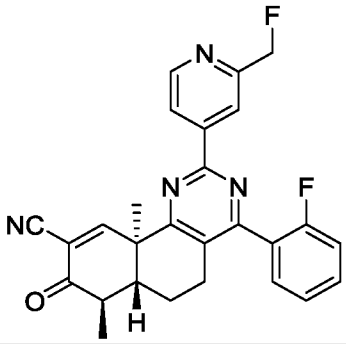
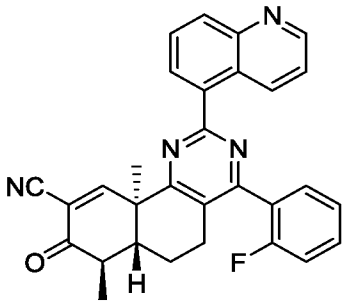
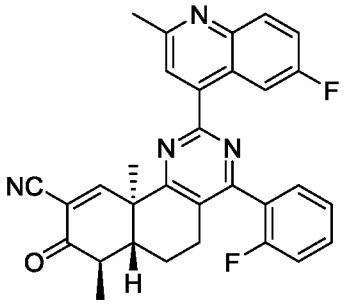
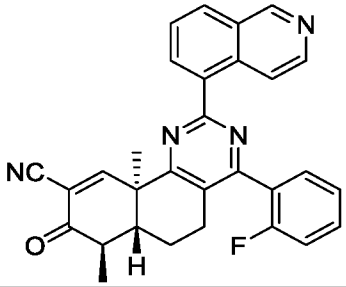
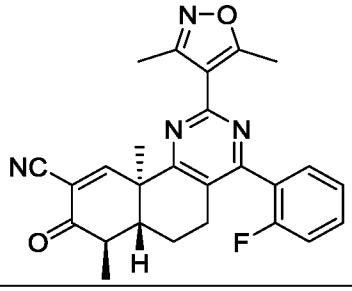
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T58		91	69	155
T59		155	34	311
T60		195	Н/Д	380
T61		112	60	461
T62		130	39	401

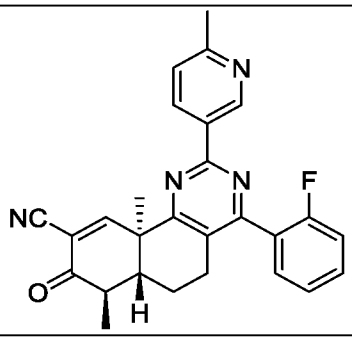
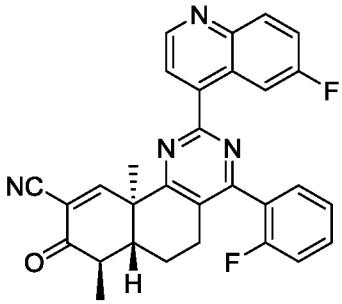
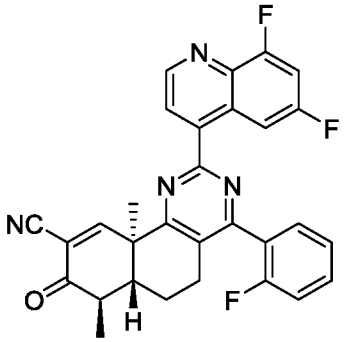
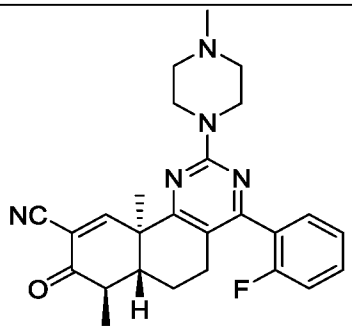
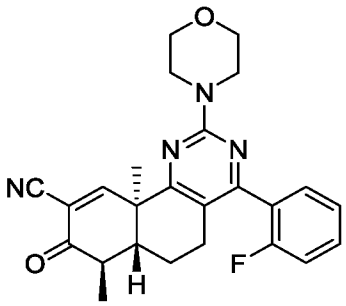
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T63		42	21	259
T64		114	35	425
T65		129	29	463
T66		64	39	190
T67		108	63	208

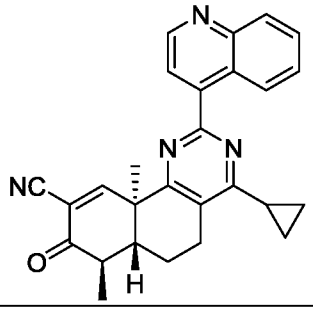
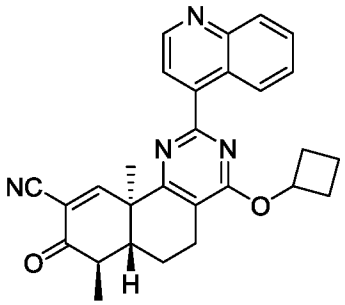
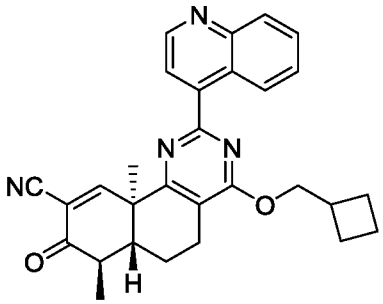
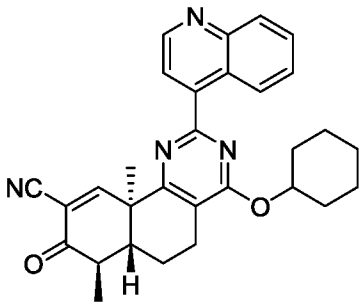
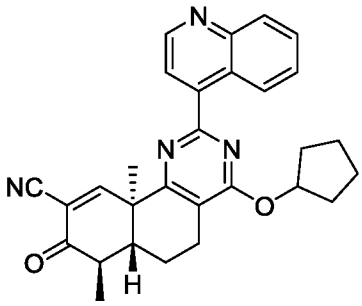
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T68		121	31	253
T69		49	20	227
T70		153	61	391
T71		229	198	780
T72		135	Н/Д	374

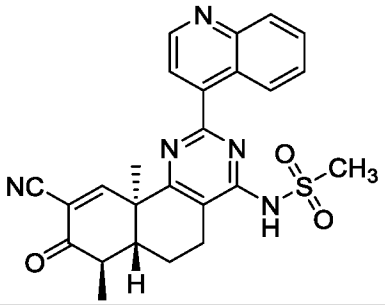
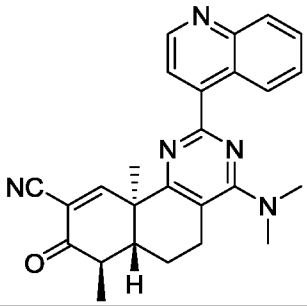
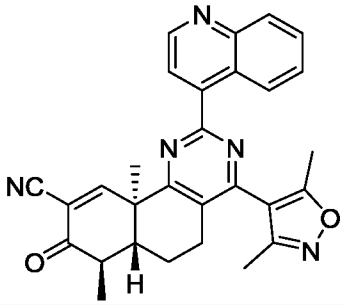
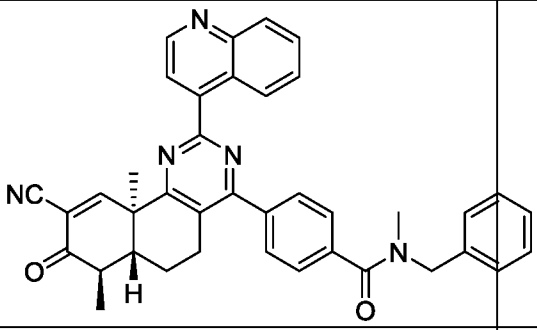
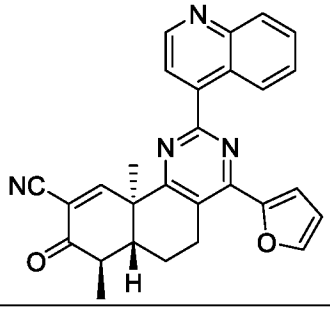
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T73		141	69	407
T74		57	49	507
T75		82	42	552
T76		82	35	315
T77		82	31	264

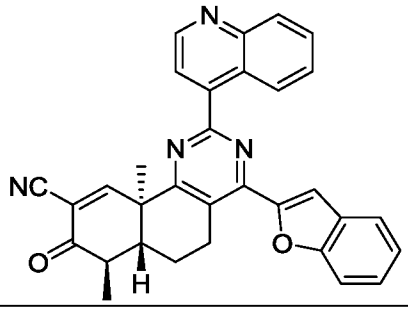
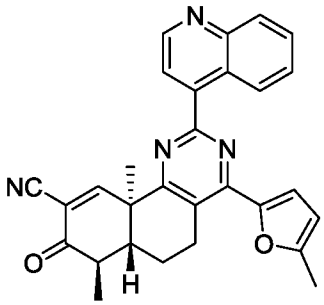
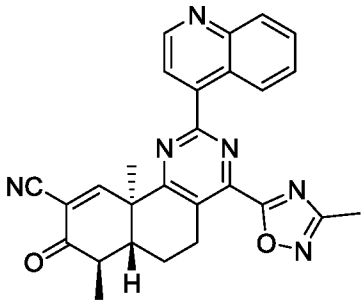
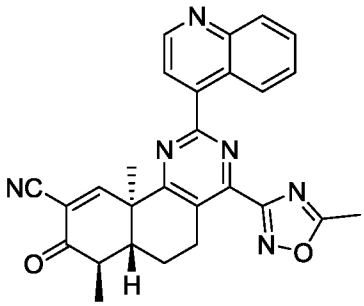
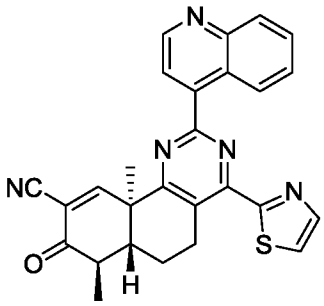
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T78		184	89	629
T79		77	143	109
T80		82	58	312
T81		247	Н/Д	705
T82		169	Н/Д	480

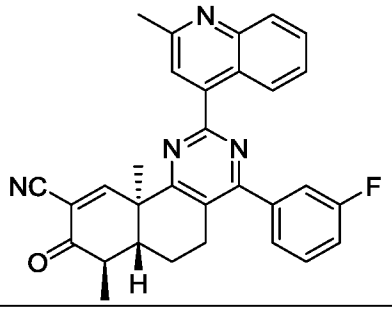
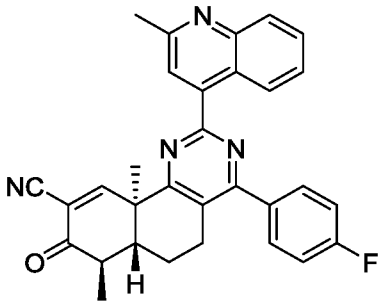
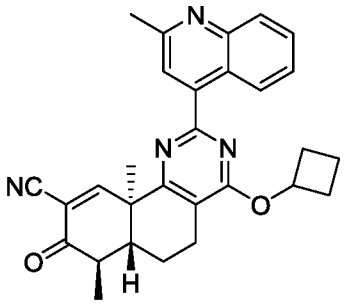
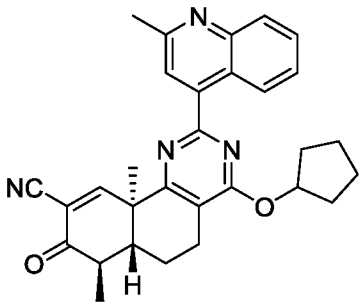
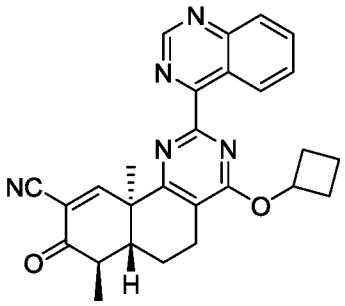
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T83		72	35	484
T84		73	36	321
T85		88	38	307
T86		112	33	276
T87		88	109	245

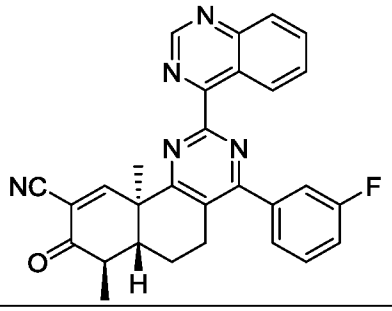
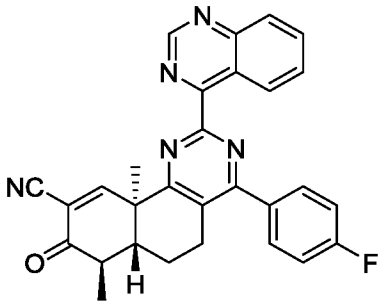
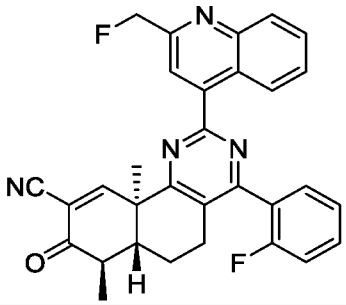
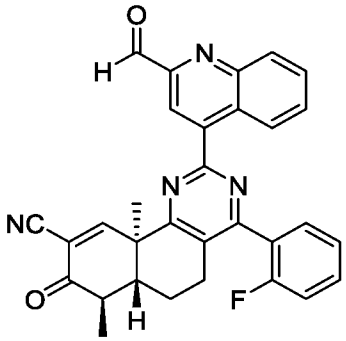
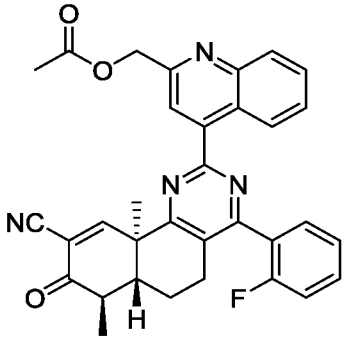
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T88		99	Н/Д	177
T89		87	62	274
T90		90	37	301
T91		323	265	552
T92		164	97	491

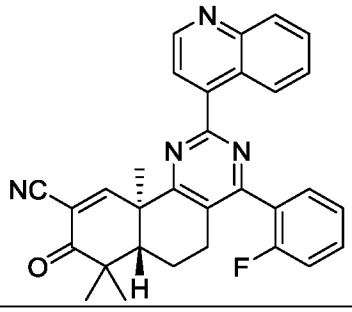
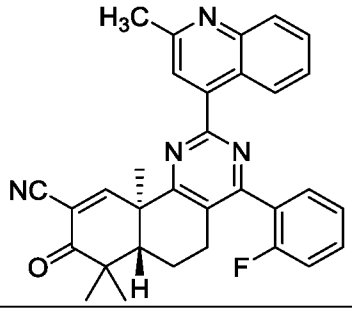
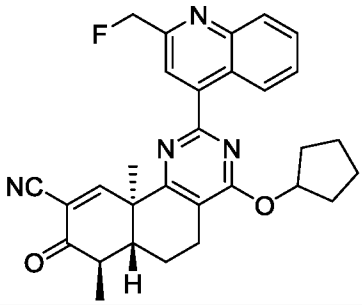
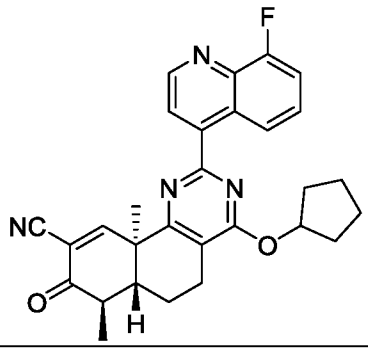
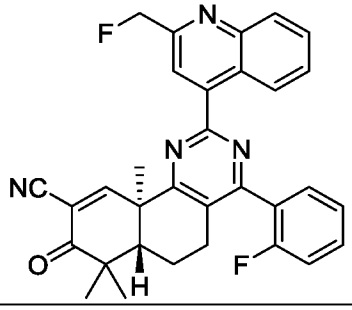
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T93		67	101	283
T94		52	58	321
T95		61	68	430
T96		135	58	492
T97		80	35	330

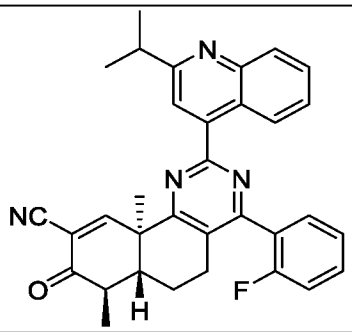
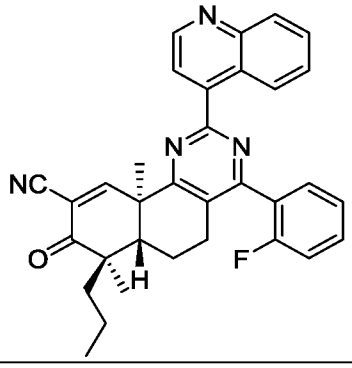
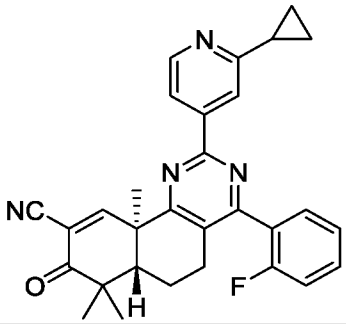
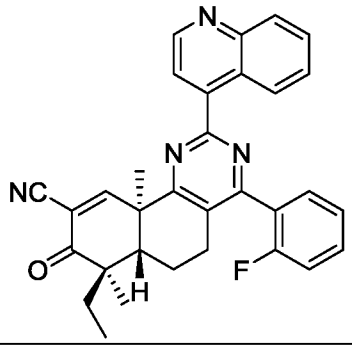
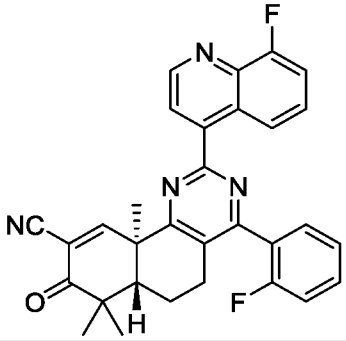
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T98		>2000	>1000	>2000
T99		194	189	508
T100		212	178	865
T101		117	200	295
T102		59	153	287

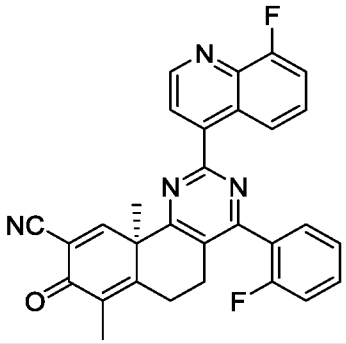
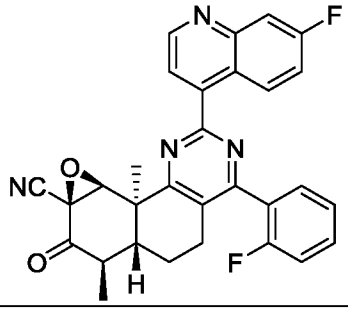
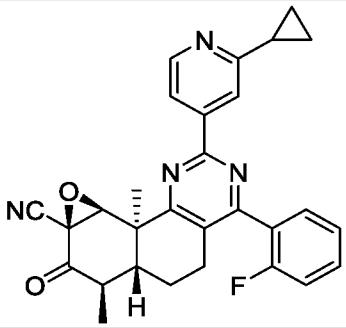
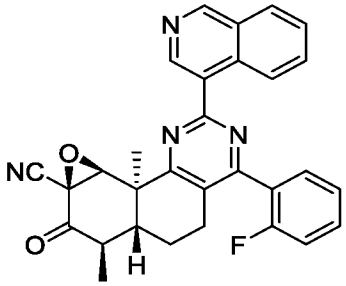
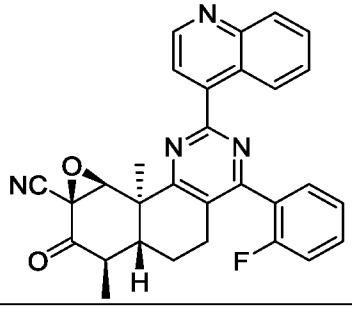
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T103		144	38	277
T104		92	86	293
T105		44	65	292
T106		98	173	139
T107		101	170	284

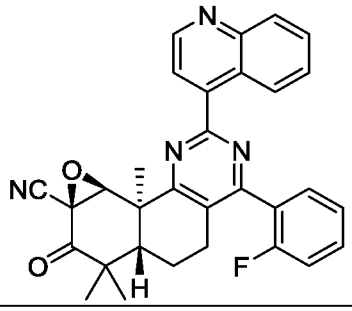
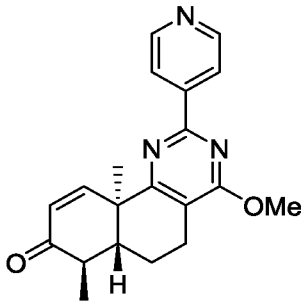
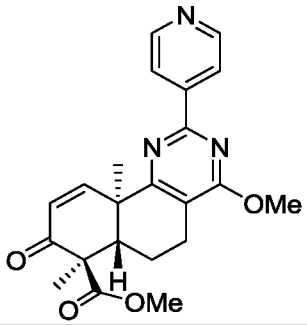
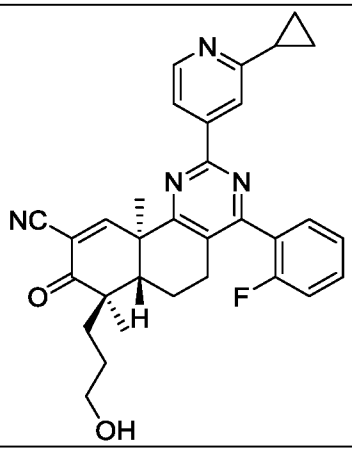
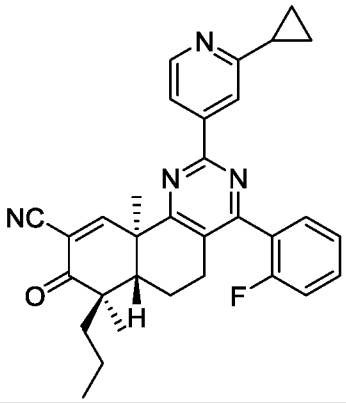
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T108		97	21	225
T109		80	18	251
T110		82	37	317
T111		60	19	317
T112		87	85	559

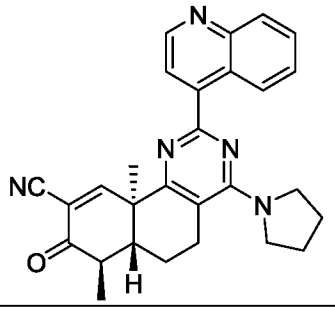
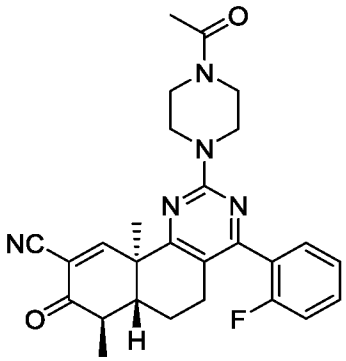
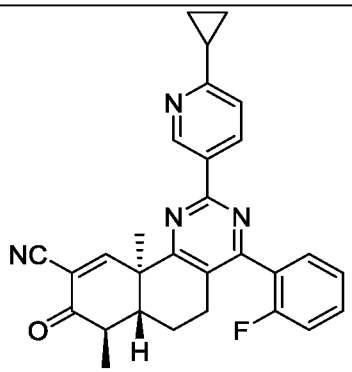
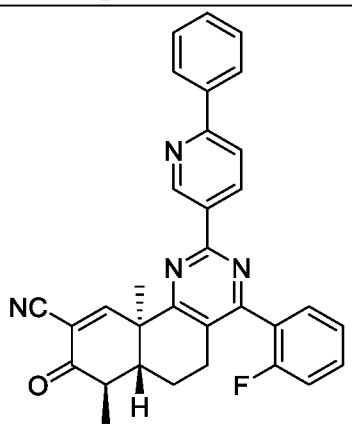
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T113		91	48	734
T114		89	46	484
T115		58	14	260
T116		97	65	303
T117		73	58	232

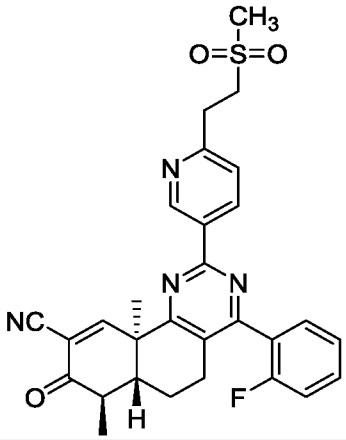
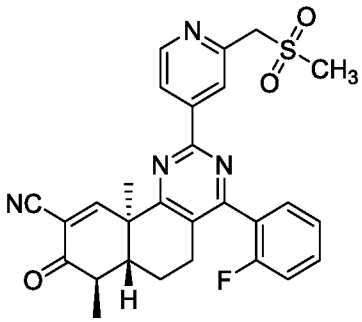
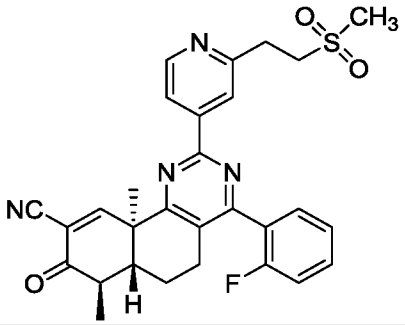
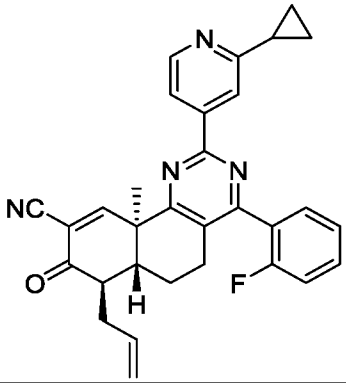
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T118		71	28	395
T119		70	37	351
T120		51	29	334
T121		73	36	390
T122		60	31	402

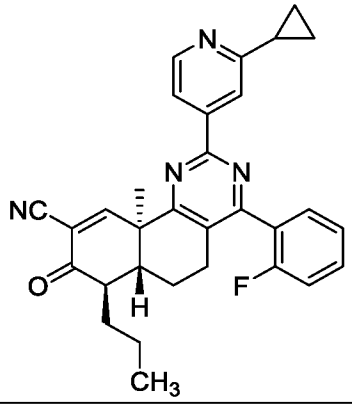
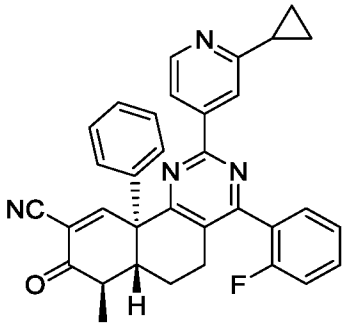
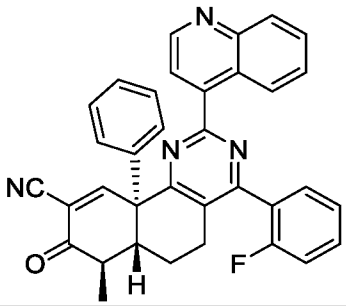
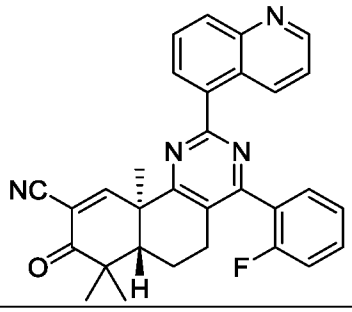
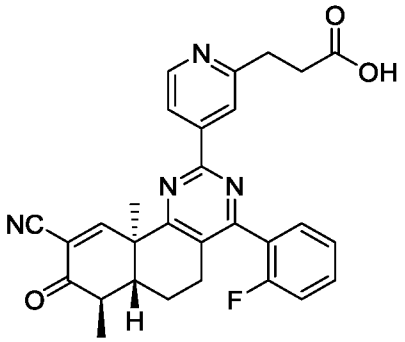
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T123		55	20	371
T124		65	22	220
T125		117	27	549
T126		56	36	280
T127		60	36	343

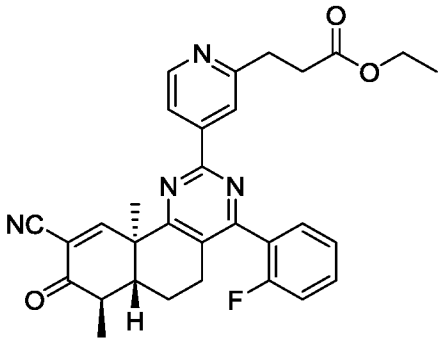
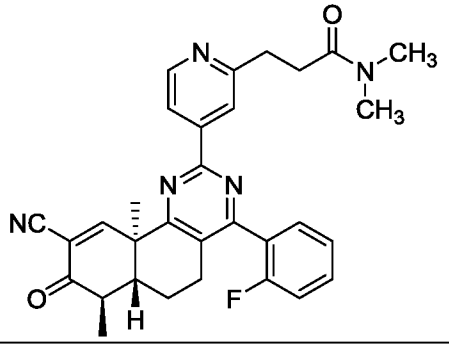
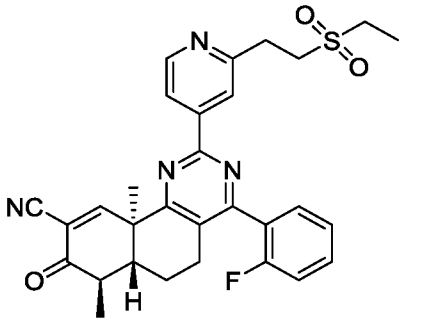
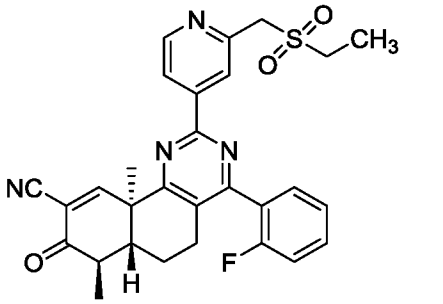
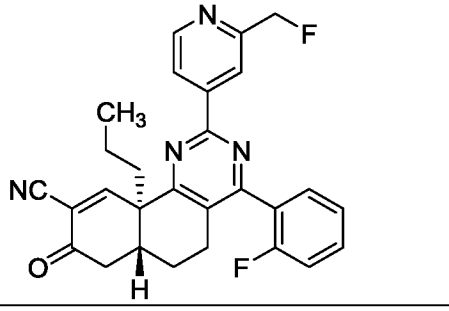
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T128		238	Н/Д	1385
T129		394	Н/Д	697
T130		183	Н/Д	692
T131		Н/Д	Н/Д	Н/Д
T132		113	74	437

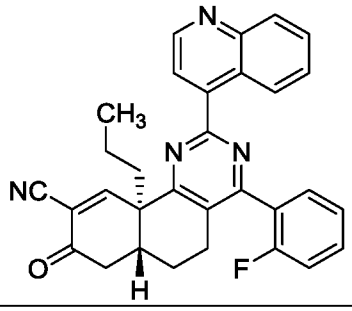
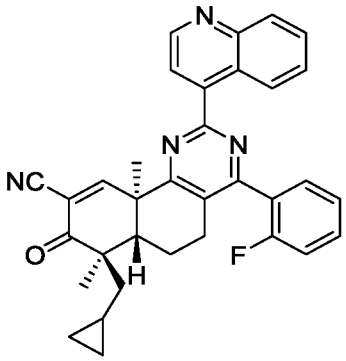
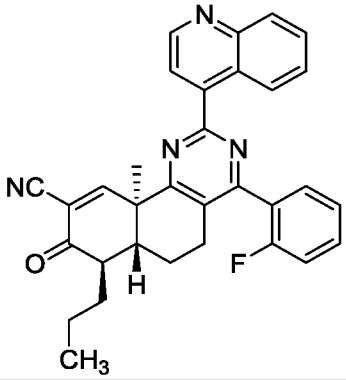
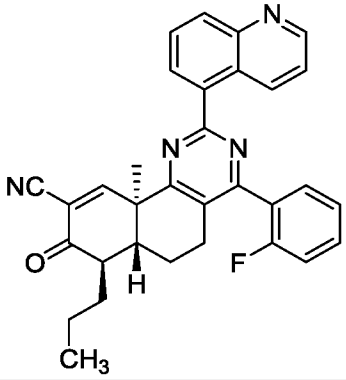
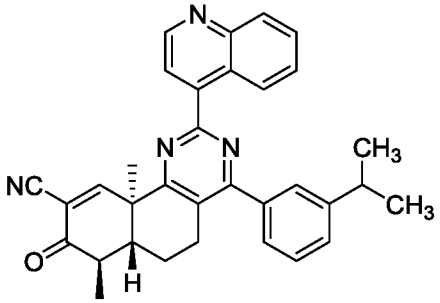
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T133		162	Н/Д	1199
T134		881	Н/Д	3137
T135		2048	Н/Д	>2000
T136		132	25	518
T137		114	9	274

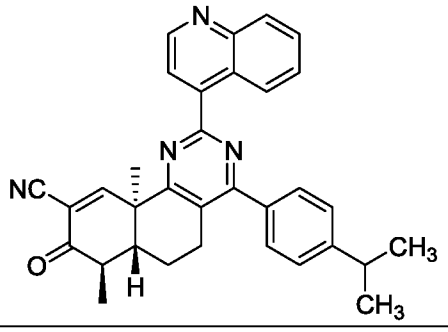
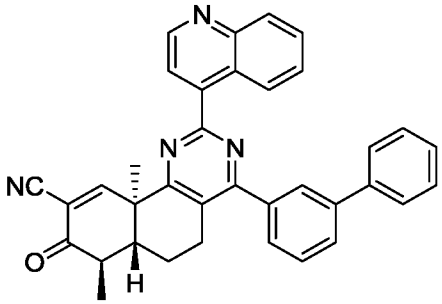
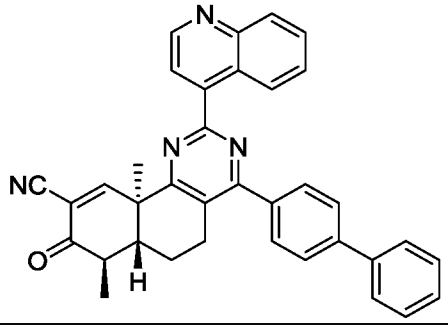
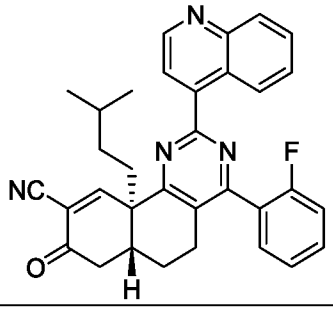
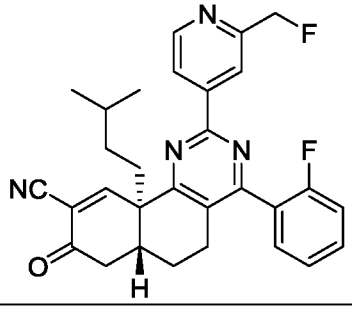
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T138		108	167	641
T139		162	104	222
T140		179	26	451
T141		236	22	557

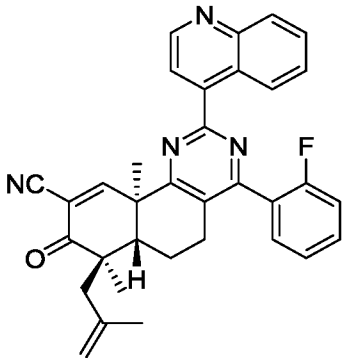
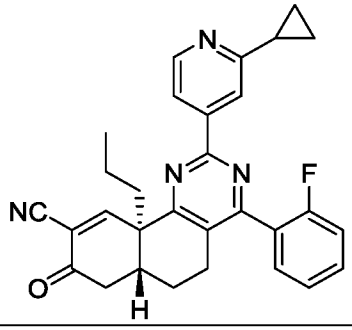
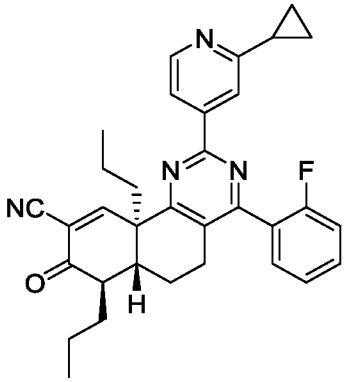
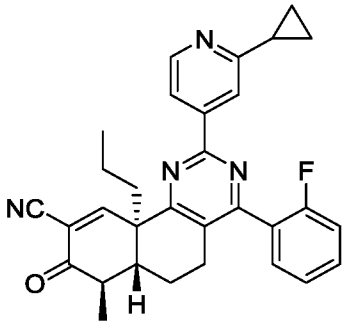
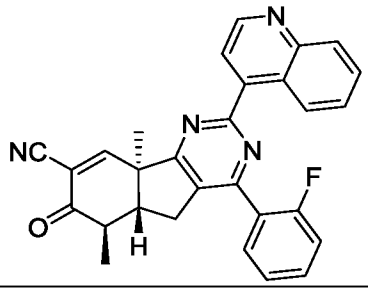
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T142		143	77	217
T143		210	94	538
T144		117	72	299
T145		44	15	337

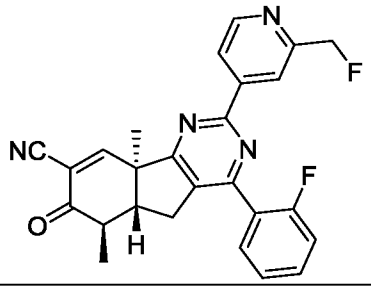
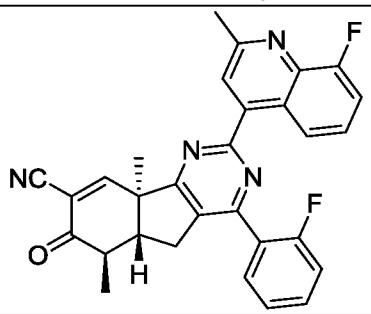
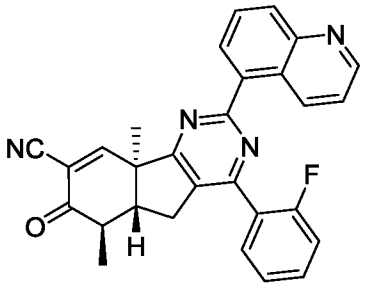
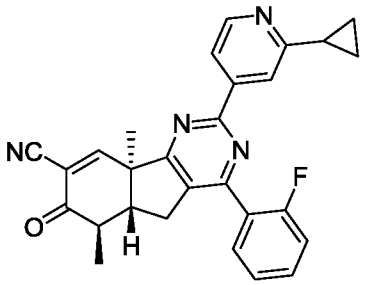
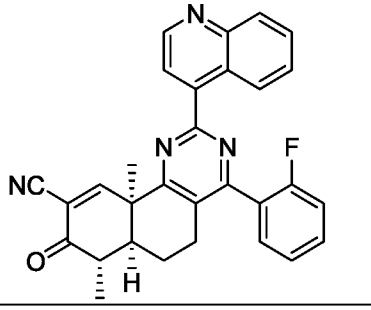
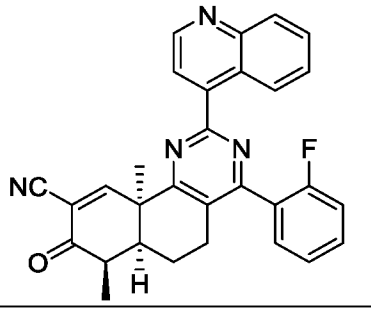
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T146		49	10	447
T147		287	54	>2000
T148		259	77	1758
T149		45	14	330
T150		>2000	Н/Д	>2000

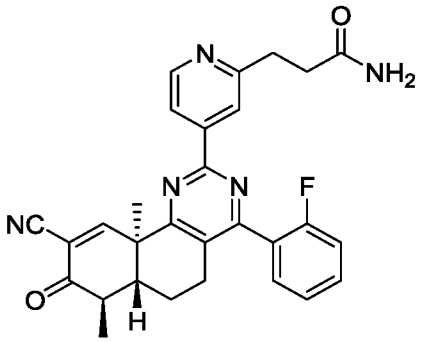
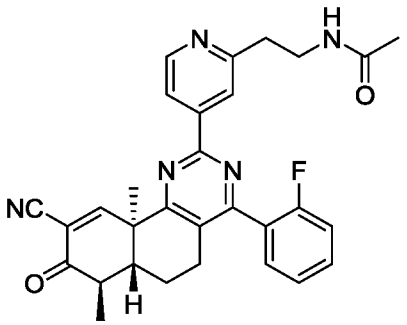
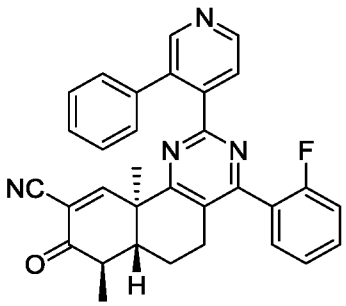
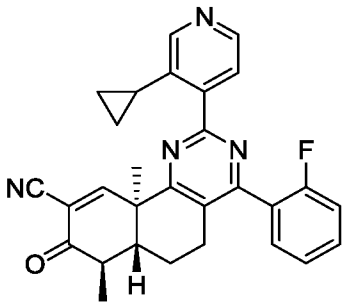
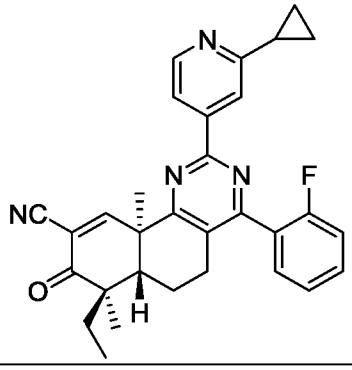
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T151		100	54	1111
T152		81	46	323
T153		102	52	282
T154		119	65	469
T155		100	71	267

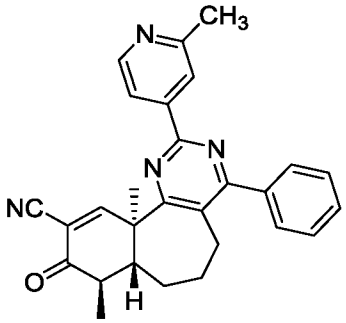
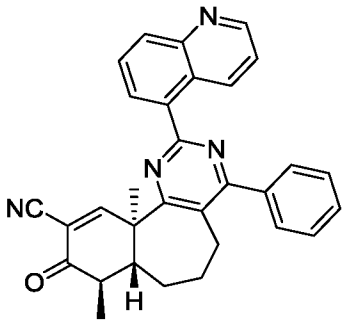
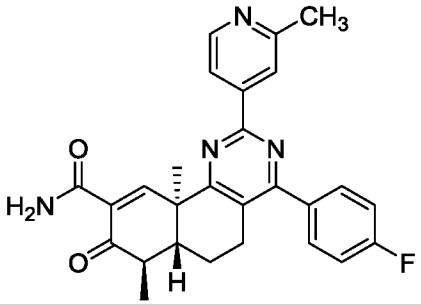
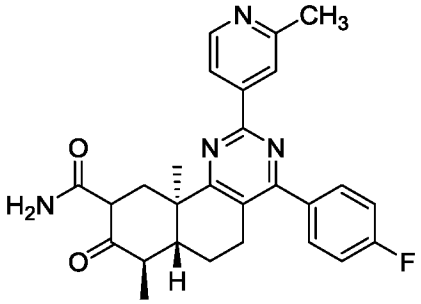
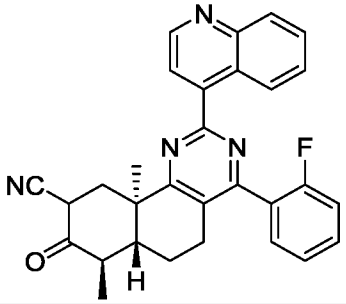
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T156		112	54	333
T157		83	23	304
T158		36	16	315
T159		32	22	337
T160		95	22	418

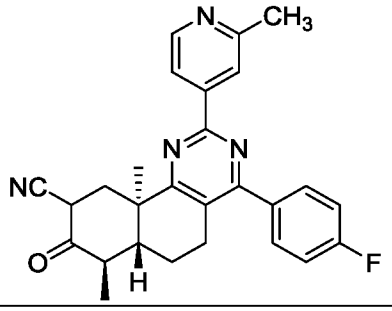
Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T161		134	Н/Д	158
T162		129	50	601
T163		179	Н/Д	312
T164		201	352	1059
T165		274	65	863

Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T166		141	31	878
T167		251	106	493
T168		156	32	1239
T169		118	35	540
T170		245	147	1222

Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T171		263	120	1474
T172		189	Н/Д	998
T173		717	Н/Д	>2000
T174		190	Н/Д	>2000
T175		484	329	>2000
T176		834	455	>2000

Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T177		151	Н/Д	491
T178		113	130	444
T179		115	27	649
T180		61	21	494
T181		158	Н/Д	518

Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T182		37	44	892
T183		94	70	1868
T184		293	Н/Д	1832
T185		>2000	Н/Д	>2000
T186		382	195	>2000

Номер сполуки	Сполука	RORγ IC_{50} (нМ)	hIL17 IC_{50} (нМ)	NRF2 ARE 2× (нМ)
T187		277	Н/Д	>2000

Всі сполуки, композиції та способи, розкриті й заявлені в цьому документі, можуть бути виготовлені та виконані без надмірних експериментів в світлі сьогодення розкриття. Хоча розкриття може бути зосереджено на кількох варіантах здійснення або може бути описано в термінах переважних варіантів здійснення, фахівцям в цій галузі техніки має бути очевидно, що варіанти й модифікації можуть застосовуватися до сполук, композицій і способів без відступу від суті, обсягу й концепції винаходу. Вважається, що всі варіанти й модифікації, очевидні для фахівців в даній області техніки, знаходяться в межах суті, обсягу і концепції винаходу, як це визначено в поданій формулі винаходу.

ПОСИЛАННЯ

Наступні посилання тією мірою, якою вони надають зразкові процедурні чи інші подробиці, що доповнюють викладені в цьому документі, спеціально включені в цей документ шляхом посилання.

Anderson, Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Bolli, et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 13:955-959, 2003.

Bradshaw, et al., Advanced Synthesis and Catalysts, 351:2482-2490, 2009.

Bronner, et al., Expert Opin. Ther. Pat., 2016, Published Online Ahead of Print

Fujiwara, et al., J. Immunol., 193(5):2565-73, 2014.

Gaffen, et al., Nature Reviews Immunology, 14(9):585-600, 2014.

Garigipati, Tetrahedron Letters, 31(14):1969-1972, 1990.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Lu et al., J. Clin. Invest., 121(10):4015-29, 2011.

Miosse and Kolls, Nature Reviews, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008.

Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Ed., Wiley, 2013.

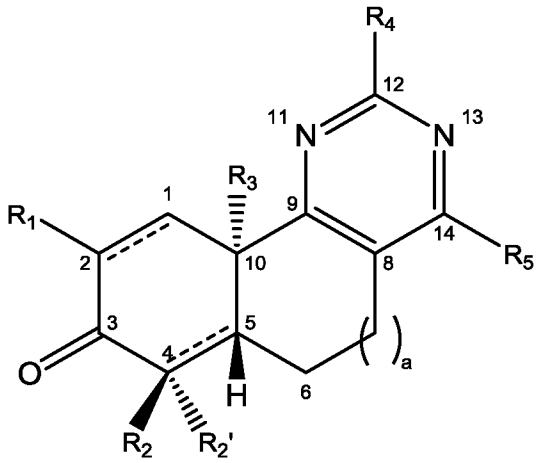
Waite and Skokos, International Journal of Inflammation, 2012:1-10, 2011.

Yang, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 35(10):493-500, 2014.

Zhang, et al., Acta Pharmacologica Sinica, 36:71-87, 2015.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули:



, (I)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 і 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

a дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$, де:

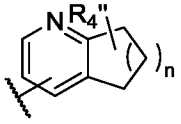
R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq 8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант цих груп; за умови, що, коли зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, аралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений аралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероаралкіл$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, амідо$_{(C\leq 18)}$, заміщений амідо$_{(C\leq 18)}$, або



,

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$,

де:

X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений

варіант будь-якої з цих груп; і

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх тринадцяти груп; або

$-OY_1-A_1$,

де:

Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq8)}$; і

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$,

де:

Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq8)}$;

R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$; або

$-A_3R_d$,

де:

A_3 являє собою -O- або $-NR_e-$,

де:

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

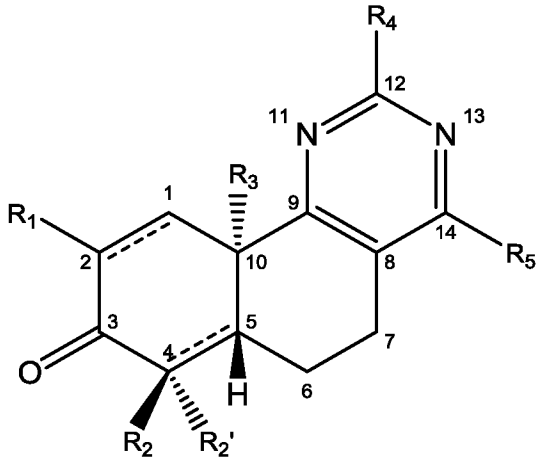
R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;

за умови, що, коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню біля атома вуглецю 5 відсутні;

або її фармацевтично прийнятна сіль;

де, коли будь-який з термінів алкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, амідо, ацил, алкокси, циклоалкокси, ацилокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкоксисульфоніл, алкілсульфоніламіно, алкандіїл, арендіїл, гетероарендіїл або гетероциклоалкандіїл використовується із "заміщеним" модифікатором, один або більше атомів водню були незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$.

2. Сполука за п. 1, далі визначена як:



, (II)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 і 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5 являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

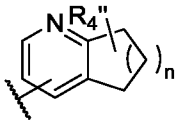
R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, алкеніл$_{(C\leq12)}$, алкініл$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, або заміщений варіант цієї групи;

R_2' відсутній або являє собою водень, алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, алкеніл$_{(C\leq12)}$, алкініл$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант останніх чотирьох груп; за умови, що, коли зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5 являє собою подвійний зв'язок, R_2' відсутній;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$, алкеніл$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, заміщений арил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, або



,

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4" являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -NO_2, -CN, -SH, -$S(O)_2OH$ або -$S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

-X_2-$(CH_2)_p$-R_4"',

де:

X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4"' являє собою алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; і

R_5 являє собою аміно, гідрокси, -$OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх тринадцяти груп; або

-OY_1-A_1,

де:

Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq8)}$; і

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$; або

-Y_2-C(O)NR_c-A_2,

де:

Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq8)}$;

R_c являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$; або

-A_3R_d,

де:

A_3 являє собою -O- або -NR_e-,

де:

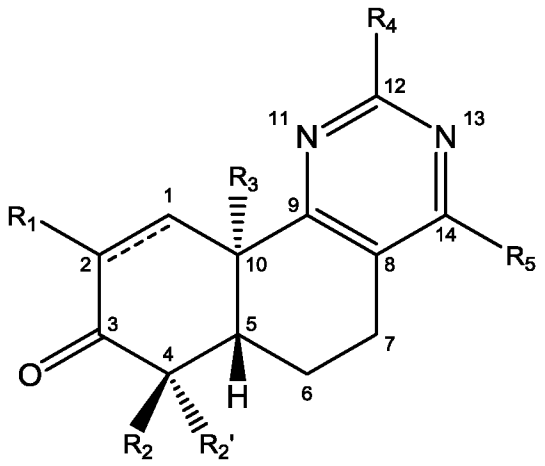
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;

за умови, що, коли атоми вуглецю 4 і 5 з'єднані подвійним зв'язком, R_2' і атом водню біля атома вуглецю 5 відсутні;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, далі визначена як:



, (III)

де:

зв'язок між атомами вуглецю 1 і 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

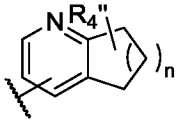
R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq 8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант цієї групи;

R_2' являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант останніх чотирьох груп;

R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, або



,

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4'' являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$,

де:

X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; і

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх дванадцяти груп; або

$-OY_1-A_1$;

де:

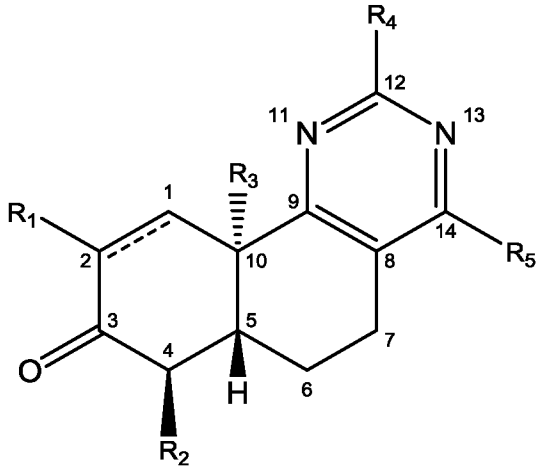
Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq 8)}$; і

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$,

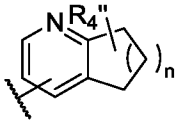
де:
Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq 8)}$;
R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і
A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або
$-A_3R_d$,
де:
A_3 являє собою -O- або $-NR_e-$,
де:
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і
R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, далі визначена як:



, (IV)

де:
зв'язок між атомами вуглецю 1 і 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;
R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:
R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;
R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq 8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант цієї групи;
R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;
R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, гетероарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, або



,
де:
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4" являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або
$-X_2-(CH_2)_p-R_4$"',
де:
X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;
p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4"' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений

варіант будь-якої з цих груп; і

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх дванадцяти груп, або

$-OY_1-A_1$,

де:

Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq8)}$; і

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$,

де:

Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$; або

$-A_3R_d$,

де:

A_3 являє собою -O- або $-NR_e-$,

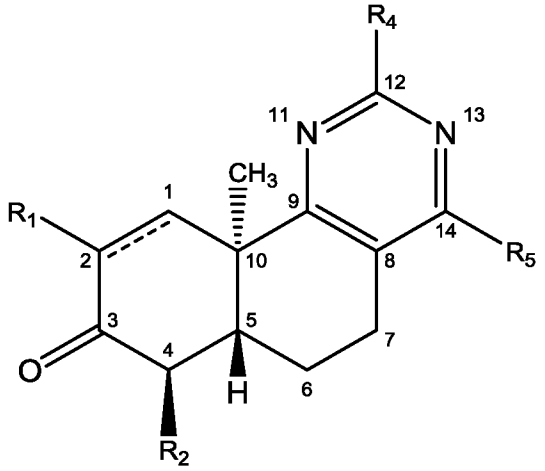
де:

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і

R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4, далі визначена як:



, (V)

де:

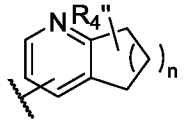
зв'язок між атомами вуглецю 1 і 2 являє собою одинарний зв'язок, епоксидований подвійний зв'язок або подвійний зв'язок;

R_1 являє собою ціано, гетероарил$_{(C\leq8)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:

R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;

R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, алкеніл$_{(C\leq12)}$, алкініл$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, або заміщений варіант цієї групи;

R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, заміщений арил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, або



,

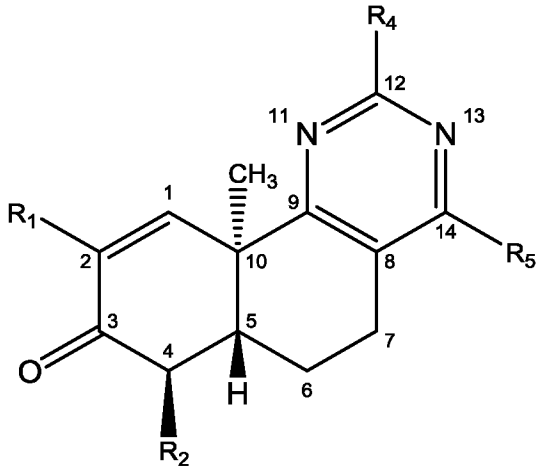
де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4" являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$,

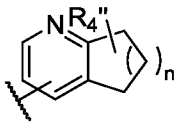
алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або
$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$,
де:
X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;
p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетороарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; і
R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетороарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх дванадцяти груп; або
$-OY_1-A_1$,
де:
Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq 8)}$; і
A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або
$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$,
де:
Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq 8)}$;
R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і
A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або
$-A_3R_d$,
де:
A_3 являє собою -O- або $-NR_e-$,
де:
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і
R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, далі визначена як:



, (VI)

де:
R_1 являє собою ціано, гетороарил$_{(C\leq 8)}$, заміщений гетороарил$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$ або $-C(O)R_a$; де:
R_a являє собою гідрокси, аміно або алкокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп;
R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетороарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq 8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, або заміщений варіант цієї групи;
R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, арил$_{(C\leq 18)}$, заміщений арил$_{(C\leq 18)}$, гетороарил$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетороарил$_{(C\leq 18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq 18)}$, або



,

де:

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4" являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або

$-X_2-(CH_2)_p-R_4$"',

де:

X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4"' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; і

R_5 являє собою аміно, гідрокси, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$, ацилокси$_{(C\leq 12)}$, алкіламіно$_{(C\leq 12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq 12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх дванадцяти груп; або

$-OY_1-A_1$,

де:

Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq 8)}$; і

A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$; або

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$,

де:

Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq 8)}$;

R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і

A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq 12)}$; або

$-A_3R_d$,

де:

A_3 являє собою -O- або $-NR_e$-,

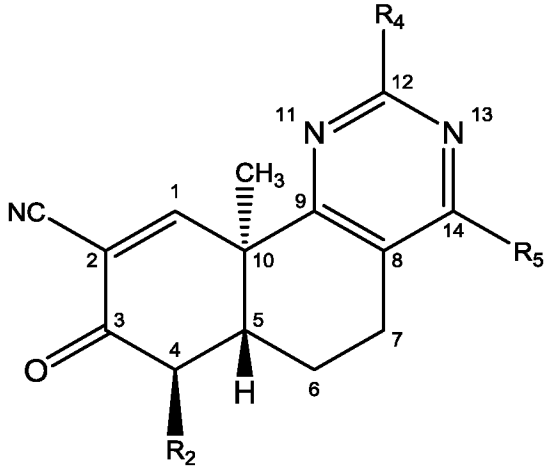
де:

R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 6)}$; і

R_d являє собою ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq 12)}$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, далі визначена як:

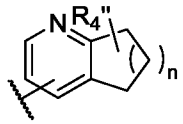


, (VII)

де:

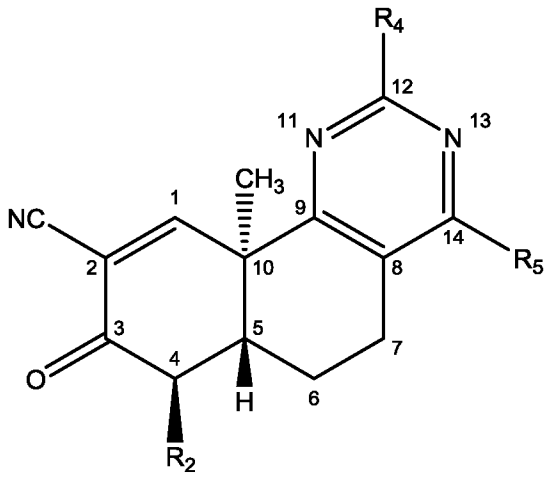
R_2 являє собою водень або алкіл$_{(C\leq 12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 12)}$, алкеніл$_{(C\leq 12)}$, алкініл$_{(C\leq 12)}$, арил$_{(C\leq 12)}$, аралкіл$_{(C\leq 12)}$, гетероарил$_{(C\leq 12)}$, гетероаралкіл$_{(C\leq 12)}$, ацил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений варіант будь-якої з

цих груп, або -алкандіїл$_{(C\leq8)}$-циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, або заміщений варіант цієї групи;
R_4 являє собою аміно, циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений циклоалкіл$_{(C\leq18)}$, арил$_{(C\leq18)}$, заміщений арил$_{(C\leq18)}$, гетероарил$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq18)}$, або



,

де:
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4" являє собою -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -NO_2, -CN, -SH, -$S(O)_2OH$ або -$S(O)_2NH_2$, або алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, алкіламіно$_{(C\leq8)}$, діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; або
-X_2-$(CH_2)_p$-R_4"',
де:
X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq12)}$;
p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
R_4"' являє собою алкіл$_{(C\leq8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq8)}$, арил$_{(C\leq8)}$, гетероарил$_{(C\leq8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq8)}$, ацил$_{(C\leq8)}$, амідо$_{(C\leq8)}$, алкокси$_{(C\leq8)}$, ацилокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп; і
R_5 являє собою аміно, гідрокси, -$OS(O)_2C_6H_4CH_3$, ізопропокси, алкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкіл$_{(C\leq12)}$, циклоалкокси$_{(C\leq12)}$, арил$_{(C\leq12)}$, аралкіл$_{(C\leq12)}$, гетероарил$_{(C\leq12)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$, ацил$_{(C\leq12)}$, ацилокси$_{(C\leq12)}$, алкіламіно$_{(C\leq12)}$, діалкіламіно$_{(C\leq12)}$, алкілсульфоніламіно$_{(C\leq12)}$ або заміщений варіант будь-якої з останніх дванадцяти груп; або
-OY_1-A_1,
де:
Y_1 являє собою алкандіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений алкандіїл$_{(C\leq8)}$; і
A_1 являє собою циклоалкіл$_{(C\leq8)}$ або заміщений циклоалкіл$_{(C\leq8)}$; або
-Y_2-C(O)NR_b-A_2,
де:
Y_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq8)}$ або заміщений арендіїл$_{(C\leq8)}$;
R_b являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і
A_2 являє собою аралкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений аралкіл$_{(C\leq12)}$; або
-A_3R_d,
де:
A_3 являє собою -O- або -NR_e-,
де:
R_e являє собою водень, алкіл$_{(C\leq6)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq6)}$; і
R_d являє собою ацил$_{(C\leq12)}$ або заміщений ацил$_{(C\leq12)}$;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
8. Сполука за п. 7, далі визначена як:



, (VII)

де:

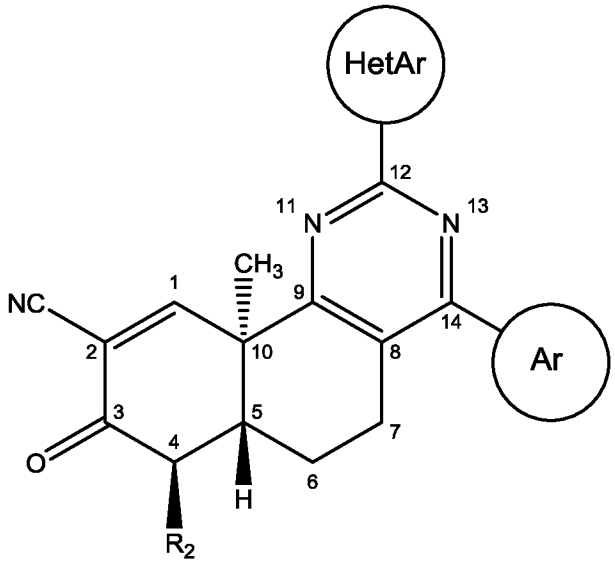
R_2 являє собою водень, алкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq12)}$;

R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$; і

R_5являє собою арил$_{(C\leq12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq12)}$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 7, далі визначена як:



, (VIII)

де:

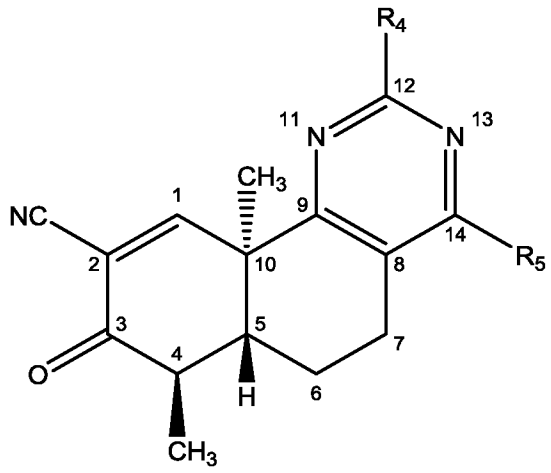
R_2 являє собою алкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq12)}$;

HetAr являє собою гетероарил$_{(C\leq18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq18)}$; і

Ar являє собою арил$_{(C\leq12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq12)}$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 8, далі визначена як:



, (IX)

де:

R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq 18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$; і

R_5 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R_1 являє собою ціано.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 і 11, де R_2 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, 11 і 12, де R_2' являє собою водень, алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 і 11-13, де R_3 являє собою алкіл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений алкіл$_{(C\leq 12)}$.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 і 10-14, де R_4 являє собою гетероарил$_{(C\leq 18)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq 18)}$.

16. Сполука за п. 15, де R_4 являє собою гетероарильну$_{(C\leq 12)}$ або заміщену гетероарильну$_{(C\leq 12)}$ групу, причому щонайменше один з гетероатомів у ароматичному кільці являє собою атом азоту.

17. Сполука за п. 16, де R_4 являє собою 3-піридиніл, 4-піридиніл, 4-(2-циклопропіл)піридиніл, 5-(2-циклопропіл)піридиніл, 4-(2-морфоліно)піридиніл, 4-(2-феніл)піридиніл, 3-(5-метил)піридиніл, 3-(6-метил)піридиніл, 4-(2-метил)піридиніл, 4-(3-метил)піридиніл, 3-піразоло[1,5-a]піридиніл, 3-(N-метил)піроло[2,3-b]піридиніл, 5-ізохінолініл, 2-ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 4-(3-феніл)піридиніл, 5-(2-феніл)піридиніл, 3-(5-метил)піридиніл, 4-(3-метил)піридиніл, 4-(3,5-диметил)ізоксазоліл, 4-(2-метил)піридиніл, 4-(3-метил)піридиніл, 3-(4-метил)піридиніл, 4-(6-метил)піримідиніл, 6-(4-метил)піримідиніл, 4-піридазиніл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 4-хінолініл, 5-хінолініл, 6-хінолініл, 8-хінолініл, 4-ізохінолініл, 3-(8-метил)хінолініл, 4-(2-метил)хінолініл, 4-(2-ізопропіл)хінолініл, 4-(6-метил)хінолініл, 4-(7-метил)хінолініл, 4-(8-метил)хінолініл, 2-(N-метил)індоліл, 5-(2,4-диметил)тіазоліл, 3-(5-метил)оксадіазоліл, 4-(2-трифторметил)піридиніл, 4-(3-фтор)піридиніл, 4-(2-метокси)піридиніл, 4-(2-гідроксиметил)піридиніл, 4-(2-ацетиламіно)піридиніл, 4-(2-фторметил)піридиніл, 4-(2-ацетамідилетил)піридиніл, 4-(2-фторметил)хінолініл, 4-(2-ацетоксиметил)хінолініл, 4-(2-форміл)хінолініл, 4-(6-фтор)хінолініл, 4-(7-фтор)хінолініл, 4-(8-фтор)хінолініл, 4-(6,8-дифтор)хінолініл, 4-(6-фтор-2-метил)хінолініл або 4-(8-фтор-2-метил)хінолініл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 і 11-14, де R_4 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 і 11-14, де R_4 являє собою -X_2-$(CH_2)_p$-R_4'''; де:

X_2 являє собою арендіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений арендіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, заміщений гетероциклоалкандіїл$_{(C\leq 12)}$, гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарендіїл$_{(C\leq 12)}$;

p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

R_4''' являє собою алкіл$_{(C\leq 8)}$, циклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, арил$_{(C\leq 8)}$, гетероарил$_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкіл$_{(C\leq 8)}$, ацил$_{(C\leq 8)}$, амідо$_{(C\leq 8)}$, алкокси$_{(C\leq 8)}$, ацилокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкокси$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-алкіламіно$_{(C\leq 8)}$, -C(O)-діалкіламіно$_{(C\leq 8)}$, алкілсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, арилсульфоніл$_{(C\leq 8)}$, алкоксисульфоніл$_{(C\leq 8)}$ або заміщений варіант будь-якої з цих груп.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 і 10-19, де R_5 являє собою арил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений арил$_{(C\leq 12)}$.

21. Сполука за п. 20, де R_5 являє собою заміщений арил$_{(C\leq 12)}$.

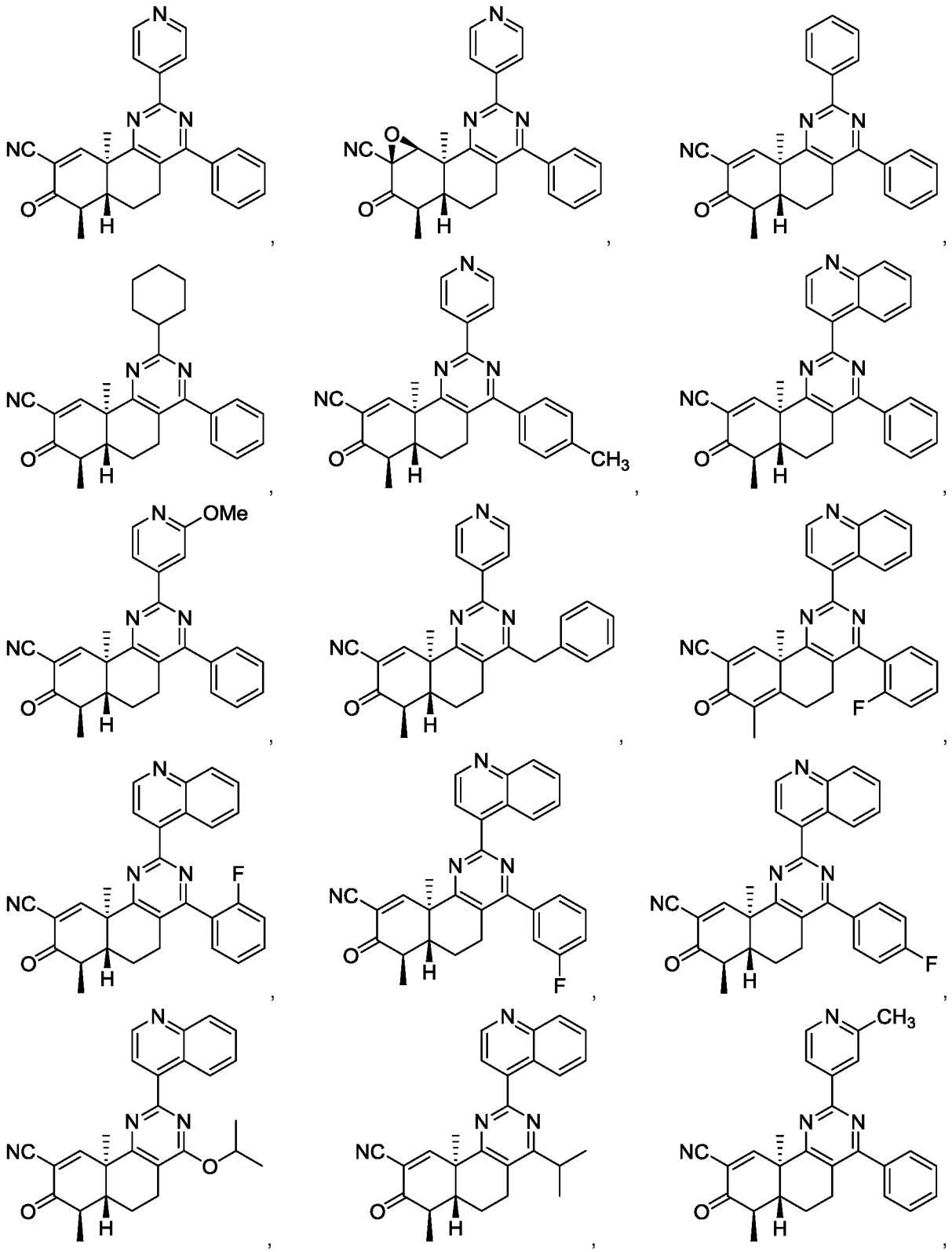
22. Сполука за п. 20 або 21, де R_5 додатково містить один або декілька атомів фтору.

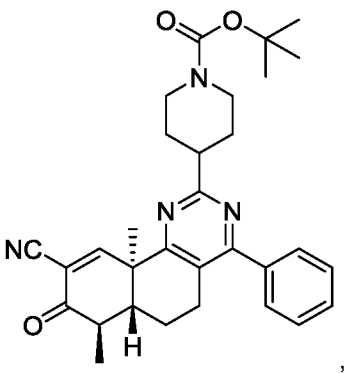
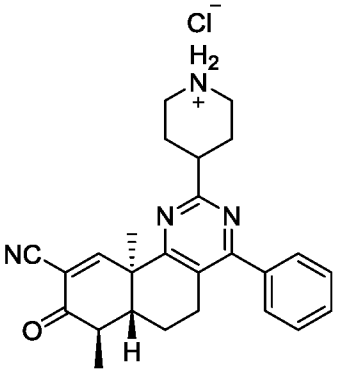
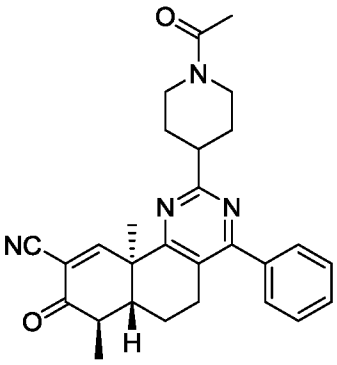
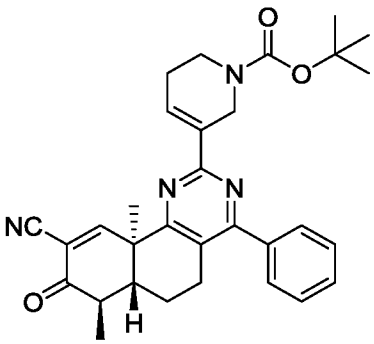
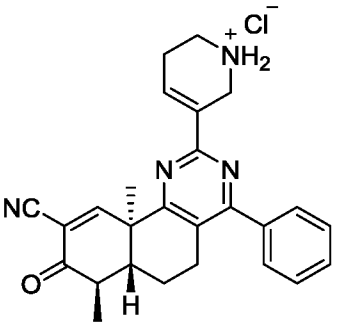
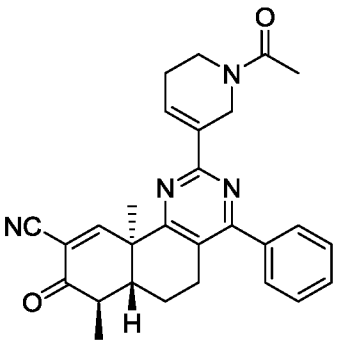
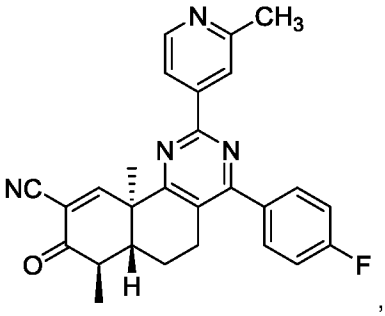
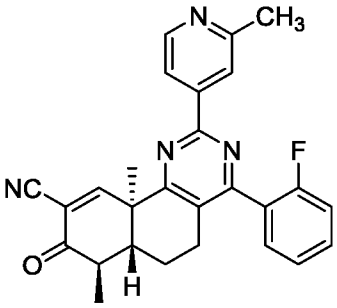
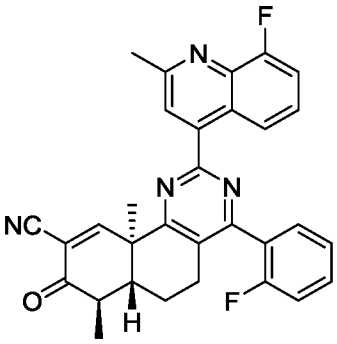
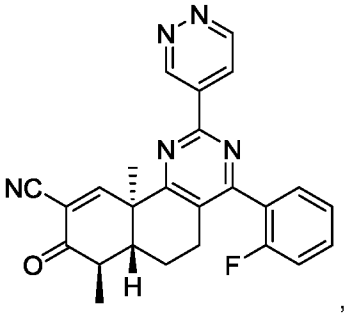
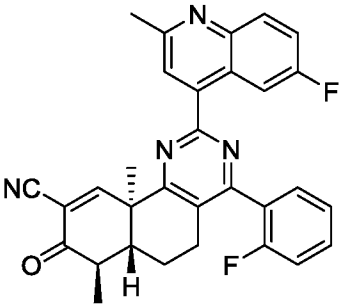
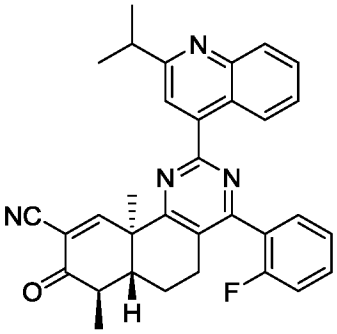
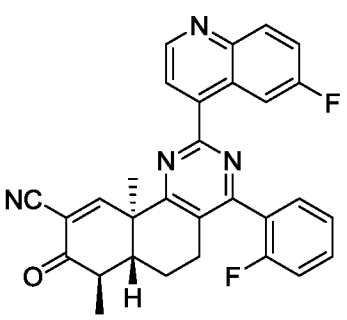
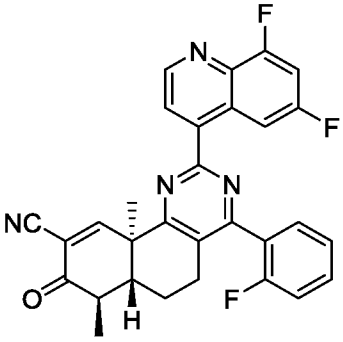
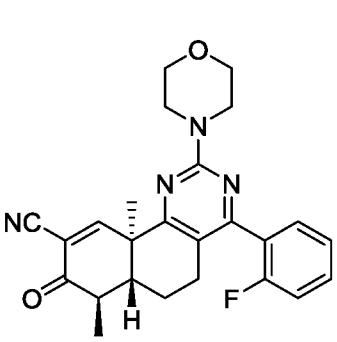
23. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 і 11-19, де R_5 являє собою гетероарил$_{(C\leq 12)}$ або заміщений гетероарил$_{(C\leq 12)}$.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 і 11-19, де R_5 являє собою гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$ або заміщений гетероциклоалкіл$_{(C\leq12)}$.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 і 11-19, де R_5 являє собою ізопропокси.

26. Сполука за п. 1, де сполука далі визначена як:

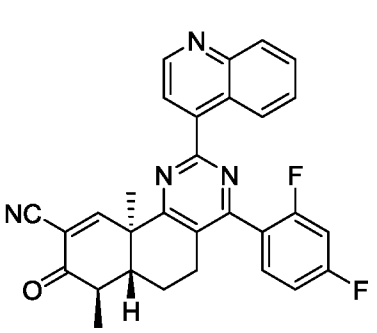
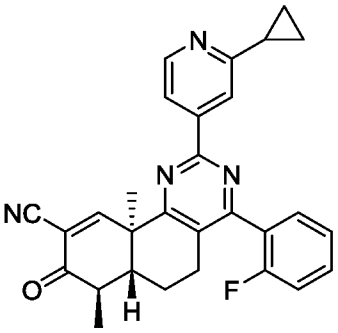
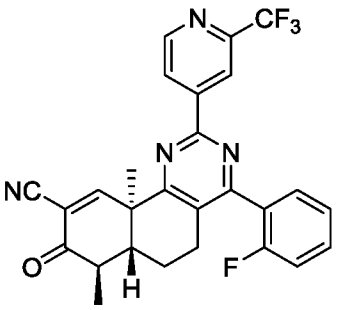
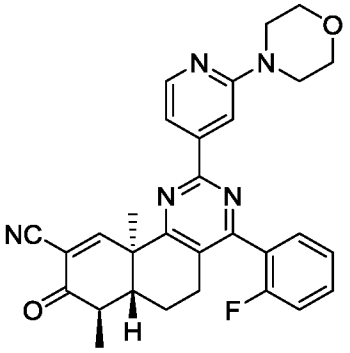
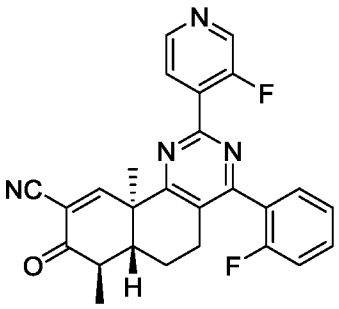
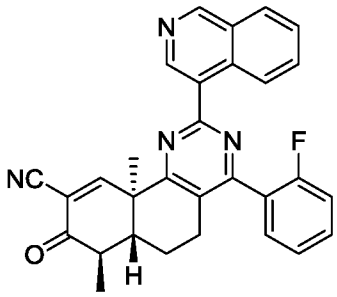
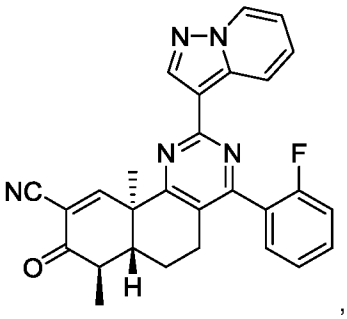
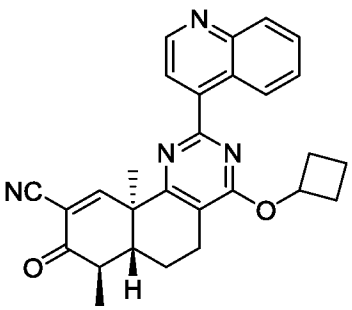
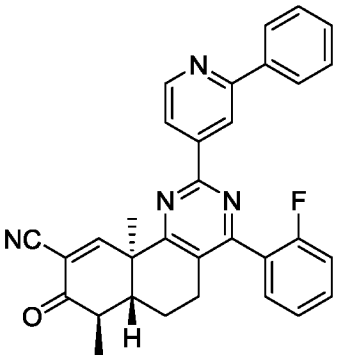
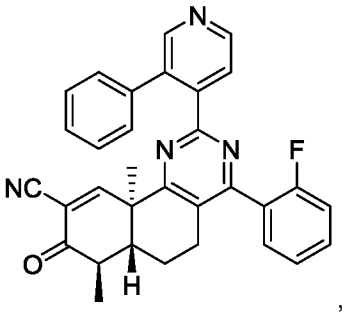
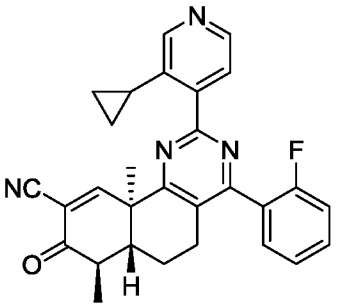
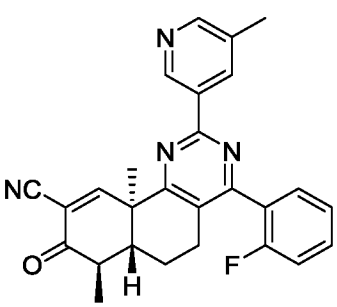
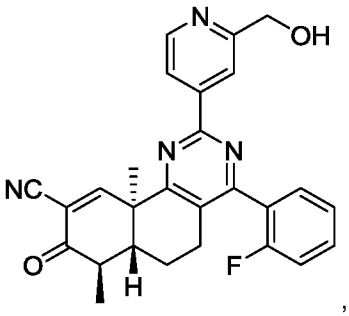


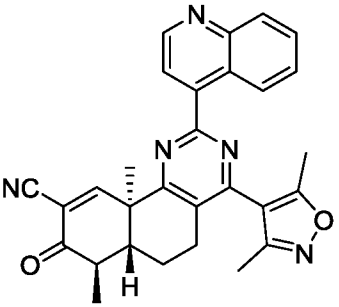

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

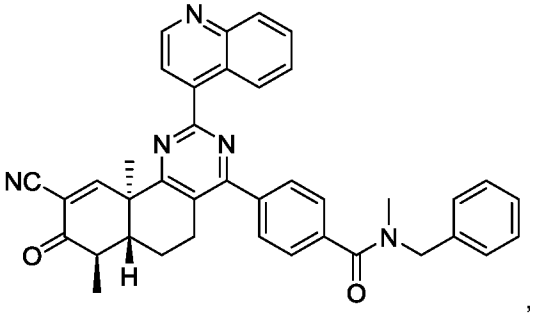
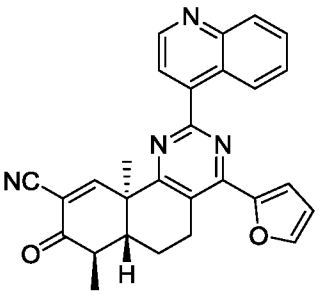
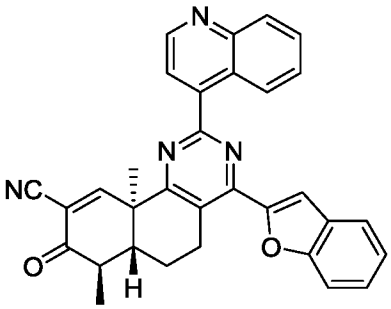
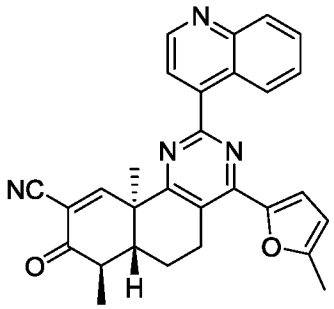
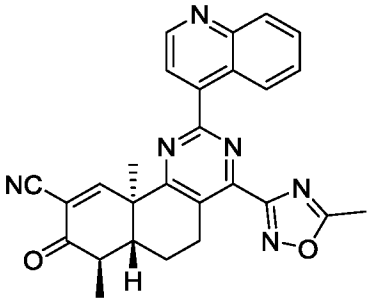
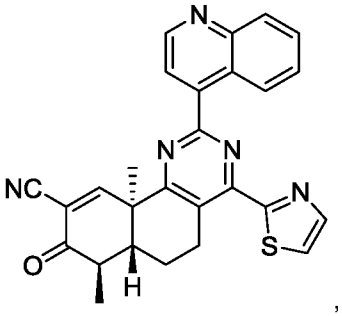
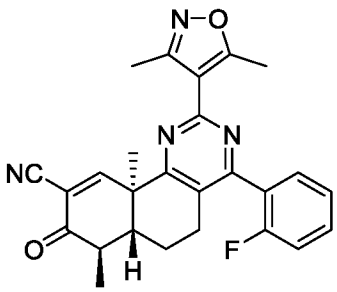
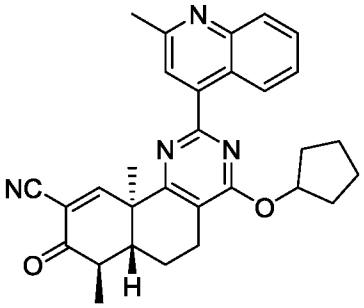
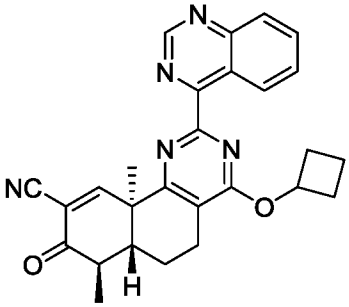
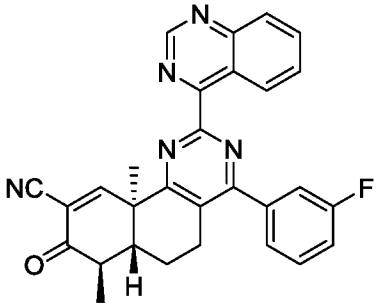
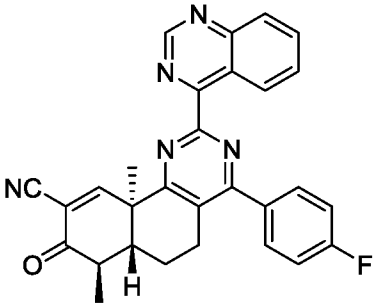
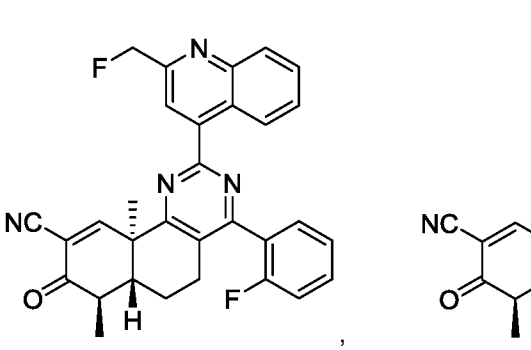
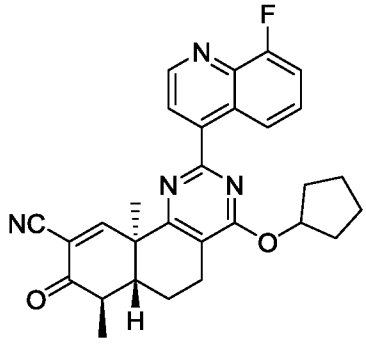
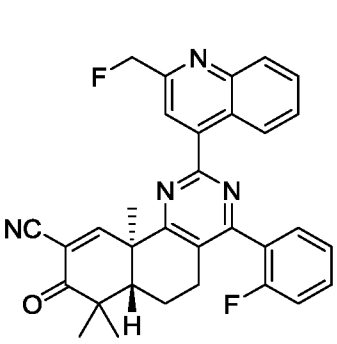
,

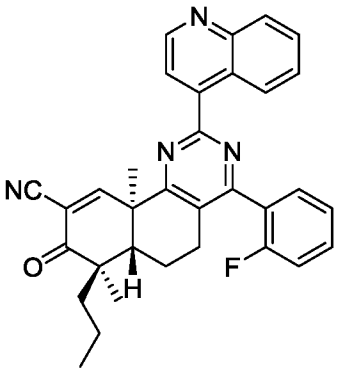
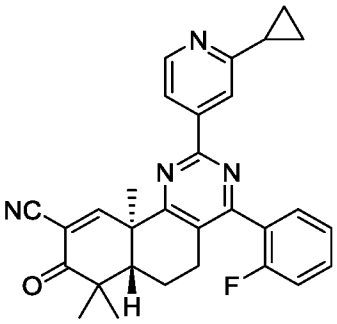
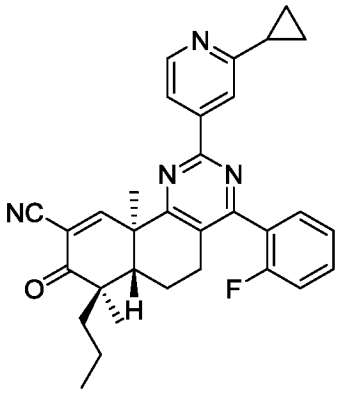
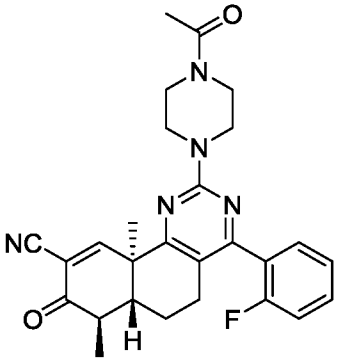
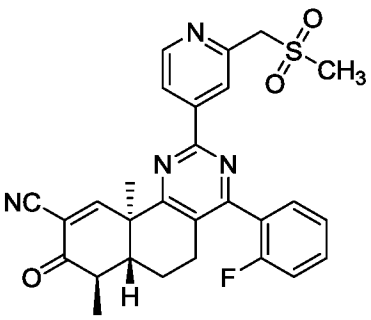
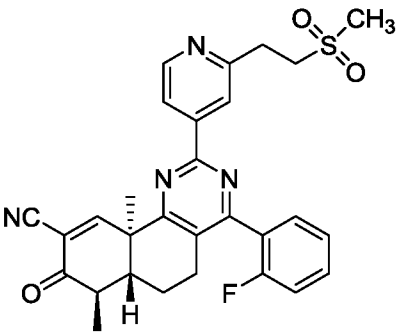
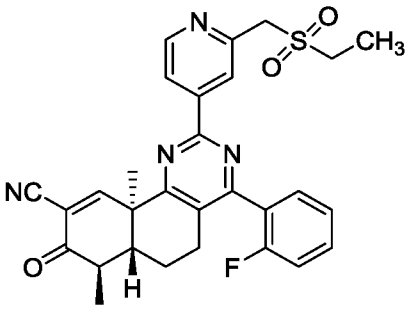
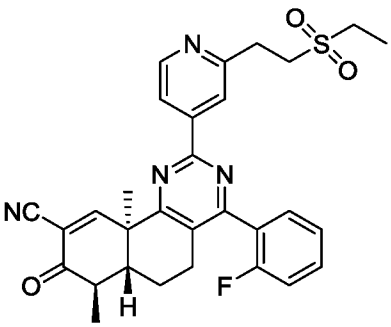
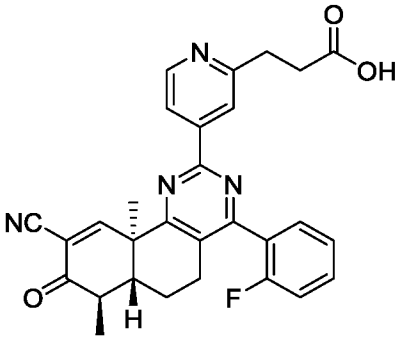
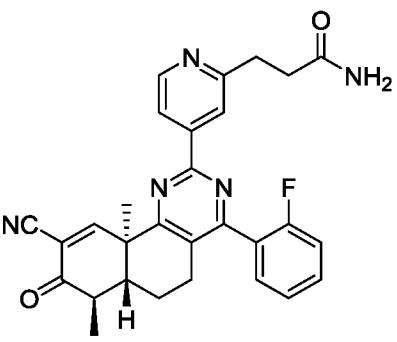
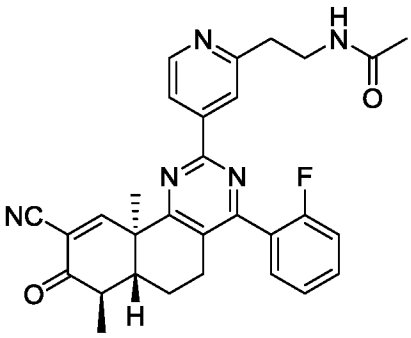
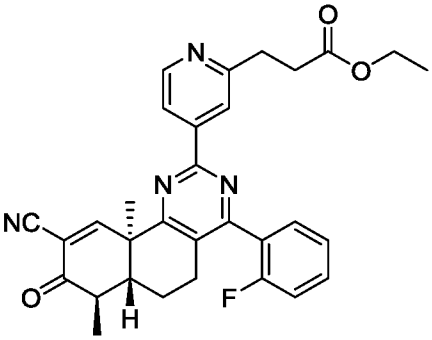

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

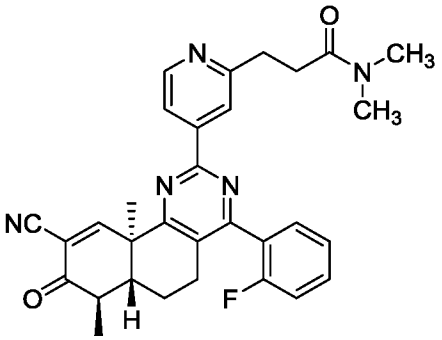
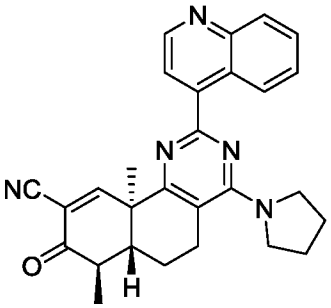
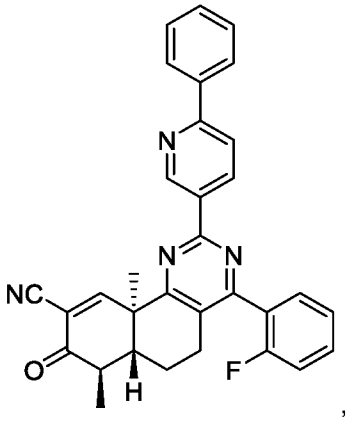
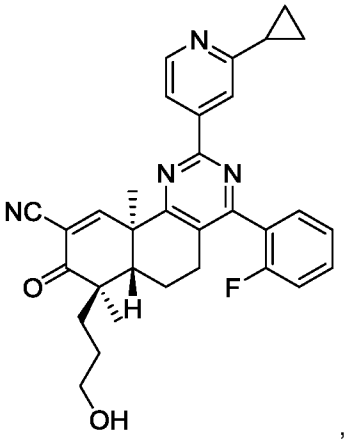
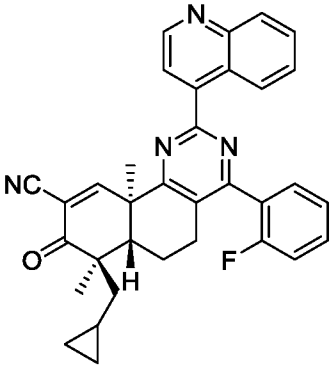
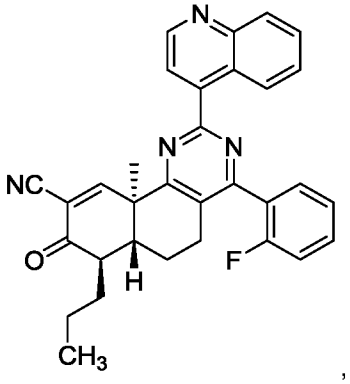
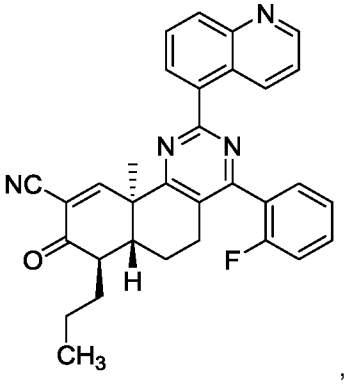
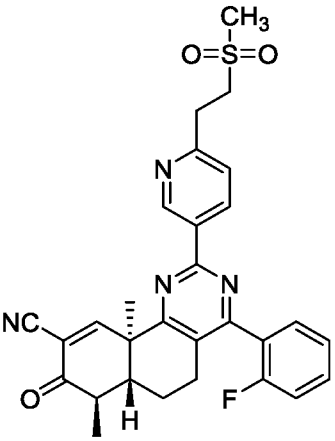
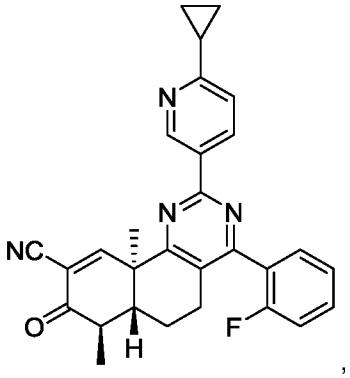
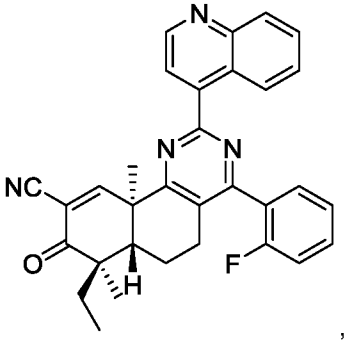
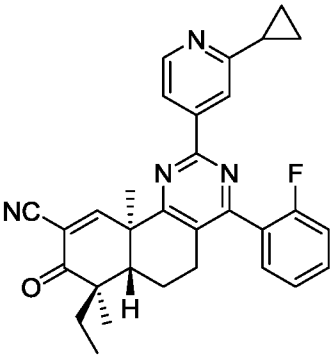
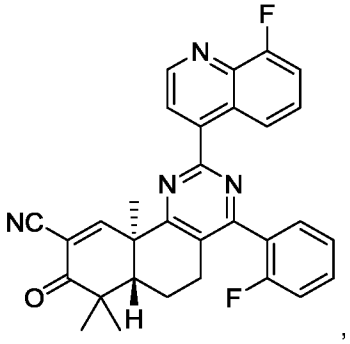
,

,

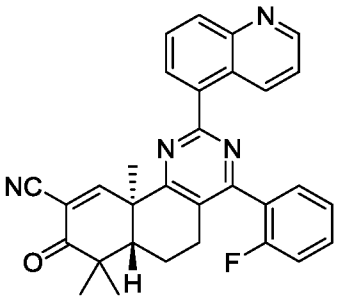
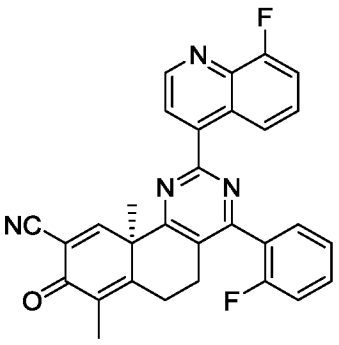
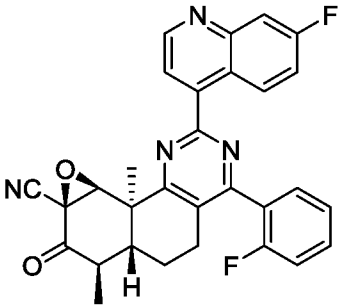
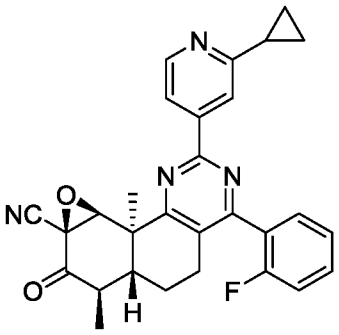
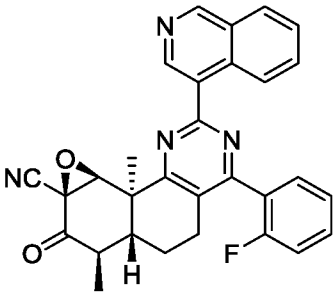
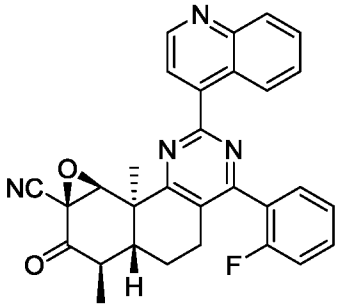
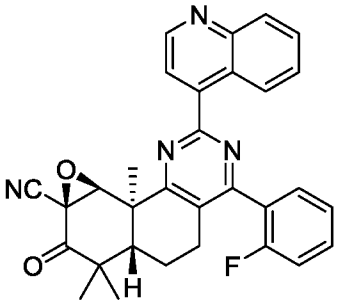
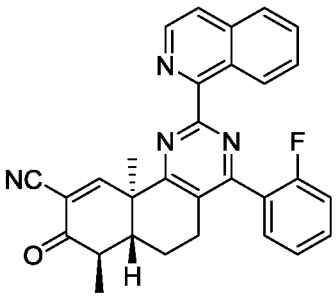
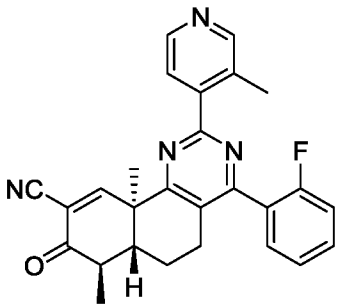
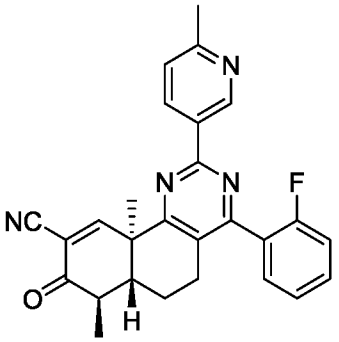
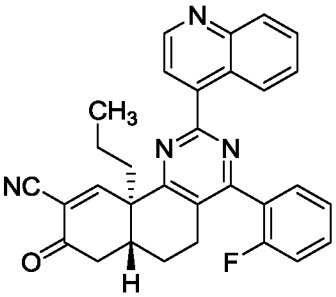
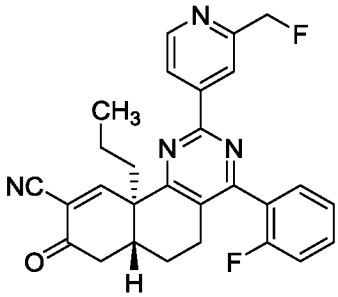
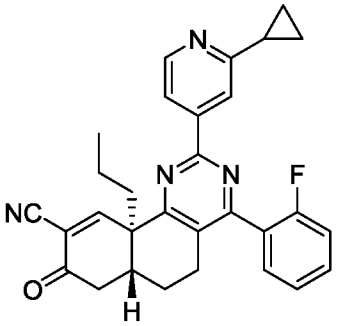
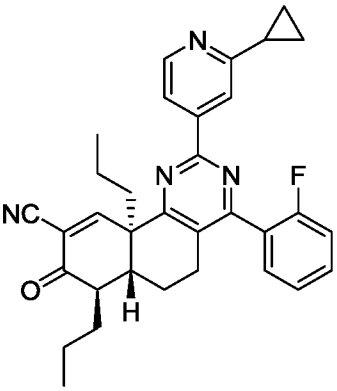
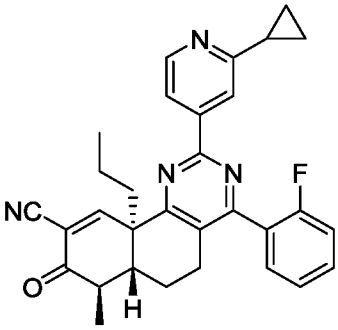
,

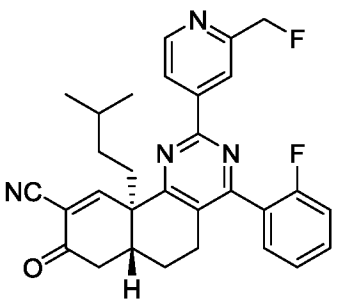
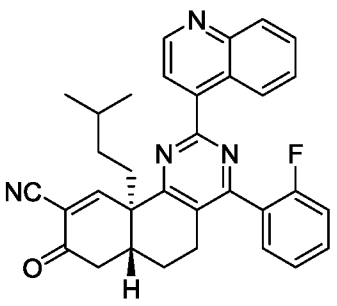
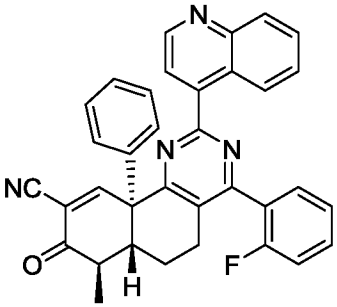
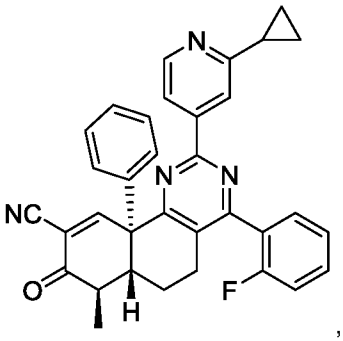
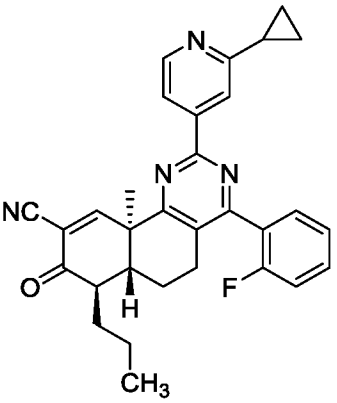
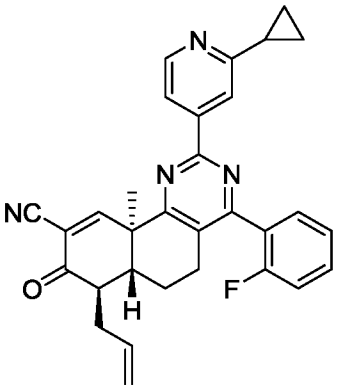
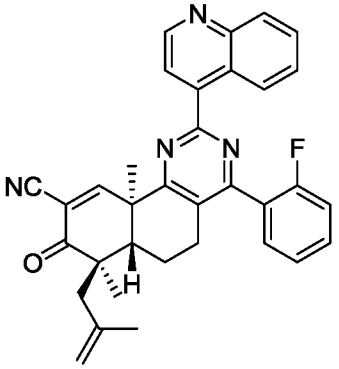
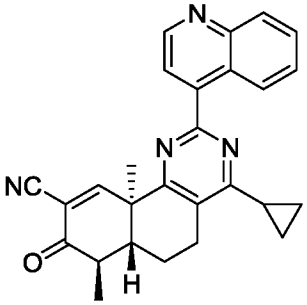
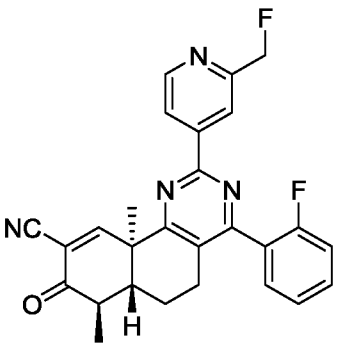
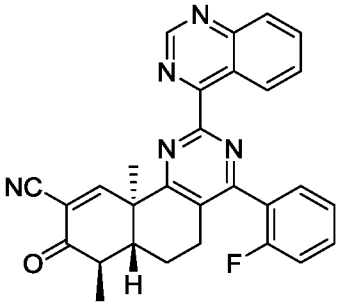
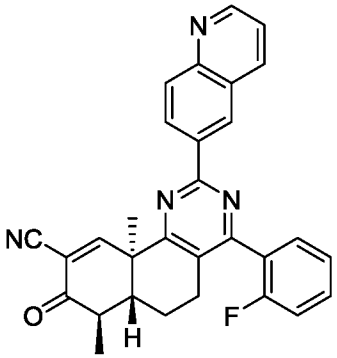
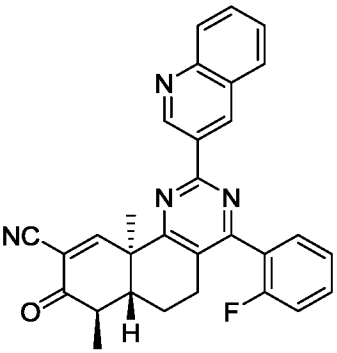
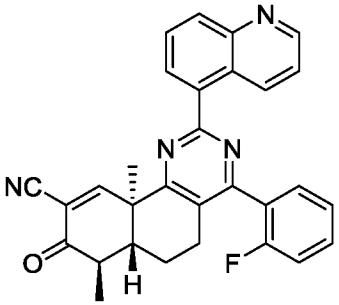
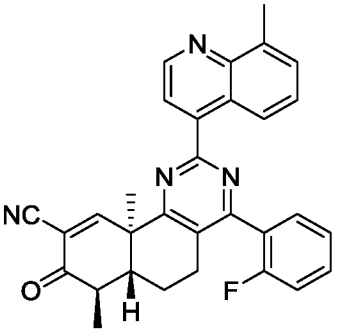
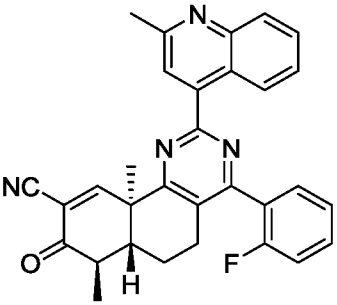
,

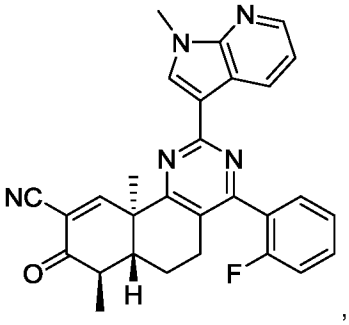
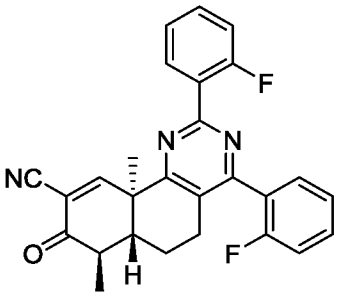
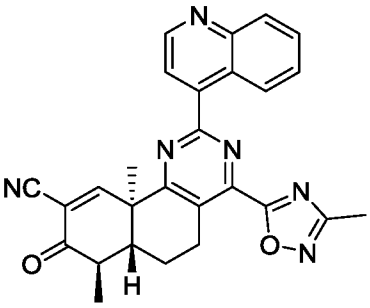
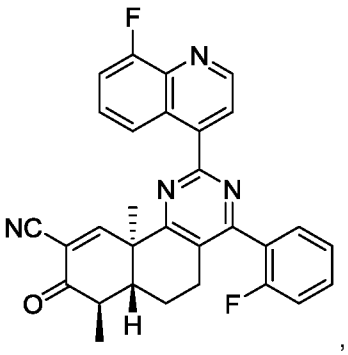
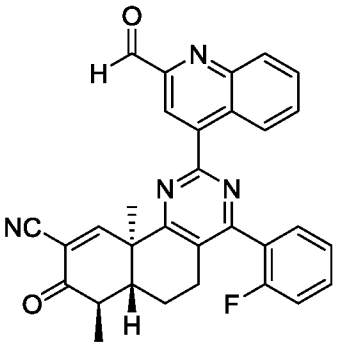
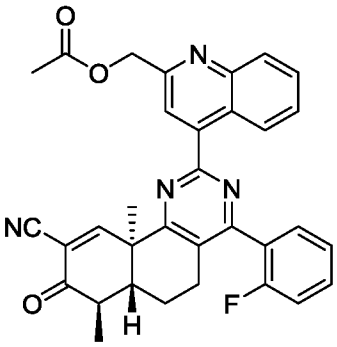
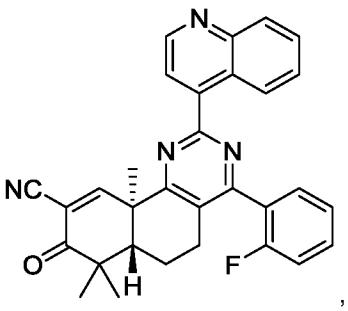
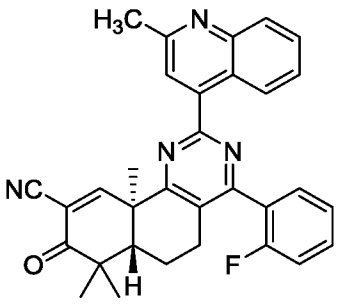
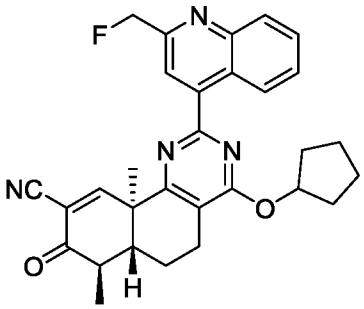
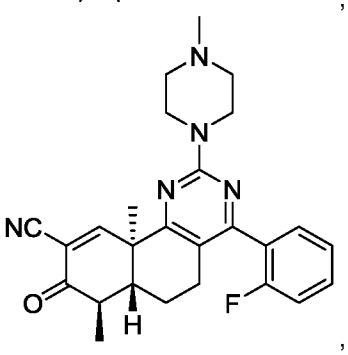
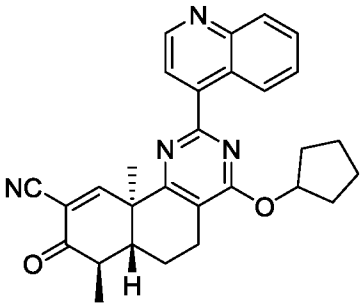
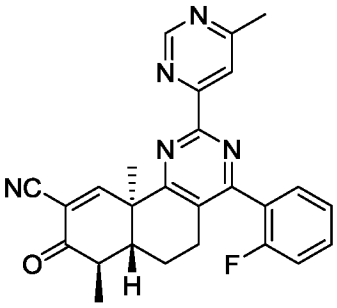
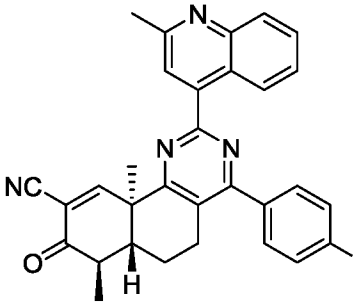
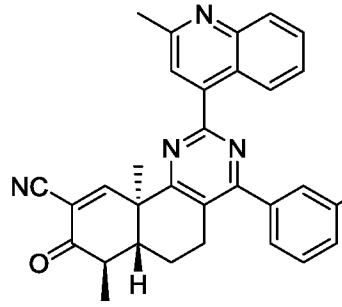
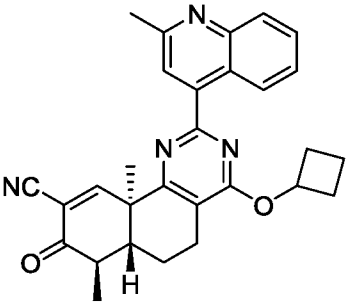

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

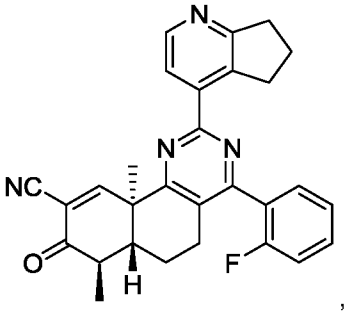
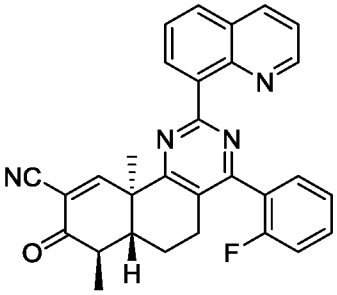
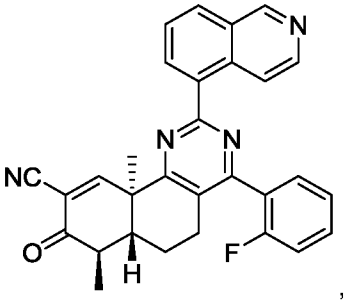
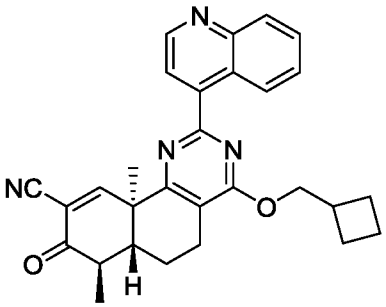
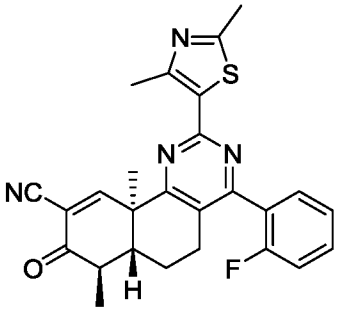
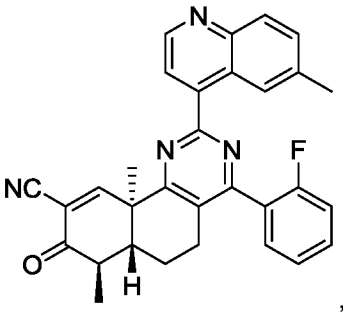
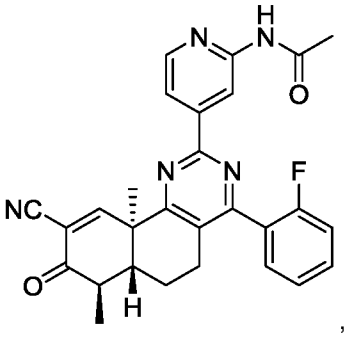
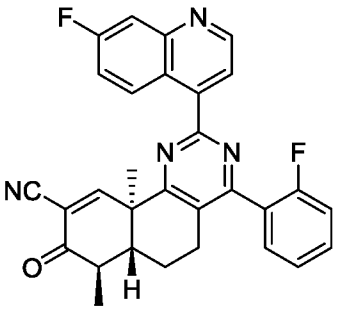
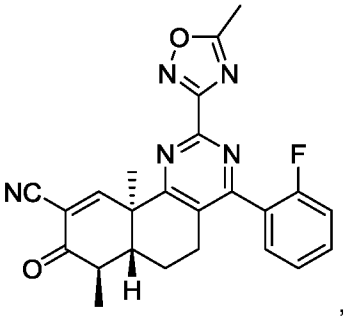
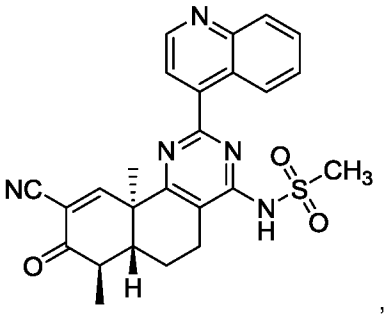
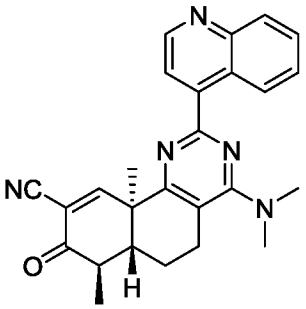
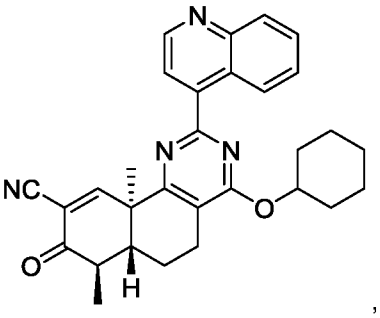
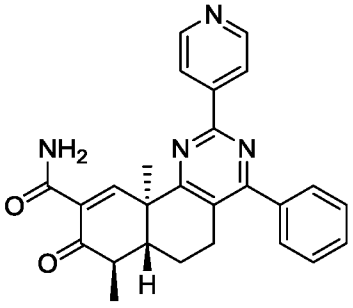
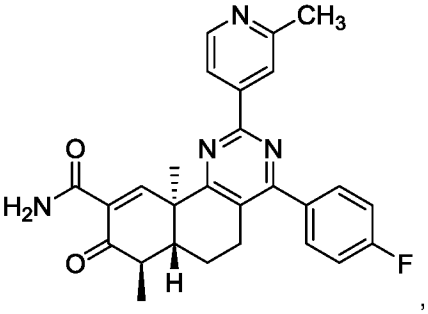

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

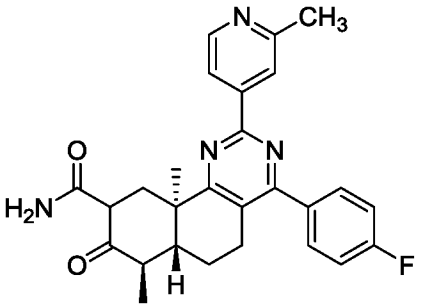
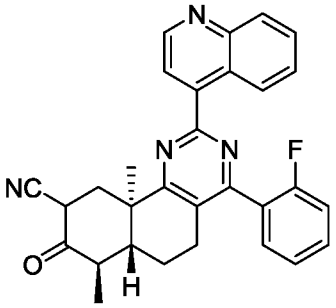
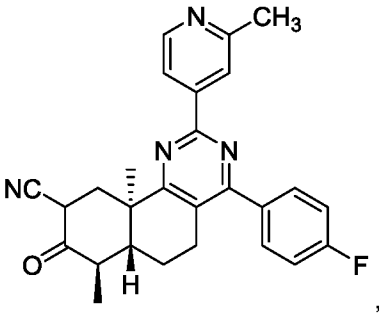
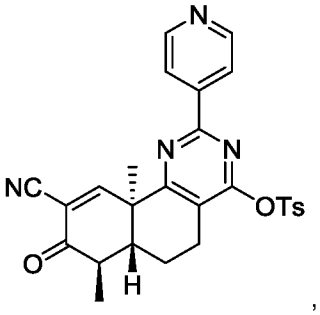
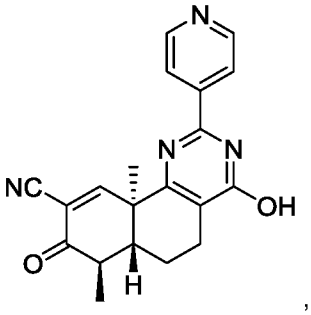
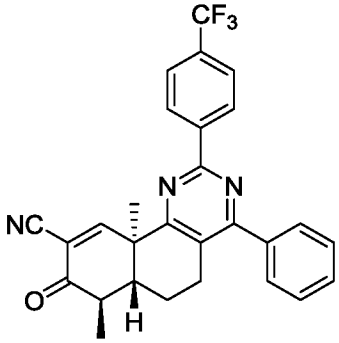
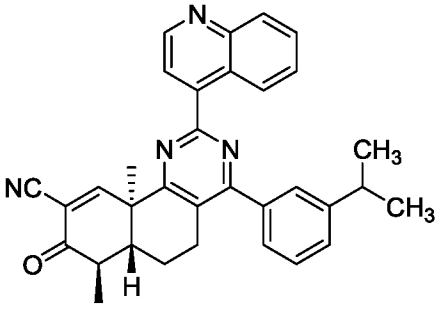
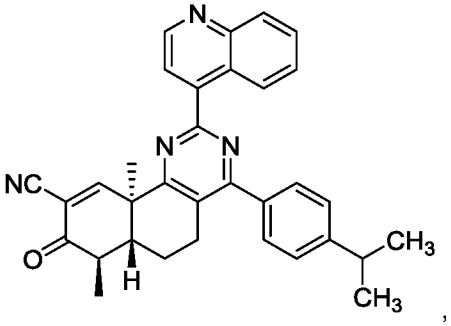
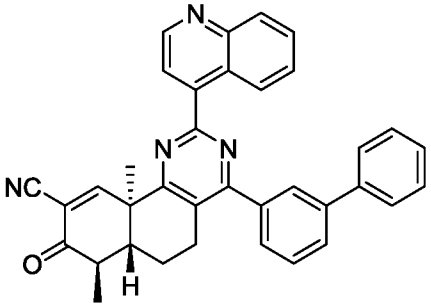
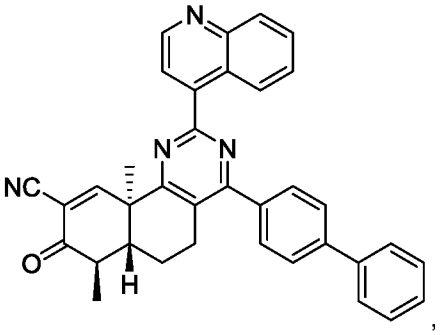
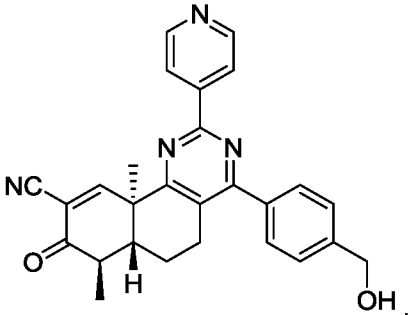
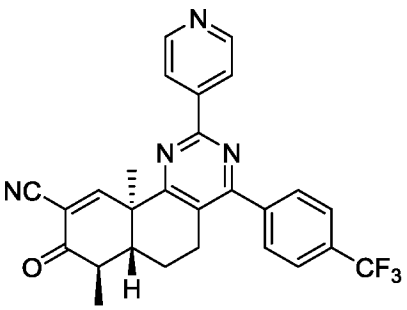
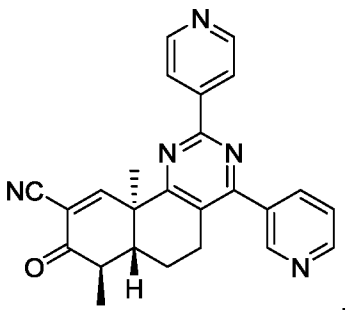

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

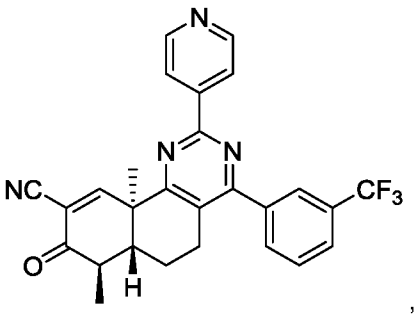
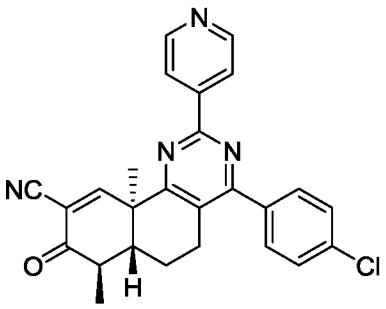
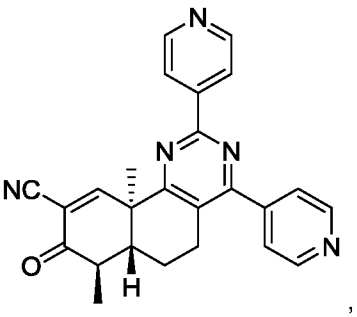
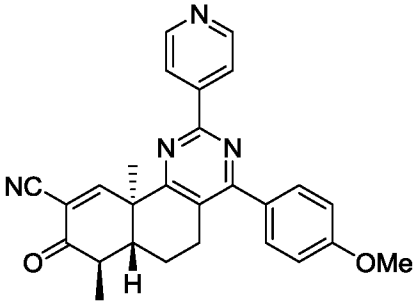
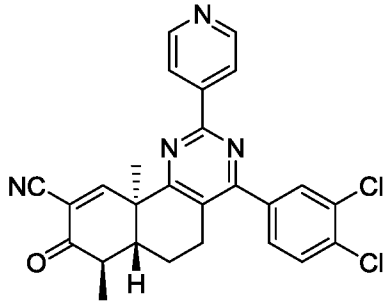
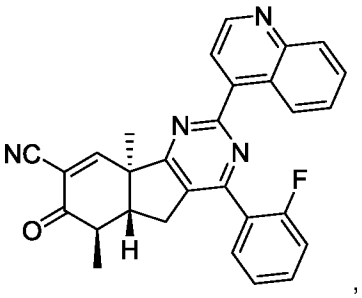
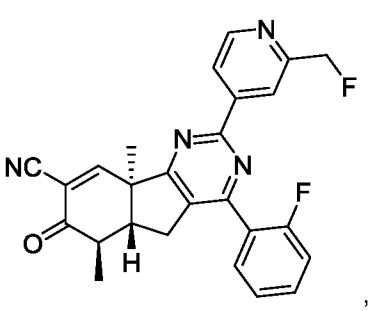
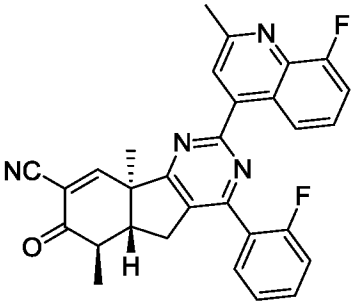
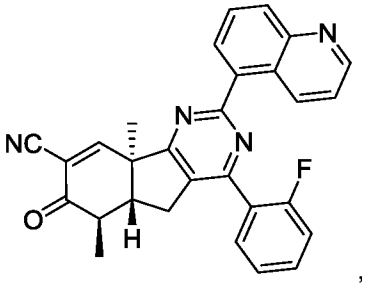
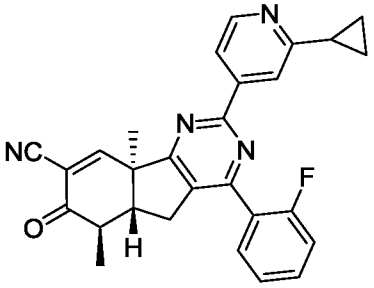
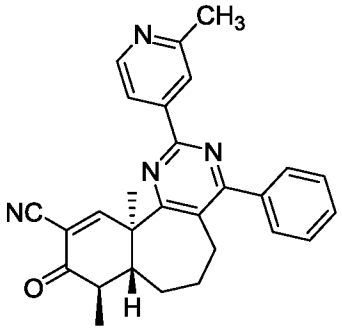
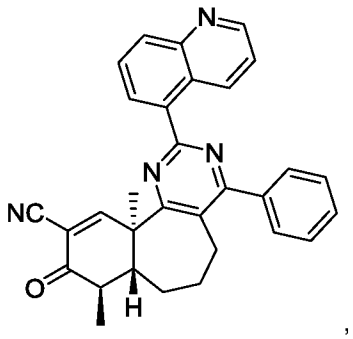
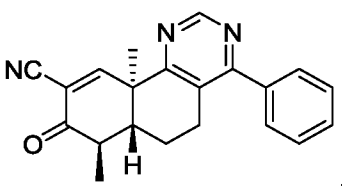
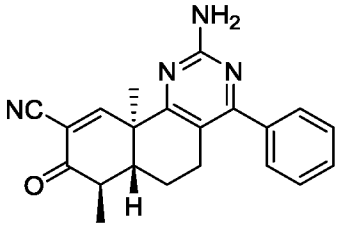
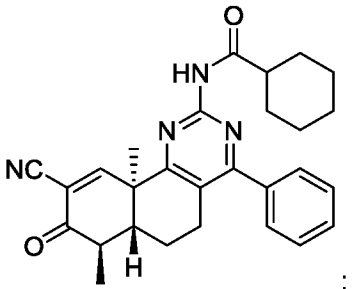
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

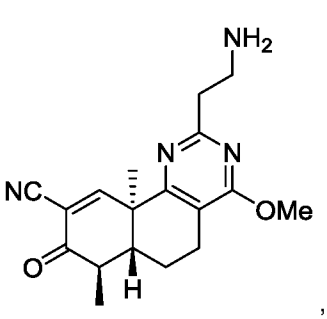
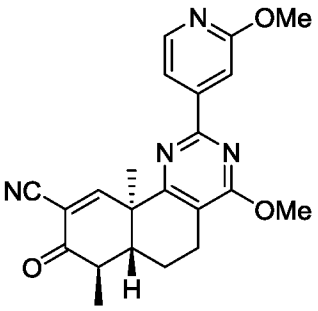
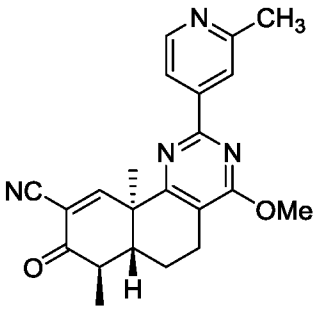
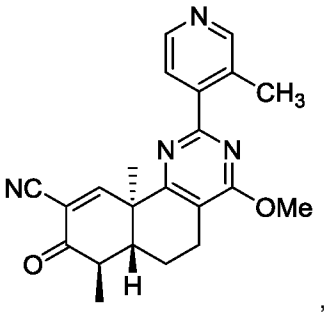
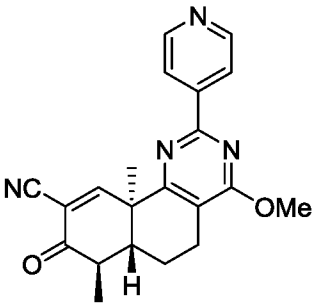
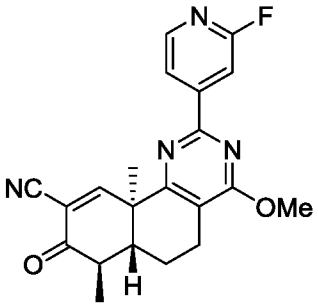
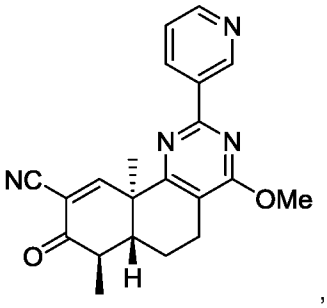
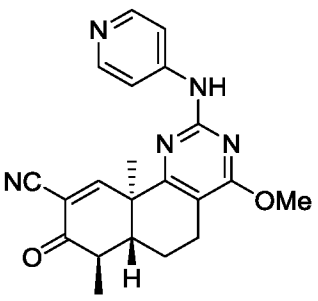
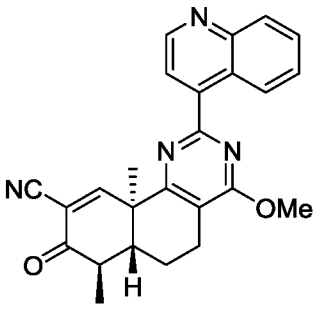
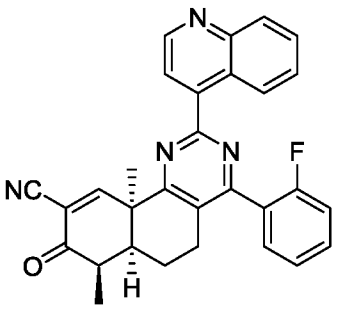
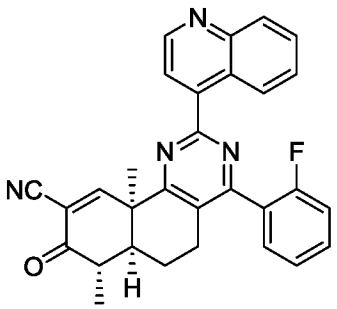
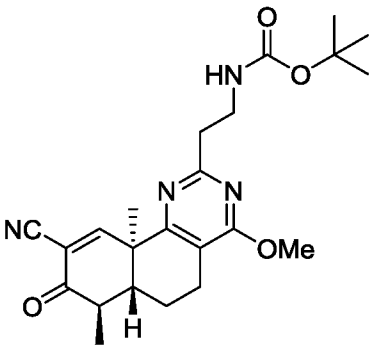
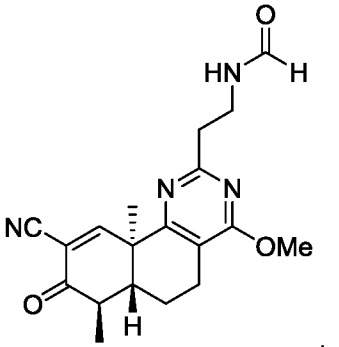
,

,

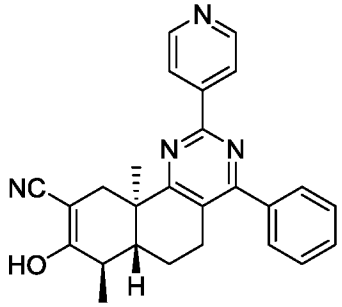
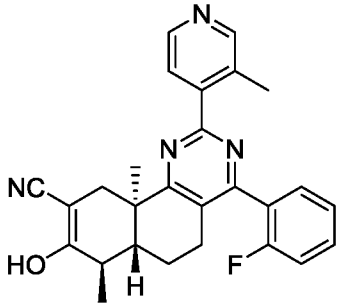
або
;

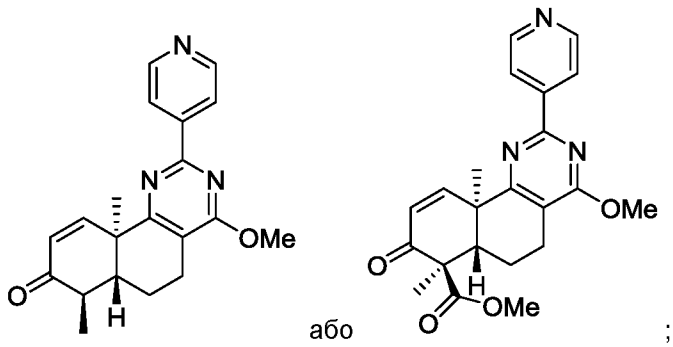
або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука формули:

5



або ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Фармацевтична композиція, яка містить:

(A) сполуку за будь-яким з пп. 1-27; і

(B) допоміжну речовину.

29. Фармацевтична композиція за п. 28, де фармацевтична композиція складена для введення: перорально, інтрадіпозально, внутрішньоартеріально, інтраартикулярно, внутрішньочерепно, внутрішньошкірно, внутрішньолезійно, внутрішньом'язово, інтраназально, внутрішньоочно, внутрішньоперикардіально, внутрішньоочеревинно, внутрішньоплеврально, інтрапростатично, інтраректально, інтратекально, інтратрахеально, інтратуморально, інтраумбілічно, інтравагінально, внутрішньовенно, інтравезикулярно, інтравітреально, ліпосомально, локально, на слизову оболонку, парентерально, ректально, субкон'юнктивально, підшкірно, сублінгвально, місцево, трансбукально, трансдермально, вагінально, в кремах, в ліпідних композиціях, через катетер, за допомогою промивання, за допомогою безперервної інфузії, за допомогою інфузії, за допомогою інгаляції, за допомогою ін'єкції, за допомогою місцевої доставки або за допомогою локальної перфузії.

30. Фармацевтична композиція за п. 29, де фармацевтична композиція складена для перорального застосування, введення за допомогою ін'єкції, наприклад внутрішньоартеріального введення, внутрішньом'язового введення, внутрішньоочеревинного введення або внутрішньовенного введення, або для місцевого застосування, наприклад для місцевого застосування на шкірі або у око.

31. Застосування сполуки або композиції за будь-яким з пп. 1-30 при одержанні лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, де захворювання або розлад пов'язані з підвищеним виробленням цитокіну IL-17 або пов'язані із запаленням.

32. Застосування за п. 31, де захворювання або розлад являє собою аутоімунне захворювання, відторгнення органа, астму, рак, онкологічне захворювання, неврологічний розлад, психоневрологічний розлад, синдром хронічного болю, запальні процеси, ураження сітківки або серцево-судинне захворювання.

33. Застосування за п. 32, де аутоімунне захворювання являє собою псоріаз, розсіяний склероз, склеродермію, ревматоїдний артрит, вовчак, псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт, синдром Шегрена, вітиліго, увеїт, сухий очний синдром, системний склероз, діабет 1 типу, міастенію гравіс і запальне захворювання кишечнику.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601