

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392019** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2023.12.11**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2022.01.27**

**(51)** Int.Cl. *C07D 221/12* (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)  
*C07D 223/18* (2006.01) *C07D 493/04* (2006.01)  
*C07D 279/02* (2006.01) *C07D 493/10* (2006.01)  
*A61P 21/00* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 31/335* (2006.01) *A61K 31/366* (2006.01)  
*C07D 311/80* (2006.01) *A61K 31/38* (2006.01)  
*C07D 313/10* (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)  
*C07D 335/10* (2006.01) *A61K 31/473* (2006.01)  
*C07D 337/10* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)  
*C07D 407/12* (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)  
*C07D 491/052* (2006.01) *A61K 31/453* (2006.01)

---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ УРОЛИТИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

**(31)** 63/142,333

**(32)** 2021.01.27

**(33)** US

**(86)** PCT/IB2022/000049

**(87)** WO 2022/162471 2022.08.04

**(71)** Заявитель:  
ВАНДРИЯ СА (CH)

**(72)** Изобретатель:

Ринш Кристофер Л., Андрё Пенелопа  
(CH), Саттон Джонатан Марк, Сьюард  
Эйлин М., Найт Джейми Д., Линни  
Иэн (GB), Зенхенн Петер К. (DE),  
Умуш Саид, Бофил Флоран (FR),  
Фессар Тома Кристиан (CH)

**(74)** Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

**(57)** Раскрыты соединения, композиции и способы, применимые для лечения нейрональных и митохондриальных заболеваний.

---

**A1**

**202392019**

**202392019**

**A1**

---

**ПРОИЗВОДНЫЕ УРОЛИТИНА И СПОСОБЫ ИХ  
ПРИМЕНЕНИЯ**

---

**РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

5 Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/142,333, поданной 27 января 2021 г., содержание которой настоящим включено в качестве ссылки.

**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

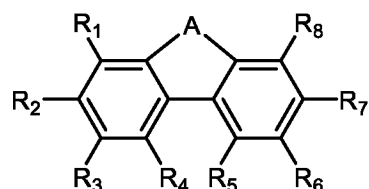
10 Уролитины оказывают сильное влияние на улучшение ряда состояний здоровья, и было показано, что они обладают высокой биологической активностью *in vitro* и *in vivo*. Уролитины были предложены для лечения различных состояний, включая состояния, связанные с неадекватной митохондриальной активностью, включая ожирение, ухудшение памяти, снижение скорости метаболизма, метаболический синдром, сахарный диабет, 15 сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемию, нейродегенеративные заболевания, когнитивные расстройства, расстройства настроения, стресс, тревожное расстройство, жировую болезнь печени (например, NAFLD или NASH), а также для улучшения функции печени и контроля веса. В частности, было показано, что уролитины оказывают благотворное влияние на усиление мышечной функции.

20

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ**

Один аспект изобретения относится к соединениям, композициям и способам, пригодным для лечения нейрональных и митохондриальных заболеваний.

25 Соответственно, в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (Ia):



где

А представляет собой ;

30 X<sub>1</sub> выбран из O и S;

$Y_1$  представляет собой O;

$R_1, R_4, R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H и галогена;

$R_3$  и  $R_6$  независимо выбраны из H, CN, OH,  $CF_3$ , галогена и алкила;

5 один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой H, OH или OAc, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой галоген, CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ , NHAc, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ;

каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

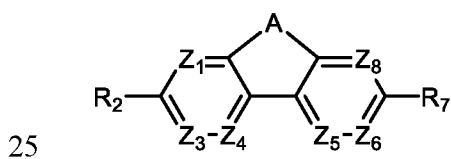
$R_{10}$  выбран из  $C_2$ - $C_{12}$  алкила, C(O)-алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

15 каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если  $X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O,  $R_2$  представляет собой OH и  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $R_7$  не представляет собой  $OBn$ , если  $X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O,  $R_7$  представляет собой OH и  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $R_2$  не представляет собой  $OCH_2C(O)NH_2$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы (Ib):



(Ib)

где

A представляет собой

$X_1$  выбран из O и S;

30  $Y_1$  представляет собой O;

$Z_1$  выбран из N и C- $R_1$ ;

$Z_3$  выбран из N и C- $R_3$ ;

Z<sub>4</sub> выбран из N и C-R<sub>4</sub>;

Z<sub>5</sub> выбран из N и C-R<sub>5</sub>;

Z<sub>6</sub> выбран из N и C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>8</sub> выбран из N и C-R<sub>8</sub>;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H, галогена и аминоалкила, и  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>,  
CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила,  
гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>,  
NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

10 или пара R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> или R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> вместе с кольцом, к которому они  
присоединены, образуют бигетероарил;

каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила,  
алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила,  
арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

15 R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-  
O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила,  
гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила,  
циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

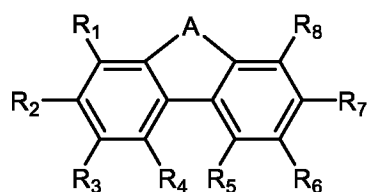
каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

20 каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила,  
гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила  
и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> представляют собой O, тогда по меньшей мере один  
из Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub> или Z<sub>8</sub> представляет собой N, или

25 по меньшей мере один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой H или OH и  
R<sub>1</sub> и R<sub>8</sub> оба не являются галогеном, и если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> представляют собой O, R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый  
представляет собой OH и R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>3</sub> не  
представляет собой Br, или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы (Ic):

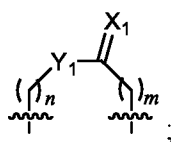


30

(Ic)

где





A представляет собой

один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0; и другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O;

5  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, галогена и алкила;

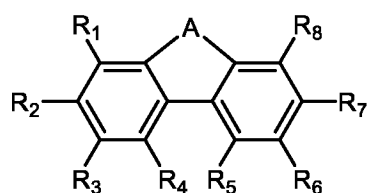
10 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, 15 циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

$R_{11}$  выбран из H и алкила; и

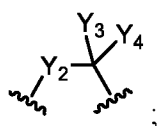
$R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

20 Также в настоящем документе предложено соединение формулы (Id):



(Id)

где



25 A представляет собой

$Y_2$  представляет собой O;

$Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена и алкила; или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

$R_1, R_4, R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H и галогена;

$R_2, R_3, R_6$  и  $R_7$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

5        каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

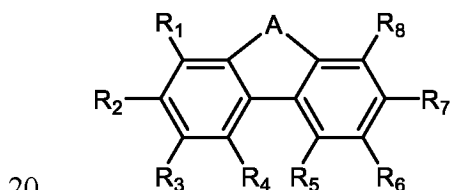
$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что когда  $Y_2$  представляет собой O,  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой OH,  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $X_3$  и  $X_4$  оба не являются галогеном, или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы (Ie):



(Ie)

где



$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из NH, N-CH<sub>3</sub>, N-*t*-Bu, N-циклоалкила и N-гетероциклоалкила;

$R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>,

$\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  и  $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ ;

$\text{R}_4$  и  $\text{R}_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;

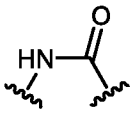
каждый вариант  $\text{R}_9$  независимо выбран из OH,  $\text{NH}_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $\text{NHC}(\text{O})$ -алкила,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})$ -алкила,  $\text{NHSO}_2$ -алкила,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

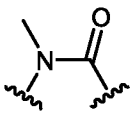
$\text{R}_{10}$  выбран из  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2$ -алкила и  $\text{SO}_2$ -галогеналкила;

каждый вариант  $\text{R}_{11}$  выбран из H и алкила;

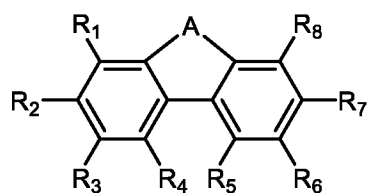
каждый вариант  $\text{R}_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила;

при условии, что не более двух  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  и  $\text{R}_8$  представляют собой OH или  $\text{OCH}_3$ ,

если A представляет собой , и  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_8$  каждый представляет собой H, тогда  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_7$  оба не являются OH, оба  $\text{OCH}_3$  или оба  $\text{OR}_{10}$ , и

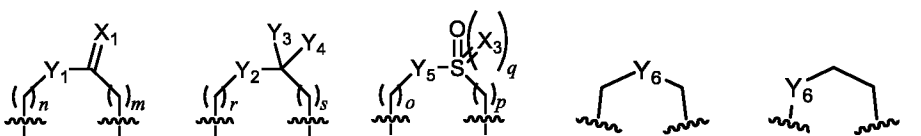
если A представляет собой , и  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_8$  каждый представляет собой H, тогда  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_7$  оба не являются  $\text{OR}_{10}$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

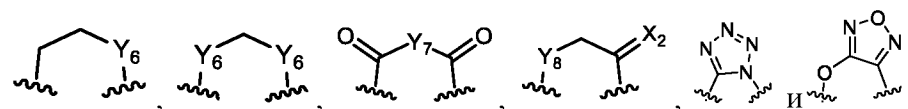
Также в настоящем документе предложено соединение формулы (If):



(If)

где

A выбран из 

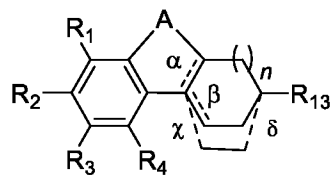


$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой

- из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;
- $o$  и  $p$  оба представляют собой 0; или один из  $o$  и  $p$  представляет собой 0, а другой из  $o$  и  $p$  представляет собой 1;
- $q$  представляет собой 0 или 1;
- 5  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;
- $X_1$  и  $X_2$  каждый представляет собой O;
- $X_3$  представляет собой O или N(алкил);
- $Y_1$  представляет собой S;
- 10  $Y_2$  выбран из O, CH<sub>2</sub>, NH, N-алкил, S, S(O) и SO<sub>2</sub>;
- $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена, OH и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;
- $Y_5$  выбран из CH<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-аралкила, N-циклоалкила и N-гетероциклоалкила;
- 15 Каждый вариант из  $Y_6$  независимо выбран из O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-алкиларила и N-циклоалкила;
- $Y_7$  выбран из O, NH и N-алкила;
- $Y_8$  выбран из O и S;
- $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,
- 20  $R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;
- каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;
- 25  $R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;
- 30 каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;
- каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и при условии, что если  $Y_2$  представляет собой CH<sub>2</sub>, один из  $Y_3$  или  $Y_4$  не представляет собой H, или  $Y_3$  или  $Y_4$  вместе с углеродом, с которым они связаны,
- 35

объединяются с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила, и если  $Y_2$  представляет собой O, тогда один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы (Ig):

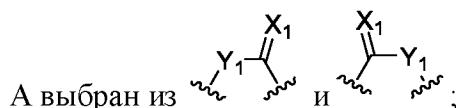


(Ig)

где

$\alpha$  и  $\beta$ ,  $\chi$  и  $\delta$  каждый представляют собой связи, которые присутствуют или отсутствуют, при условии, что, когда  $\alpha$  присутствует, то  $\beta$  отсутствует, и когда  $\beta$  присутствует, то  $\alpha$  отсутствует, и когда любой из  $\alpha$  и  $\beta$  присутствует, то  $\chi$  и  $\delta$  каждый отсутствует;

$n$  представляет собой 0 или 1;



$X_1$  представляет собой O;

15  $Y_1$  выбран из NH, N-алкила, N-циклоалкила и O;  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

$R_4$  выбран из H, алкила и галогена;

20 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксипалкила, аминоклалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

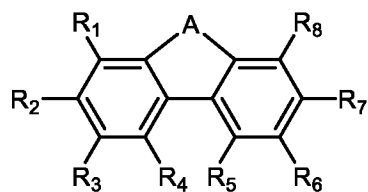
каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоклалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила;

$R_{13}$  выбран из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub> и NHAc, или

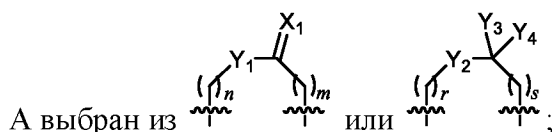
его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем документе предложено соединение Формулы (Ih):



(Ih)

5 где



$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

10  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;

$X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из O, NH, N-алкила и N-циклоалкила;

$Y_2$  представляет собой O;

15  $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;

$R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H и галогена;

$R_3$  и  $R_6$  независимо выбраны из H, CN, OH,  $CF_3$ , галогена и алкила;

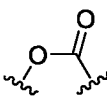
20 один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ , а другой из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой H, галоген,  $OCH_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ ,  $NHAc$ , алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ;

25 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

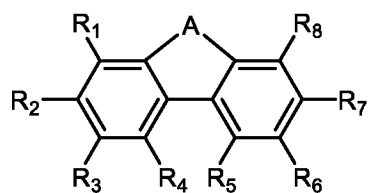
$R_{10}$  выбран из  $C_2$ - $C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

30 каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, О-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

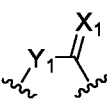
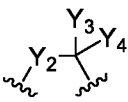
при условии, что если А представляет собой ,  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой Н, и  $R_7$  представляет собой  $NH_2$ , тогда  $R_2$  не представляет собой ОН.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения нейронального заболевания или митохондриального заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (Ii):



(Ii)

где

А выбран из  и  ;

$X_1$  представляет собой О;

$Y_1$  выбран из О и NH;

$Y_2$  представляет собой О;

$Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из Н и галогена;

$R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из Н, ОН,  $OCH_3$ ,  $OAc$ ,  $NH_2$ , галогена, CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ ,  $NHAc$ , алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ,

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из Н, алкила и галогена;

каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из ОН,  $NH_2$ , О-алкила, О-алкил-О-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из  $C_2-C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-О-алкила, алкил-О-алкил-ОН, алкил-О-алкил-О-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

$R_{11}$  выбран из Н и алкила; и

$R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, О-

алкила, аминалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой  
5 относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, полностью включены в качестве ссылки. В случае конфликта настоящего описание, включая  
10 определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения.

Другие признаки, задачи и преимущества изобретения станут очевидными из подробного описания и формулы изобретения.

15

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

**ФИГ. 1:** Таблица, обобщающая противовоспалительный анализ (противовоспалительный (IL-6 MSD): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге ингибирования высвобождения IL-6 в макрофагах RAW. 0% = ДМСО; 100% = IL-6 не  
20 обнаружен); анализ митофагии (митофагия (ТОМ20): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге индукции митофагии в миобластах C2C12. 0% = ДМСО; 100% = Уролитин А); и анализ эффективности клеток (содержание АТФ (CellTiter-Glo): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге содержания АТФ в миобластах C2C12. Маркер как клеточного деления, так и клеточной гибели. 0% = ДМСО;  
25 100% живых клеток не осталось) данные для иллюстративных соединений изобретения.

**ФИГ. 2:** Таблица, обобщающая анализ растворимости (кинетическая растворимость: С (мкМ): Кинетическая растворимость измеряется в воде); и фармакокинетический анализ (НLM: CL<sub>int</sub> (мкл/мин/мг белка): Внутренний клиренс измеряется в микросомах печени человека. Указывает на метаболизм фазы I; MLM: CL<sub>int</sub> (мкл/мин/мг белка): Внутренний  
30 клиренс, измеренный в микросомах печени мыши. Указывает на метаболизм фазы I; Гепатоциты: CL<sub>int</sub> (мкл/мин/1 мл клеток): Внутренний клиренс измеряли на интактных гепатоцитах человека. Показательные данные метаболизма фаз I и II для типичных соединений изобретения.

**ФИГ. 3:** Таблица, обобщающая дыхательный анализ (Дыхание в мышечных трубках: Максимальная эффективность (%): Оценка при вторичном скрининге базального дыхания  
35



в мышечных трубках C2C12. 0%=ДМСО; 100% = Уролитин А; Дыхание в мышечных трубках: Конц. максимальной эффективности (мкМ): Концентрация, при которой наблюдалась максимальная эффективность в миотрубках C2C12; Дыхание в мышечных трубках: Признаки токсичности в миотрубках C2C12) данные для иллюстративных соединений изобретения.

**ФИГ. 4:** Таблица, обобщающая дополнительный противовоспалительный анализ (противовоспалительный (IL-6 MSD): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге ингибирования высвобождения IL-6 в макрофагах RAW. 0% = ДМСО; 100% = IL-6 не обнаружен); анализ митофагии (митофагия (ТОМ20): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге индукции митофагии в миобластах C2C12. 0% = ДМСО; 100% = Уролитин А), максимальная эффективность в % и максимальное значение эффективности; анализ эффективности клеток (содержание АТФ (CellTiter-Glo): Эффективность при 50 мкМ (%): Оценка при первичном скрининге содержания АТФ в миобластах C2C12. Маркер как клеточного деления, так и клеточной гибели. 0% = ДМСО; 100% живых клеток не осталось) данные для иллюстративных соединений изобретения.

**ФИГ. 5:** Таблица, обобщающая данные дополнительного анализа растворимости (кинетическая растворимость: С (мкМ): Кинетическая растворимость, измеренная в воде).

**ФИГ. 6:** Таблица, обобщающая дополнительный дыхательный анализ (Дыхание в мышечных трубках: Максимальная эффективность (%): Оценка при вторичном скрининге базального дыхания в мышечных трубках C2C12. 0%=ДМСО; 100% = Уролитин А; Дыхание в мышечных трубках: Конц. максимальной эффективности (мкМ): Концентрация, при которой наблюдалась максимальная эффективность в миотрубках C2C12; Дыхание в мышечных трубках: Признаки токсичности в миотрубках C2C12) данные для иллюстративных соединений изобретения.

**ФИГ. 7:** Таблица, суммирующая проникновение в мышцы, мозговую ткань и легкие, измеренное по Стах (нг/г ткани) у мышей для типичных соединений изобретения.

**ФИГ. 8:** Таблица, обобщающая антиферроптотическое действие выбранных соединений: Антиферроптотическая активность. Максимальная процентная эффективность (%), концентрация при максимальной процентной эффективности (мкМ) для иллюстративных соединений изобретения.

**ФИГ. 9:** Таблица, обобщающая анализ растворимости (кинетическая растворимость: С (мкМ): Кинетическая растворимость, измеренная в воде), и биодоступность in vivo, измеренная на мышах, для иллюстративных соединений изобретения.

**ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

## Определения

Для удобства перед дальнейшим описанием настоящего изобретения здесь собраны определенные термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения должны быть рассмотрены в свете остальной части описания и поняты специалистом в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятным, определенные термины и фразы определены ниже и во всем описании.

Формы единственного числа используются здесь для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Фразу «и/или», как она используется здесь в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один или оба» из элементов, соединенных таким образом, то есть элементы, которые конъюнктивно присутствуют в одних случаях и дизъюнктивно присутствуют в других случаях. Несколько элементов, перечисленных с помощью «и/или», должны толковаться одинаково, т. е. «один или более» элементов, соединенных таким образом. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно указанных в предложении «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с неограничивающей формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте - как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы); и т. п.

Как используется здесь в описании и в формуле изобретения, «или» следует понимать как имеющее то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» должны интерпретироваться как включающие, т. е. включение по меньшей мере одного, но также включение более одного ряда или списка элементов, и, необязательно, дополнительные элементы, не включенные в список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «точно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению ровно одного элемента из числа или списка элементов. Как правило, термин «или», используемый в настоящем документе, следует интерпретировать

только как обозначающий исключаящие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), когда ему предшествуют термины исключительности, такие как «любой», «один из», «только один из» или «точно один из». «Состоящий в основном из» при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

5 Как используется здесь в описании и в формуле изобретения, фразу «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включающий по меньшей мере один из  
10 каждого элемента, конкретно указанного в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, специально указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными  
15 элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или, что то же самое, «по меньшей мере один из А или В» или, что то же самое, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, А, без присутствия В (и необязательно включающему элементы, отличные от В); в другом  
20 варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В без присутствия А (и необязательно включающему элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, А и по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В (и необязательно включающему другие элементы); и т. п.

25 Следует также понимать, что, если явно не указано обратное, в любых заявленных здесь способах, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничивается порядком, в котором эти стадии или действия перечислены.

В формуле изобретения, а также в приведенном выше описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «вовлекающий», «удерживающий», «состоящий из», и т. п. следует понимать как неограниченные, то есть означающие включение, но не ограничиваясь этим. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий в основном из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в Руководстве по  
30 процедурам патентной экспертизы Патентного ведомства США, раздел 2111.03.

Определенные соединения, содержащиеся в композициях настоящего изобретения, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, полимеры настоящего изобретения также могут быть оптически активными. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как подпадающие в пределы объема изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в данное изобретение.

«Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов заместителей по отношению к двойной связи углерод-углерод, циклоалкильному кольцу или бициклической системе с мостиковой связью. Атомы (кроме H) на каждой стороне двойной связи углерод-углерод могут находиться в E (заместители находятся на противоположных сторонах двойной связи углерод-углерод) или Z (заместители ориентированы на одной стороне) конфигурации. «R», «S», «S\*», «R\*», «E», «Z», «цис» и «транс» указывают конфигурации относительно ядра молекулы. Определенные из раскрытых соединений могут существовать в «атропоизомерных» формах или в виде «атропоизомеров». Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер стерической деформации для вращения достаточно высок, чтобы обеспечить изоляцию конформеров. Соединения изобретения могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем специфичного для изомера синтеза, либо путем выделения из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральный вспомогательный) или разделение изомерной смеси либо исходного материала, либо конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения настоящего изобретения, его можно получить путем асимметричного синтеза или путем получения хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь

разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Процент чистоты по мольной доле представляет собой отношение количества молей энантиомера (или диастереомера) или количества молей энантиомера (или диастереомера) к количеству молей его оптического изомера. Когда стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер представляет собой по меньшей мере на около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по молярной доле чистым относительно к другим стереоизомерам. Когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер представляет собой по меньшей мере на около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по молярной доле чистым. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер представляет собой по меньшей мере на около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по молярной доле чистым.

Когда раскрытое соединение названо или изображено по структуре без указания стереохимии, и соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает либо энантиомер соединения, свободный от соответствующего оптического изомера, либо рацемическую смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрываемое соединение названо или изображено по структуре без указания стереохимии и имеет два или более хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободных от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси пар диастереомеров, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по сравнению с другим диастереомером(ами), или смеси диастереомеров, в которых один или несколько диастереомеров обогащены по сравнению с другими диастереоизомерами. Изобретение охватывает все эти формы.

Структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных изотопами.

Например, соединения, полученные заменой водорода дейтерием или тритием или углерода углеродом, обогащенным  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -, входят в объем настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «пролекарство» включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства. Обычный способ получения пролекарства заключается во включении выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях для выявления желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается под действием ферментативной активности животного-хозяина.

Фразы «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в настоящем документе, означают фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке рассматриваемого химического вещества из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава, не вреден для пациента и по существу апирогенен. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции настоящего изобретения являются апирогенными, т. е. не вызывают значительного повышения температуры при введении пациенту.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим солям присоединения кислоты к соединению(ям). Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения

и очистки соединения (соединений) или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения (соединений) в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. Типичные соли включают такие соли, как гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонат и т. п. (См., например, Berge et al. (1977) «Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

В других случаях соединения, используемые в способах настоящего изобретения, могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в этих случаях относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим основно-аддитивным солям соединения(ий). Эти соли также могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения(ий) или путем отдельной реакции очищенного соединения(ий) в форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Типичные органические амины, пригодные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. (см., например, Berge et al., *выше*).

Термин «фармацевтически приемлемые сокристаллы» относится к твердым сообразователям, которые не образуют формальных ионных взаимодействий с малой молекулой.

«Терапевтически эффективное количество» (или «эффективное количество») соединения в отношении применения в лечении относится к количеству соединения в препарате, которое при введении как часть желаемого режима дозирования (млекопитающему, предпочтительно человеку) облегчает симптом, улучшает состояние или замедляет развитие болезненных состояний в соответствии с клинически приемлемыми стандартами для заболевания или состояния, подлежащего лечению, или с косметической целью, например, при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение представляет собой

известным в данной области техники и включает введение пациенту одной или более рассматриваемых композиций. Если его вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение представляет собой профилактическим (т. е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния лечение представляет собой терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин «пациент» или «субъект» относится к млекопитающему, нуждающемуся в конкретном лечении. В определенных вариантах осуществления пациент представляет собой примата, собаку, кошку или лошадь. В определенных вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

Алифатическая цепь включает классы алкила, алкенила и алкинила, определенные ниже. Прямая алифатическая цепь ограничена фрагментами неразветвленной углеродной цепи. Используемый здесь термин «алифатическая группа» относится к алифатической углеводородной группе с прямой, разветвленной цепью или циклической алифатической группе и включает насыщенные и ненасыщенные алифатические группы, такие как алкильная группа, алкенильная группа или алкинильная группа.

«Алкил» относится к полностью насыщенной циклической или ациклической, разветвленной или неразветвленной углеродной цепи, имеющей указанное количество атомов углерода или до 30 атомов углерода, если не указано иное. Например, алкил с 1-8 атомами углерода относится к фрагментам, таким как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил и октил, и тем фрагментам, которые являются позиционными изомерами этих фрагментов. Алкил, содержащий от 10 до 30 атомов углерода, включает децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил, нонадецил, эйкозил, генейкозил, докозил, трикозил и тетракозил. В определенных вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет 30 или меньше атомов углерода в своей основной цепи (например, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> для прямых цепей, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или меньше. Алкильные группы могут быть замещены или не замещены.

Используемый здесь термин «гетероалкил» относится к алкильной части, определенной выше, которая содержит один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния вместо атомов углерода.

Используемый здесь термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним галогеном.



Используемый здесь термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним гидроксилем.

Используемый здесь термин «алкилен» относится к алкильной группе, имеющей определенное количество атомов углерода, например, от 2 до 12 атомов углерода, которая содержит две точки присоединения к остальной части соединения на его самой длинной углеродной цепи. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен - (CH<sub>2</sub>)-, этилен -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, н-пропилен -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, изопропилен -(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))- и т. п. Алкиленовые группы могут быть циклическими или ациклическими, с разветвленной или неразветвленной углеродной цепью и могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

«Циклоалкил» означает моно- или бициклические, или мостиковые, или спироциклические, или полициклические насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых содержит от 3 до 12 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкилы имеют от 3 до 10 атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно имеют от 3 до 6 атомов углерода в кольцевой структуре. Циклоалкильные группы могут быть замещены или не замещены.

Используемый здесь термин «галогенциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним галогеном.

«Циклогетероалкил» или «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильному фрагменту, определенному выше, который содержит один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния вместо атомов углерода. Предпочтительные циклогетероалкилы имеют от 4 до 8 атомов углерода и гетероатомов в своей кольцевой структуре и более предпочтительно имеют от 4 до 6 атомов углерода и гетероатомов в кольцевой структуре. Циклогетероалкильные или гетероциклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Если число атомов углерода не указано иным образом, термин «низший алкил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до десяти атомов углерода, более предпочтительно, от одного до шести атомов углерода в структуре основной цепи, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Точно так же «низший алкенил» и «низший алкинил» имеют одинаковую длину цепи. Во всей заявке предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы. В определенных вариантах осуществления заместитель, обозначенный здесь как алкил, представляет собой низший алкил.

«Алкенил» относится к любой циклической или ациклической, разветвленной или

неразветвленной ненасыщенной углеродной цепи, имеющей указанное число атомов углерода или до 26 атомов углерода, если не указано ограничение числа атомов углерода; и наличие одной или нескольких двойных связей в фрагменте. Алкенил, содержащий от 6 до 26 атомов углерода, представлен гексенилом, гептенилом, октенилом, ноненилом, деценилом, ундеценилом, доденилом, тридеценилом, тетрадеценилом, пентадеценилом, гексадеценилом, гептадеценилом, октадеценилом, нонадеценилом, эйкозенилом, генейкозенилом, докозенилом, трикозенилом и тетракозенилом, в их различных изомерных формах, где ненасыщенная(ые) связь(и) может(гут) быть расположена(ы) в любом месте фрагмента и может(гут) иметь конфигурацию (Z) или (E) относительно двойной связи(ей).

10 «Алкинил» относится к углеводородным остаткам, входящим в объем алкенила, но имеющим одну или более тройных связей во фрагменте.

Используемый здесь термин «арил» включает 3-12-членные замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод (т. е. карбоциклический арил), или где один или более атомов представляют собой гетероатомы (т. е. гетероарил). Арильные группы предпочтительно включают 5-12-членные кольца, более предпочтительно 6-10-членные кольца. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Карбоциклические арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п. Гетероарильные группы включают замещенные или незамещенные ароматические 3-12-членные кольцевые структуры, более предпочтительно 5-12-членные кольца, более предпочтительно 5-10-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п. Арил и гетероарил могут быть моноциклическими, бициклическими или полициклическими.

30 Термин «галоген», «галогенид» или «галоген», используемый здесь, означает галоген и включает, например, но не ограничиваясь этим, фтор, хлор, бром, йод и т. п. как в радиоактивной, так и в нерадиоактивной формах. В предпочтительном варианте галоген выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома.

35 Термины «гетероцикл» или «гетероциклическая группа» относятся к 3-12-членным кольцевым структурам, более предпочтительно 5-12-членным кольцам, более

предпочтительно 5-10-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероциклы могут быть моноциклическими, бициклическими, спироциклическими или полициклическими. Гетероциклические группы включают, например, тиофен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатиин, 5 пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, 10 морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны и т. п. Гетероциклическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях такими заместителями, как описано выше, как, например, галоген, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфат, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, сульфоамид, сульфинил, 15 эфир, алкилтио, сульфонил, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклический или гетероароматический фрагмент,  $-CF_3$ ,  $-CN$  и т. п.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое 20 замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. д. Предполагается, что используемый здесь термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые 25 заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители 30 и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, 35 фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио,

сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонила, сульфонил, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. В предпочтительных вариантах осуществления заместители замещенных алкилов выбраны из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, галогена, карбонила, циано или гидроксигруппы. В более предпочтительных вариантах осуществления заместители замещенных алкилов выбраны из фтора, карбонила, циано или гидроксигруппы. Специалистам в данной области должно быть понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», ссылки на химические фрагменты в настоящем описании включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Как используется в настоящем документе, определение каждого выражения, например, алкил, m, n и т. п., когда оно встречается более одного раза в любой структуре, предполагается независимым от его определения в другом месте той же структуры.

Используемый здесь термин «малые молекулы» относится к небольшим органическим или неорганическим молекулам с молекулярной массой менее около 3000 Дальтон. Обычно небольшие молекулы, пригодные для изобретения, имеют молекулярную массу менее 3000 Дальтон (Да). Небольшие молекулы могут быть, например, от по меньшей мере около 100 до около 3000 Да (например, от около 100 до около 3000 Да, от около 100 до около 2500 Да, от около 100 до около 2000 Да, от около 100 до около 1750 Да, от около 100 до около 1500 Да, от около 100 до около 1,250 Да, от около 100 до около 1000 Да, от около 100 до около 750 Да, от около 100 до около 500 Да, от около 200 до около 1500, от около 500 до около 1000, от около 300 до около 1000 Да или от около 100 до около 250 Да).

В некоторых вариантах осуществления «малая молекула» относится к органическому, неорганическому или металлоорганическому соединению, обычно имеющему молекулярную массу менее около 1000. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой органическое соединение размером порядка 1 нм. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярные лекарственные средства изобретения включают олигопептиды и другие биомолекулы с молекулярной массой менее около 1000.

«Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов. Например, терапевтическое количество представляет собой такое количество, при котором достигается желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же или отличным от профилактически эффективного количества, которое представляет собой количество, необходимым для предотвращения начала заболевания или симптомов заболевания. Эффективное количество

можно вводить за один или несколько приемов, применений или доз. Терапевтически эффективное количество композиции зависит от выбранной композиции. Композиции можно вводить от одного или более раз в день до одного или более раз в неделю; в том числе один раз через день. Специалисту в данной области техники будет понятно, что

5 определенные факторы могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, помимо прочего, тяжесть заболевания или расстройства, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиций, описанных в настоящем документе, может включать

10 однократное лечение или серию лечений.

Термины «снижать», «уменьшать», «уменьшенный», «уменьшение», «снижение» и «ингибировать» используются здесь, как правило, для обозначения снижения на статистически значимую величину по сравнению с эталоном. Однако, во избежание сомнений, «уменьшать», «уменьшение» или «снижать» или «ингибировать» обычно

15 означает снижение по меньшей мере на 10% по сравнению с контрольным уровнем и может включать, например, снижение по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по

20 меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99%, вплоть до и включая, например, полное отсутствие данного объекта или параметра по сравнению с эталонным уровнем, или любое снижение на 10-99% по сравнению с отсутствием данного

25 лечения.

Термины «увеличенный», «увеличение» или «улучшение» или «активация» используются здесь для обозначения увеличения на статически значимую величину; во избежание каких-либо сомнений термины «увеличенный», «увеличение» или «улучшение» или «активация» означают увеличение по меньшей мере на 10% по сравнению с

30 контрольным уровнем, например, увеличение по меньшей мере на около 20%, или по меньшей мере на около 30%, или по меньшей мере на около 40%, или по меньшей мере на около 50%, или по меньшей мере на около 60%, или по меньшей мере на около 70%, или по меньшей мере на около 80%, или по меньшей мере на около 90%, или до 100% включительно или любое увеличение от 10 до 100% по сравнению с эталонным уровнем,

35 или по меньшей мере примерно в 2 раза, или по меньшей мере примерно в 3 раза, или по

меньшей мере примерно в 4 раза, или по меньшей мере примерно в 5 раз, или по меньшей мере примерно в 10 раз, или любое увеличение в от 2 до 10 раз или более по сравнению с эталонным уровнем.

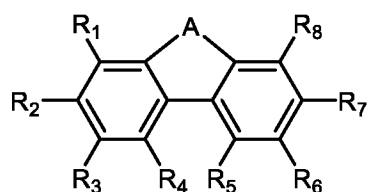
Используемый здесь термин «модулировать» включает повышающую и понижающую регуляцию, например, усиление или ингибирование ответа.

«Радиофармацевтическое средство», как определено в данном документе, относится к фармацевтическому средству, которое содержит по меньшей мере один испускающий излучение радиоизотоп. Радиофармацевтические средства обычно используются в ядерной медицине для диагностики и/или терапии различных заболеваний. Фармацевтическое средство с радиоактивной меткой, например, меченное радиоактивным изотопом антитело, содержит радиоизотоп (RI), который служит источником излучения. Как предполагается в данном документе, термин «радиоизотоп» включает металлические и неметаллические радиоизотопы. Радиоизотоп выбран на основе медицинского применения меченых радиоактивным изотопом фармацевтических средств. Когда радиоизотоп представляет собой металлический радиоизотоп, обычно используют хелатор для связывания металлического радиоизотопа с остальной частью молекулы. Когда радиоизотоп представляет собой неметаллический радиоизотоп, неметаллический радиоизотоп обычно связан непосредственно или через линкер с остальной частью молекулы.

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, внутренняя сторона обложки.

### Соединения изобретения

В одном варианте осуществления соединения формулы (Ia):



25 (Ia)

где

A представляет собой ;

X<sub>1</sub> выбран из O и S;

Y<sub>1</sub> представляет собой O;

30 R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H и галогена;

R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из H, CN, OH, CF<sub>3</sub>, галогена и алкила;

один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой H, OH или OAc, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой галоген, CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ , NHAc, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ;

5 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из  $C_2$ - $C_{12}$  алкила,  $C(O)$ -алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, 10 гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

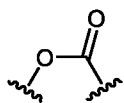
каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, 15 гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если  $X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O,  $R_2$  представляет собой OH и  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $R_7$  не представляет собой  $OBn$ , если  $X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O,  $R_7$  представляет собой OH и 20  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $R_2$  не представляет собой  $OCH_2C(O)NH_2$ ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения, в котором A представляет собой



25 В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OAc.

В некоторых вариантах осуществления соединения, где  $R_2$  выбран из галогеналкила, замещенного циклоалкила, алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$  и  $C(O)NR_{11}R_{12}$ ;  $R_9$  выбран из OH, 30 замещенного циклоалкила и гетероциклоалкила;  $R_{10}$  выбран из алкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и  $R_{11}$  представляет собой H и  $R_{12}$  представляет собой алкилгетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой OH. В других вариантах осуществления  $R_7$

представляет собой ОАс.

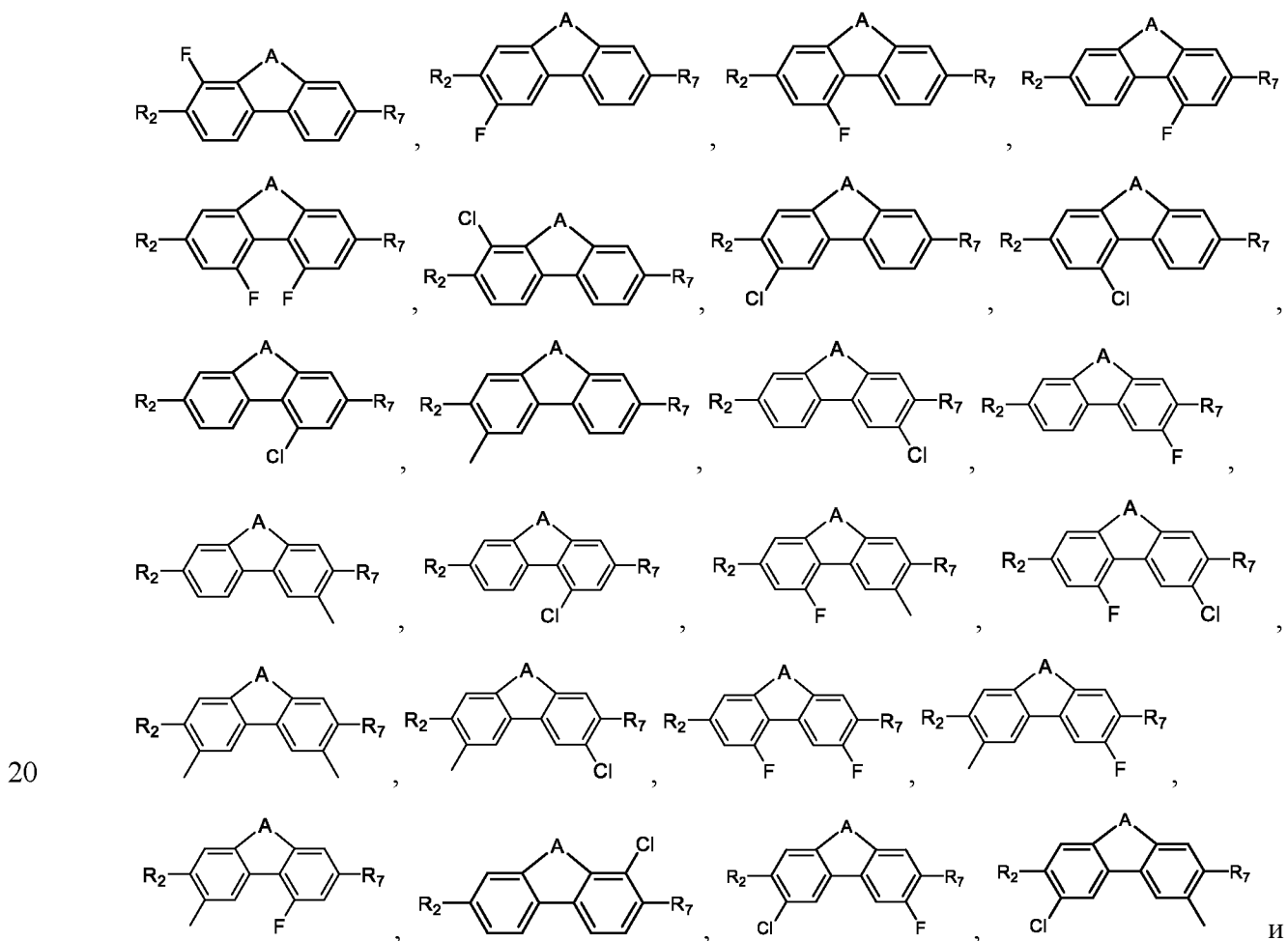
В некоторых вариантах осуществления соединения, где  $R_7$  выбран из галогеналкила, замещенного циклоалкила, алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$  и  $C(O)NR_{11}R_{12}$ ;  $R_9$  выбран из  $OH$ , замещенного циклоалкила и гетероциклоалкила;  $R_{10}$  выбран из алкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и  $R_{11}$  представляет собой  $H$  и  $R_{12}$  представляет собой алкилгетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый случай замещения циклоалкила независимо замещен  $OH$ , галогеном или гидроксилалкилом.

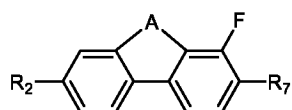
В некоторых вариантах осуществления  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой  $H$ . В других вариантах осуществления один из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  не представляет собой  $H$ . В других вариантах осуществления два из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  не являются  $H$ .

В некоторых вариантах осуществления один из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляет собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления два из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляют собой независимо алкил или галоген.

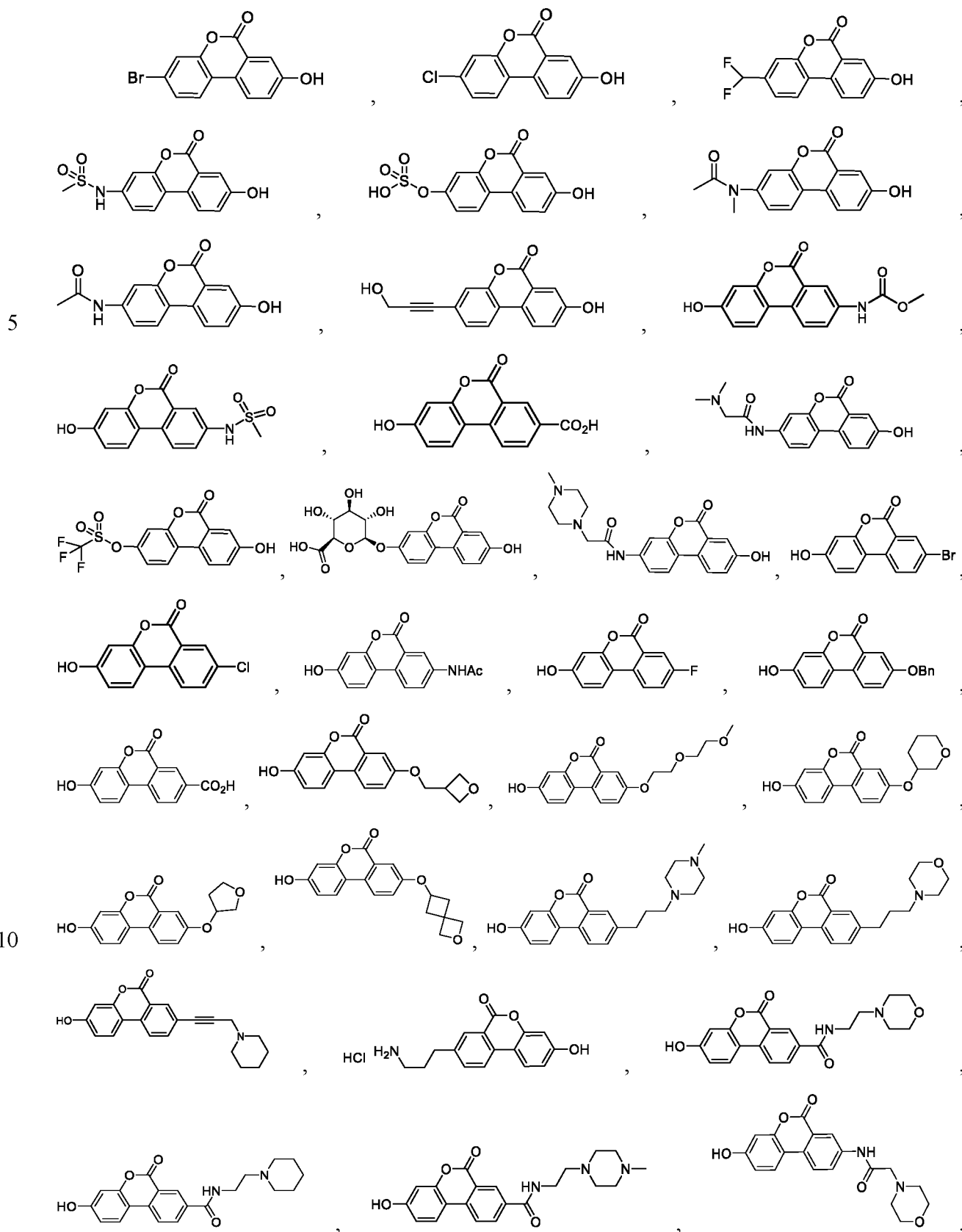
В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из:

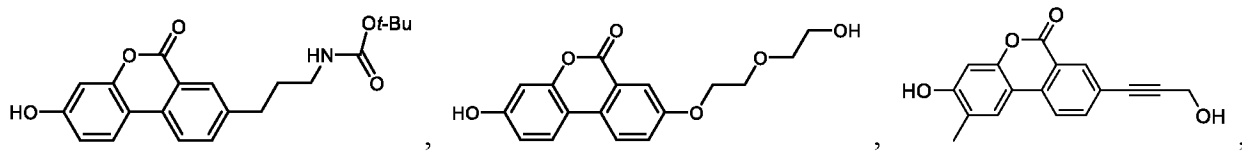
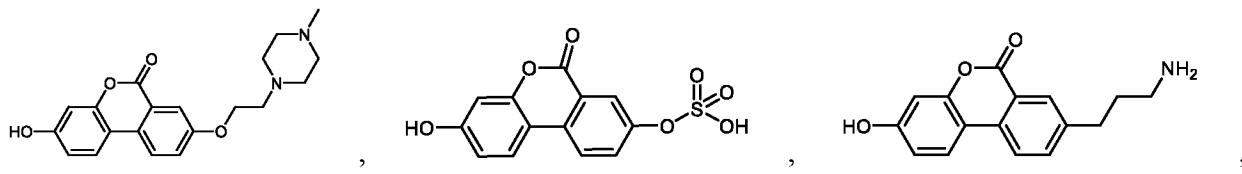
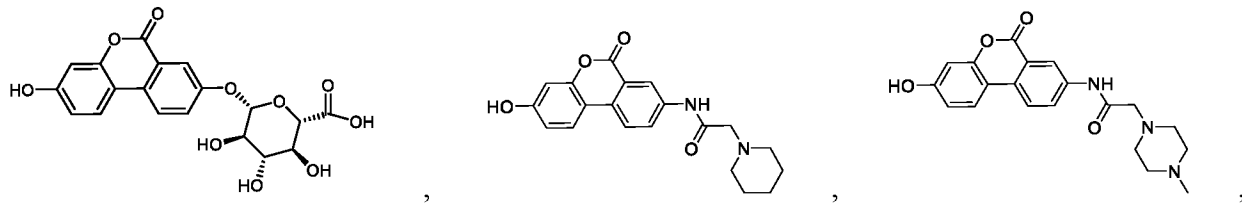
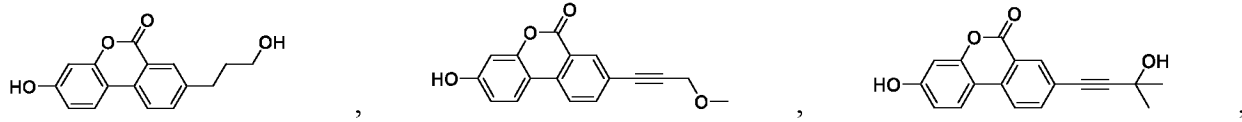




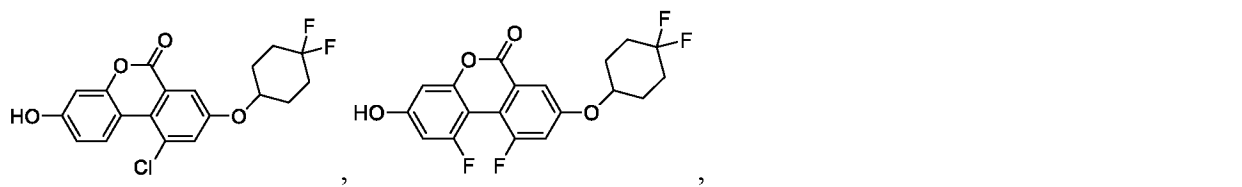
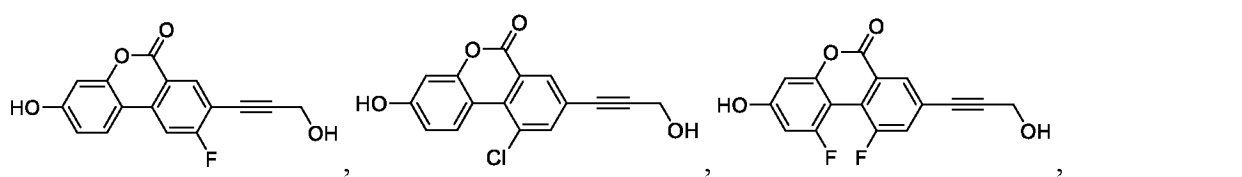
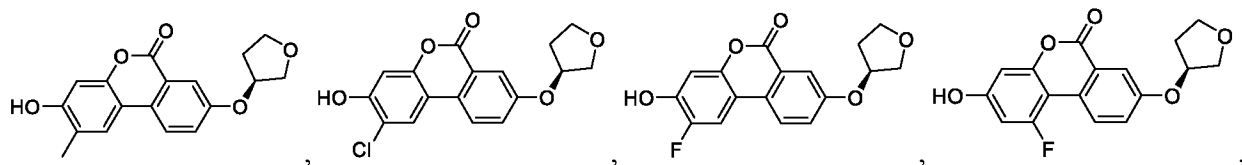
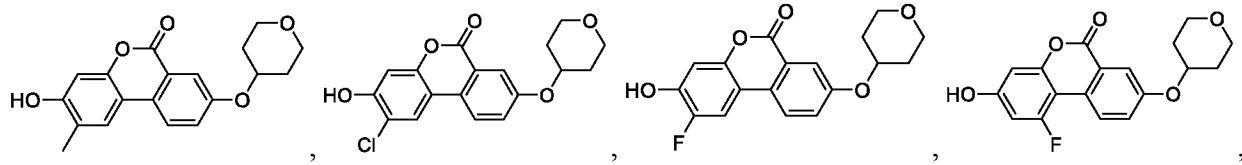
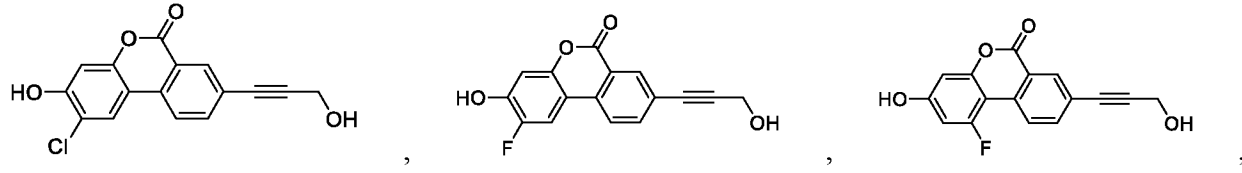


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

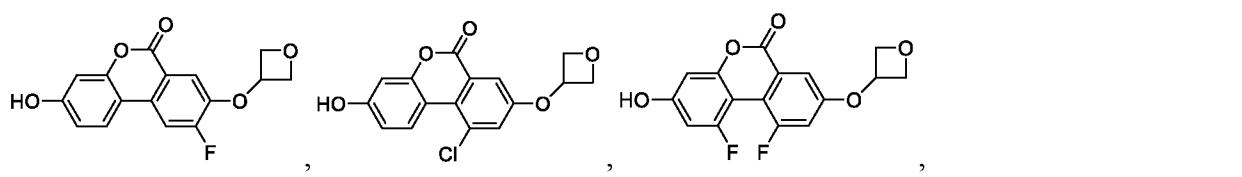


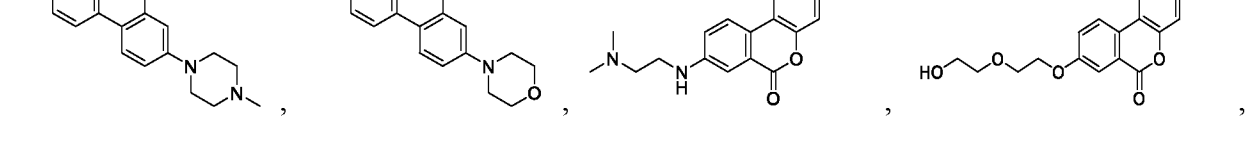
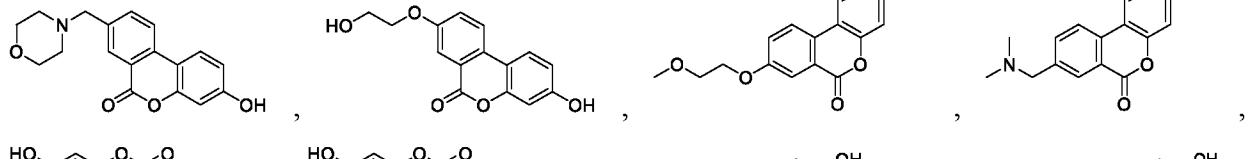
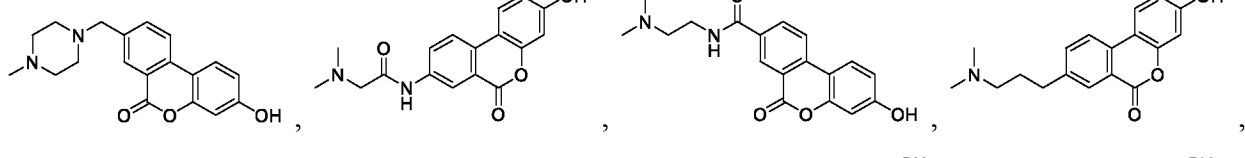
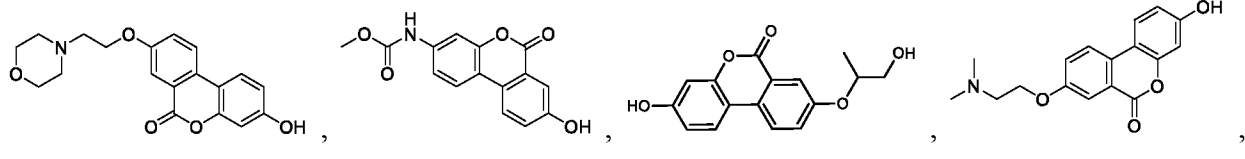
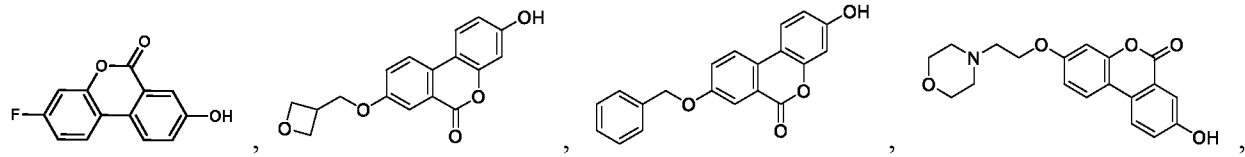
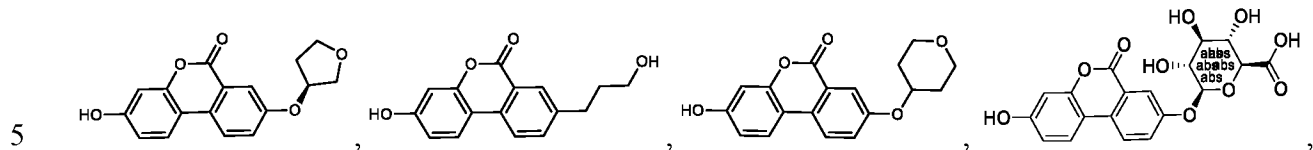
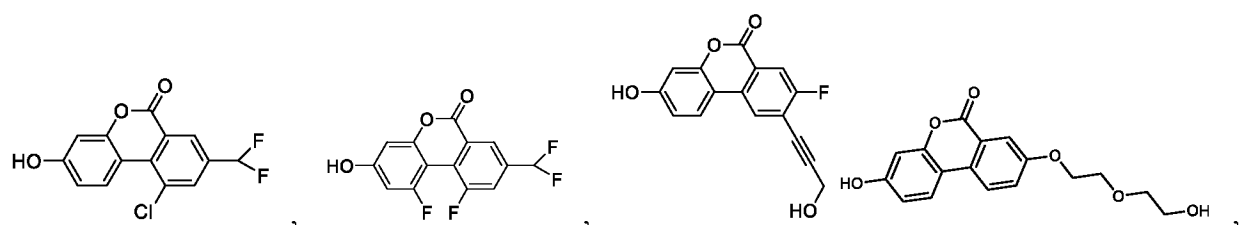
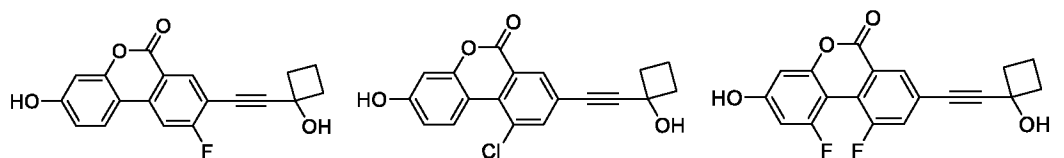
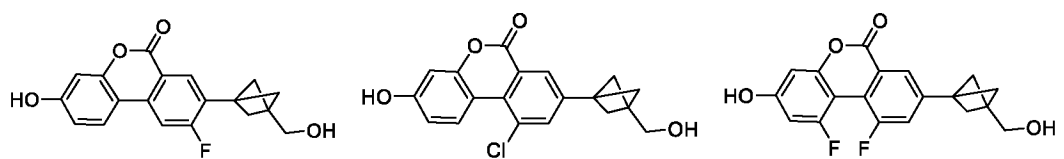
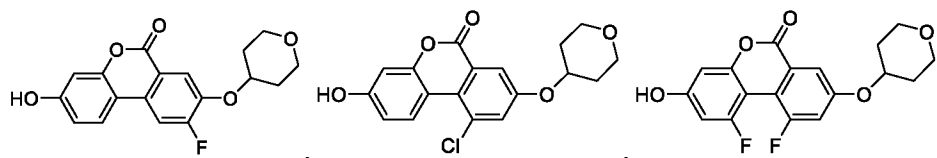


5

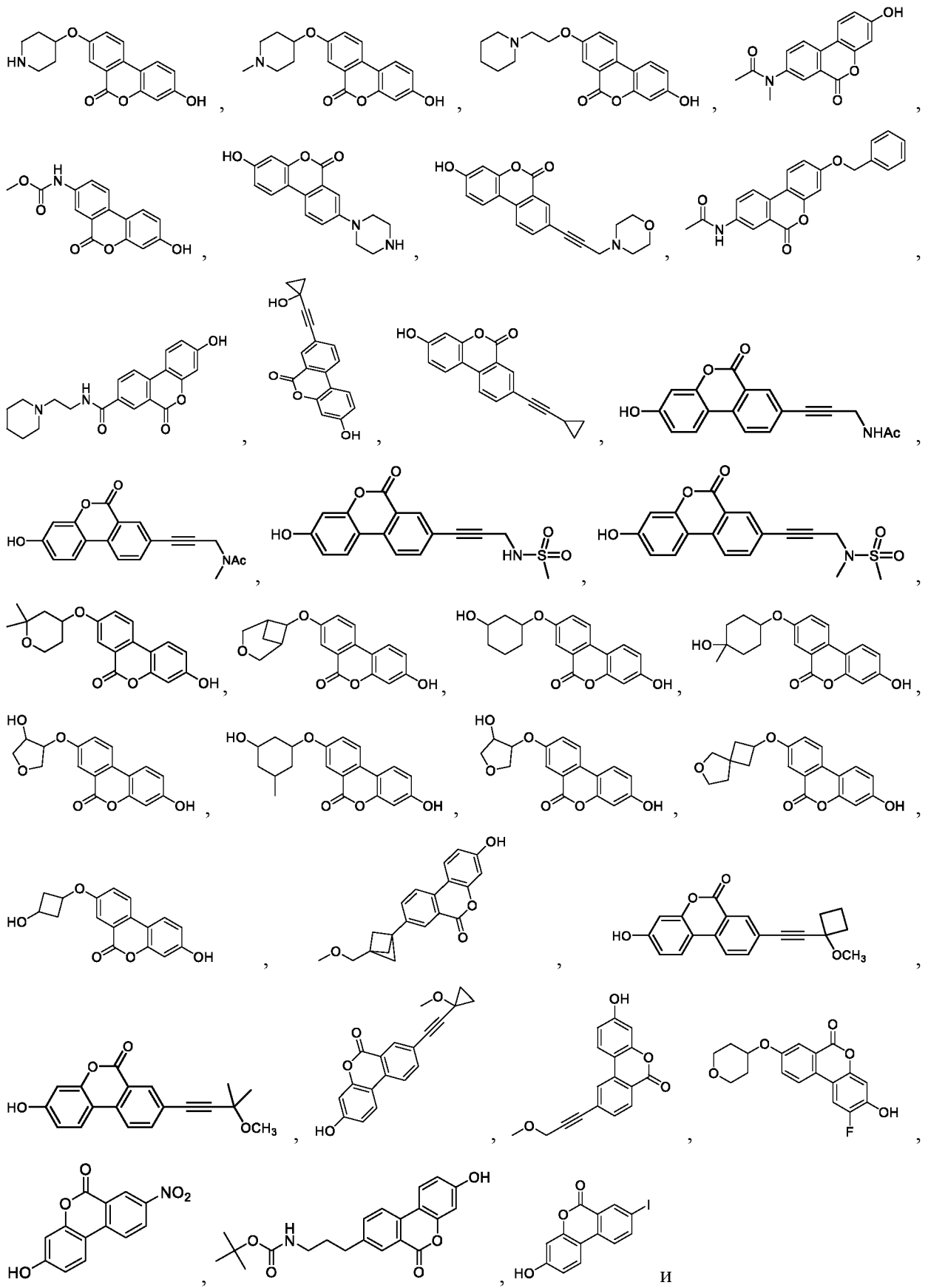


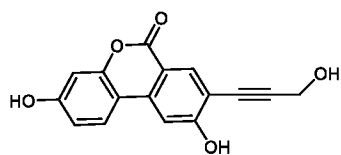
10



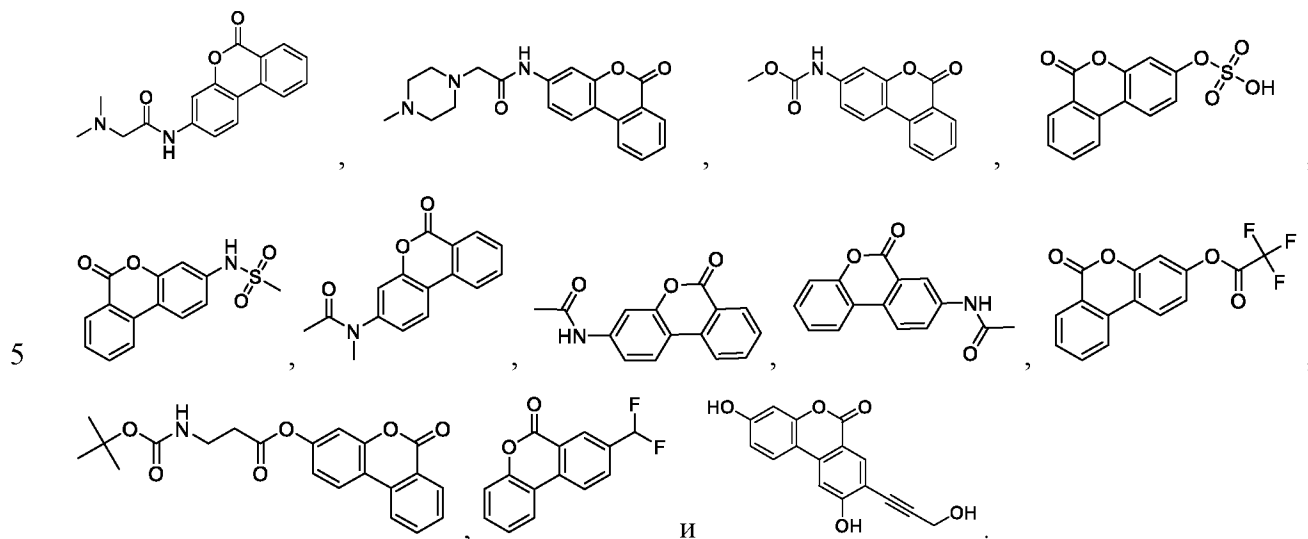


10

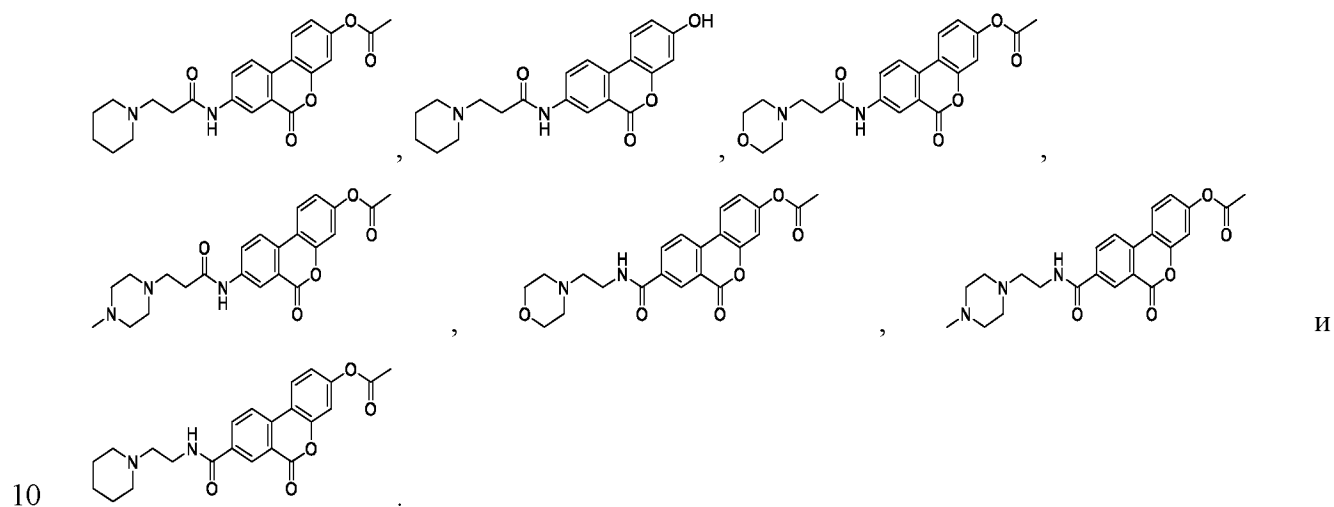




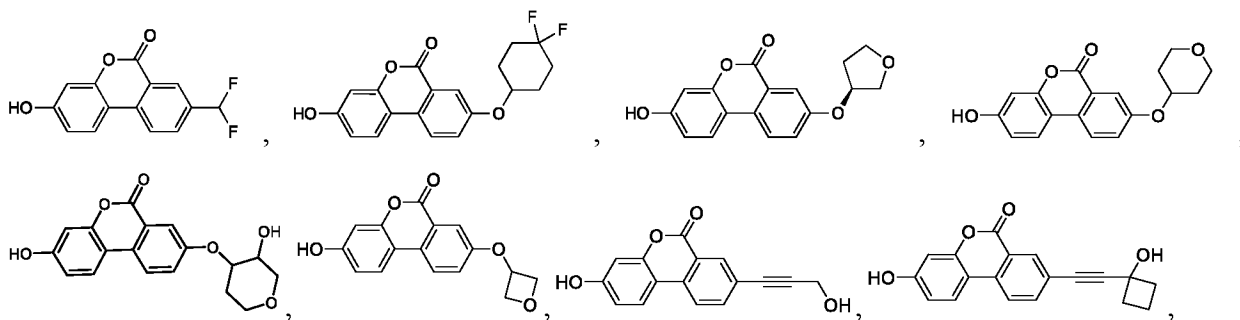
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

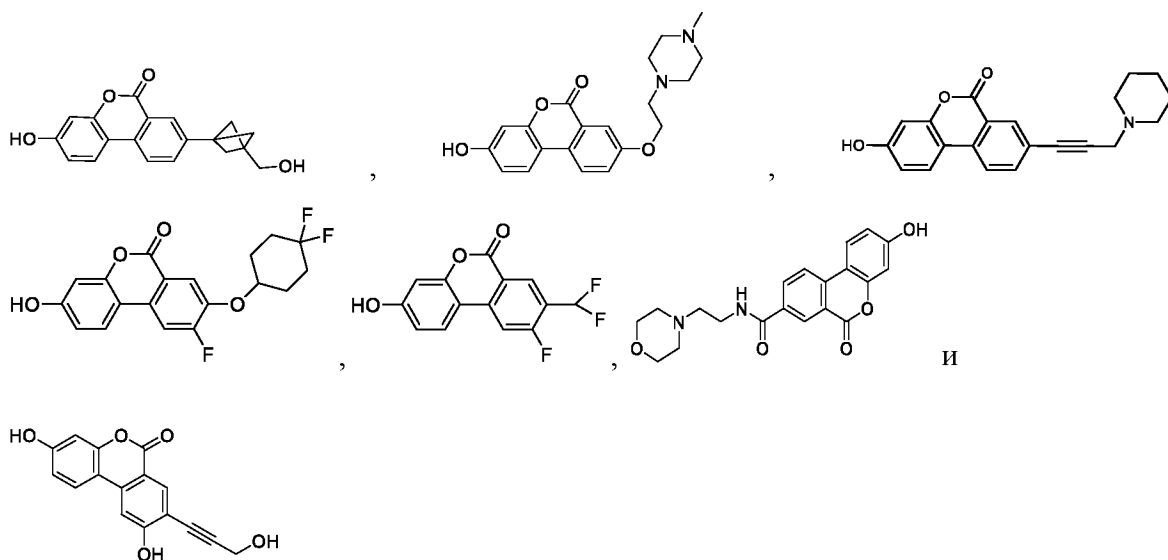


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

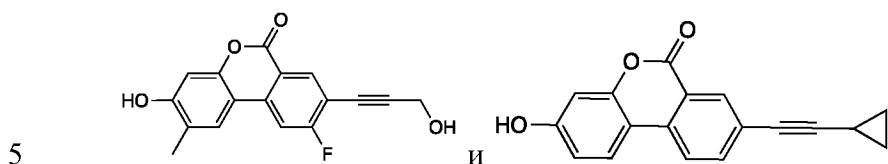


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

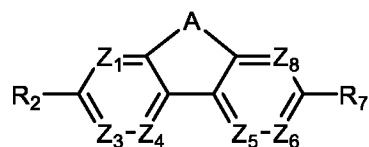




В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В одном варианте осуществления соединение формулы (Ib):



(Ib)

где



X<sub>1</sub> выбран из O и S;

Y<sub>1</sub> представляет собой O;

Z<sub>1</sub> выбран из N и C-R<sub>1</sub>;

Z<sub>3</sub> выбран из N и C-R<sub>3</sub>;

15 Z<sub>4</sub> выбран из N и C-R<sub>4</sub>;

Z<sub>5</sub> выбран из N и C-R<sub>5</sub>;

Z<sub>6</sub> выбран из N и C-R<sub>6</sub>;

Z<sub>8</sub> выбран из N и C-R<sub>8</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H, галогена и аминоалкила, и

20 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила,

гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

или пара R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> или R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют бигетероарил;

5 каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, 10 гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

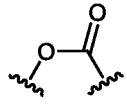
каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, 15 гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> представляют собой O, тогда по меньшей мере один из Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub> или Z<sub>8</sub> представляет собой N, или

по меньшей мере один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой H или OH и 20 R<sub>1</sub> и R<sub>8</sub> оба не являются галогеном, и если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> представляют собой O, R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой OH и R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>3</sub> не представляет собой Br;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение при условии, что по меньшей 25 мере один из Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, или Z<sub>8</sub> представляет собой N, или по меньшей мере два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> не являются H или OH.

В некоторых вариантах осуществления, где A представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления, где оба R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляют собой OH, или 30 один из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой OH, а другой из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, NH<sub>2</sub> или алкинил-R<sub>9</sub>.

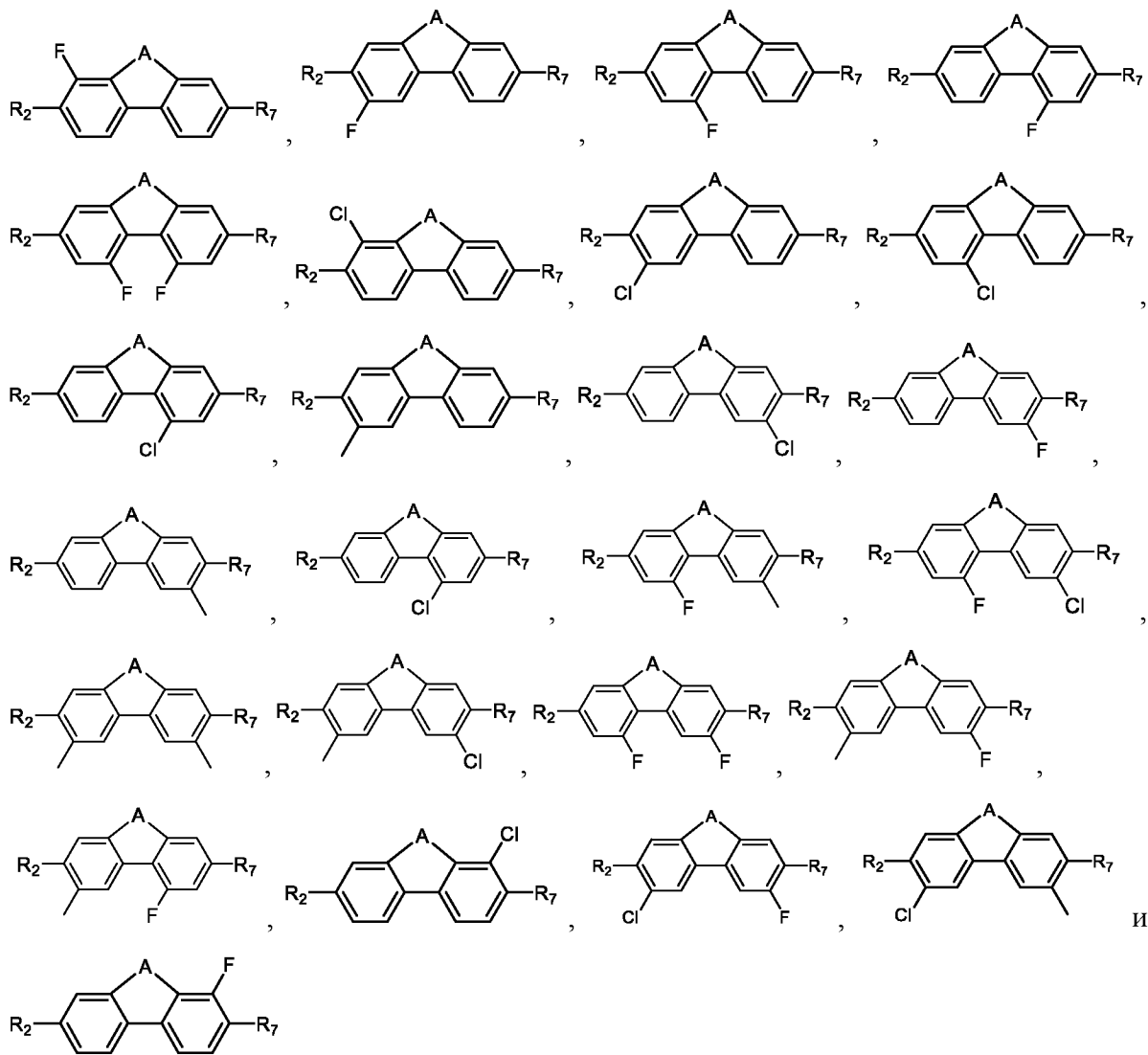
В некоторых вариантах осуществления, где R<sub>9</sub> представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления, где Z<sub>1</sub> представляет собой C-R<sub>1</sub>; Z<sub>3</sub> представляет собой C-R<sub>3</sub>; Z<sub>4</sub> представляет собой C-R<sub>4</sub>; Z<sub>5</sub> представляет собой C-R<sub>5</sub>; Z<sub>6</sub> представляет собой C-R<sub>6</sub>; Z<sub>8</sub> представляет собой C-R<sub>8</sub>; и один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub>

представляет собой алкил или галоген.

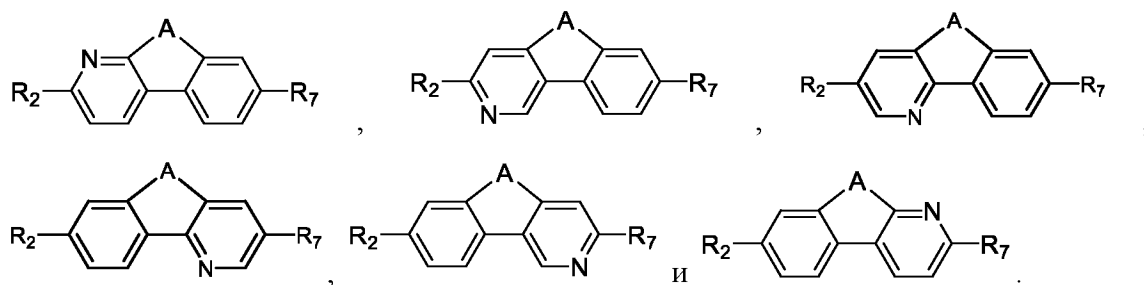
В некоторых вариантах осуществления, где  $Z_1$  представляет собой C-R<sub>1</sub>;  $Z_3$  представляет собой C-R<sub>3</sub>;  $Z_4$  представляет собой C-R<sub>4</sub>;  $Z_5$  представляет собой C-R<sub>5</sub>;  $Z_6$  представляет собой C-R<sub>6</sub>;  $Z_8$  представляет собой C-R<sub>8</sub>; и два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления, где один из  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$ ,  $Z_6$  или  $Z_8$  представляет собой N.

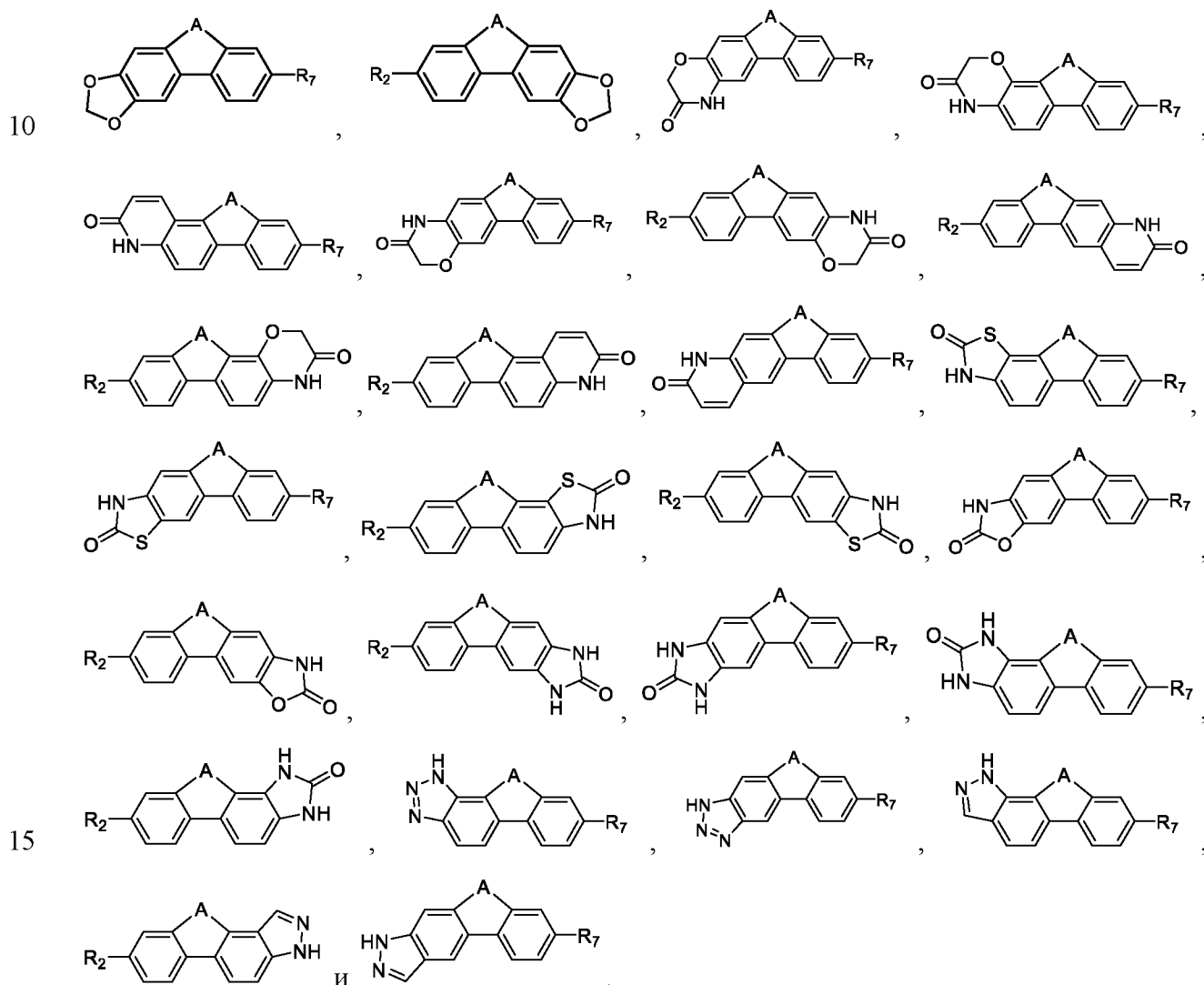
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:





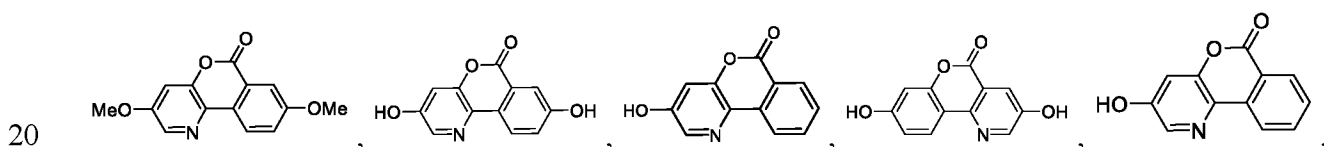
В некоторых вариантах осуществления, где  $R_1$  и  $R_2$  вместе с кольцом, с которым они связаны, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил. В других вариантах осуществления, где  $R_2$  и  $R_3$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил. В других вариантах осуществления, где  $R_6$  и  $R_7$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил. В других вариантах осуществления, где  $R_7$  и  $R_8$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил.

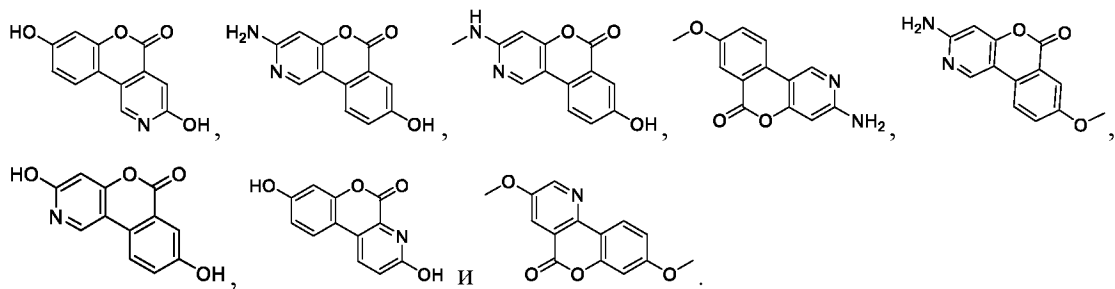
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



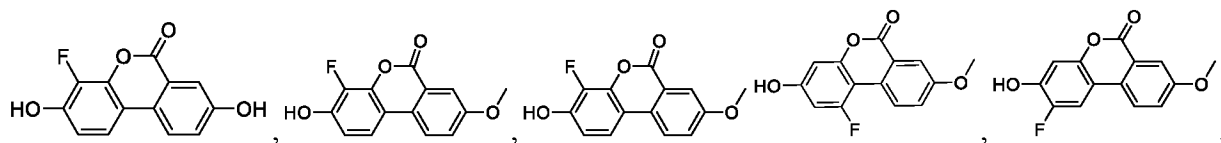
В некоторых вариантах осуществления, где  $R_2$  представляет собой H или OH; и  $R_7$  представляет собой H или OH.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

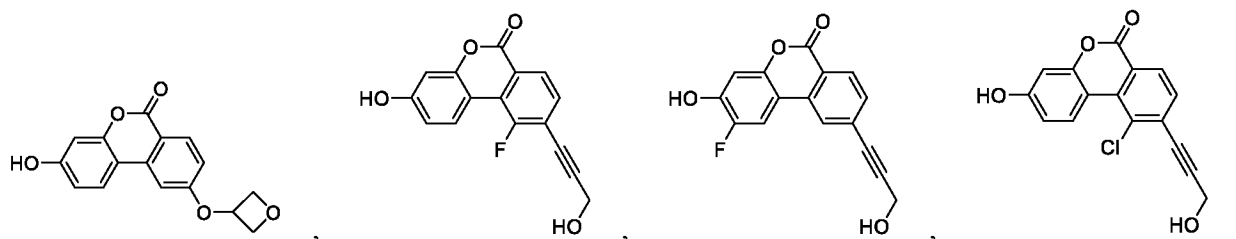
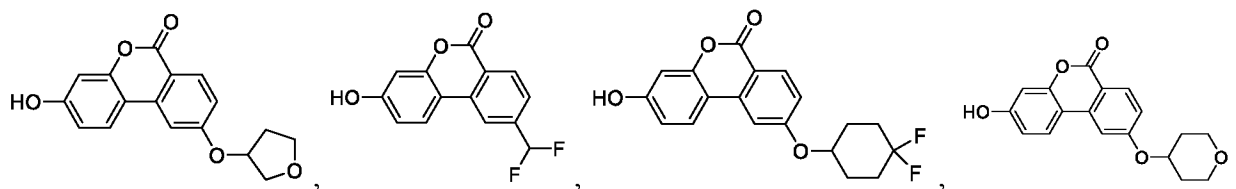
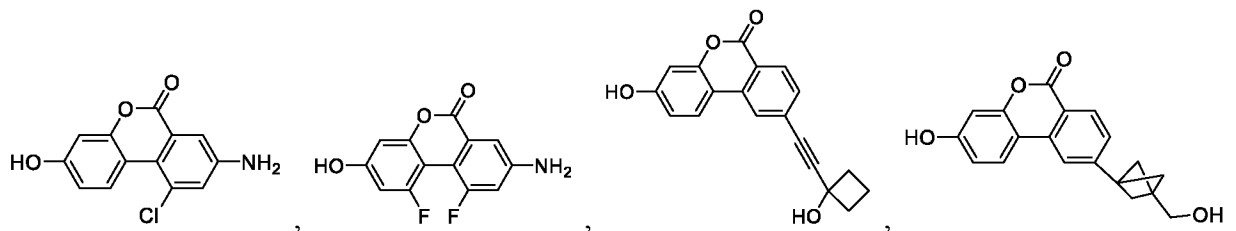
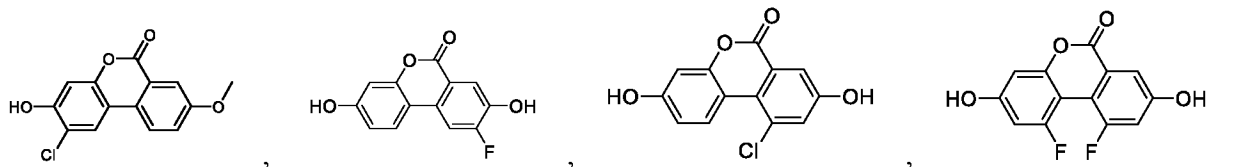
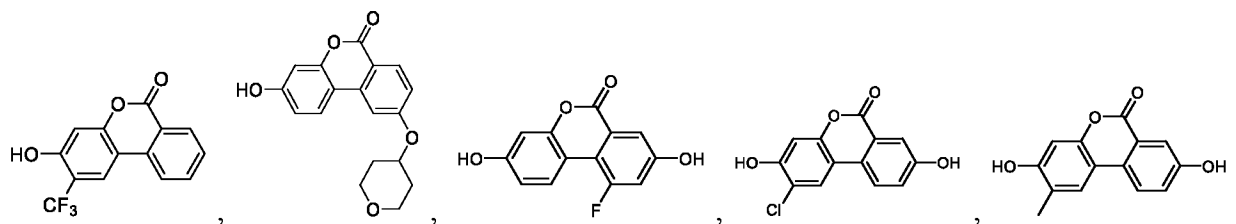
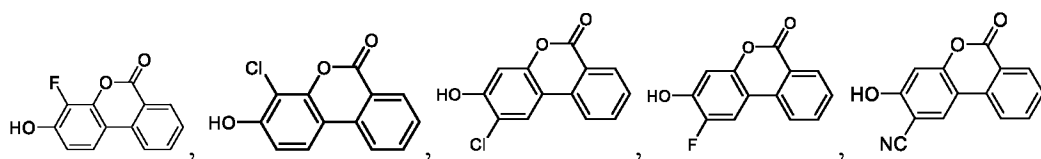




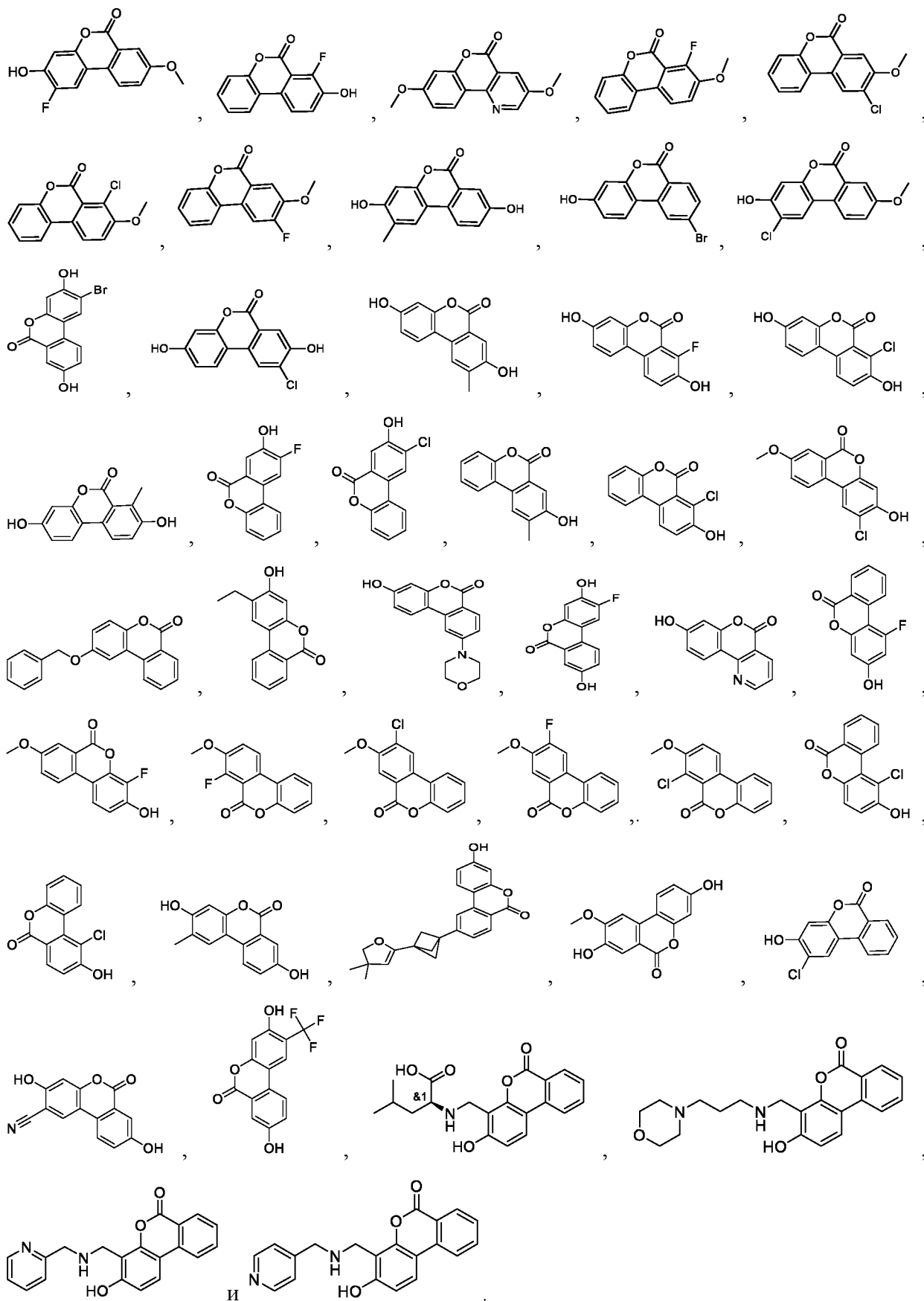
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



5

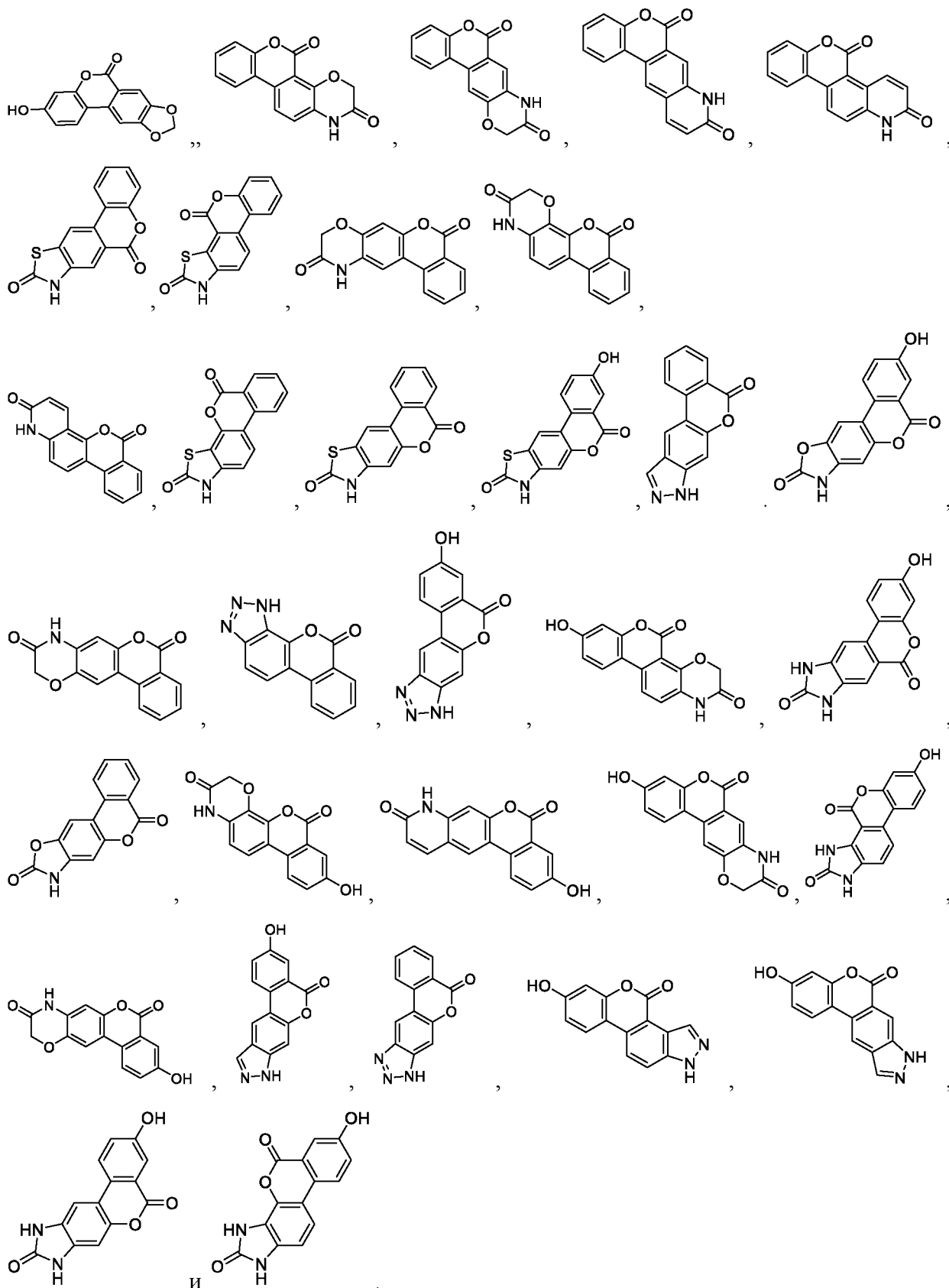


10

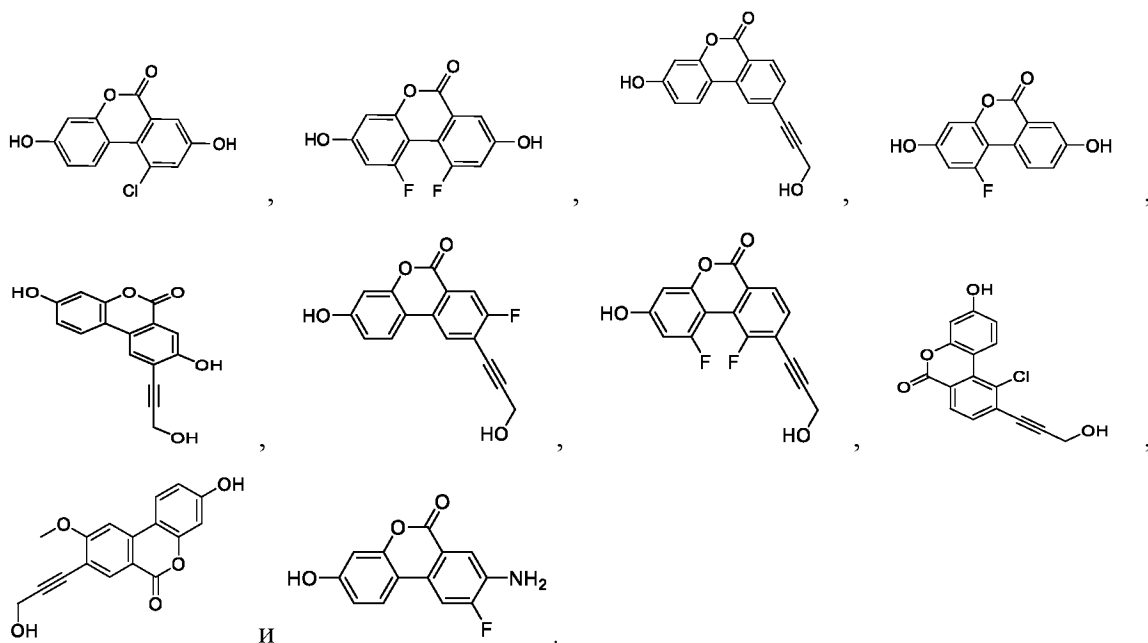


10

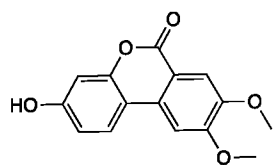
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

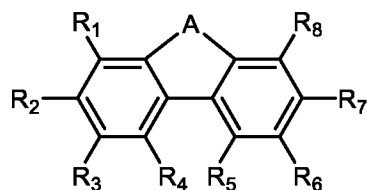


В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



5

В одном варианте осуществления соединение формулы (Ic):



(Ic)

где

10

A представляет собой ;

один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0; и другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O;

$R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

15

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, галогена и алкила;

каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-

алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

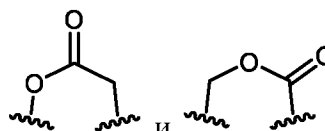
R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-О-алкила, алкил-О-алкил-ОН, алкил-О-алкил-О-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила; и

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, О-алкил, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила,

алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

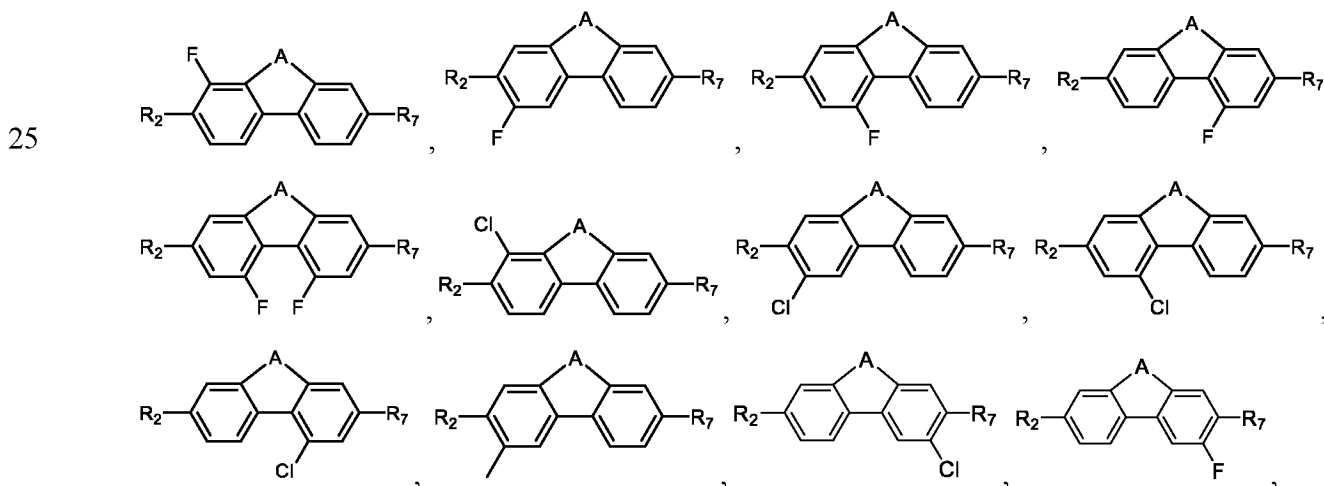


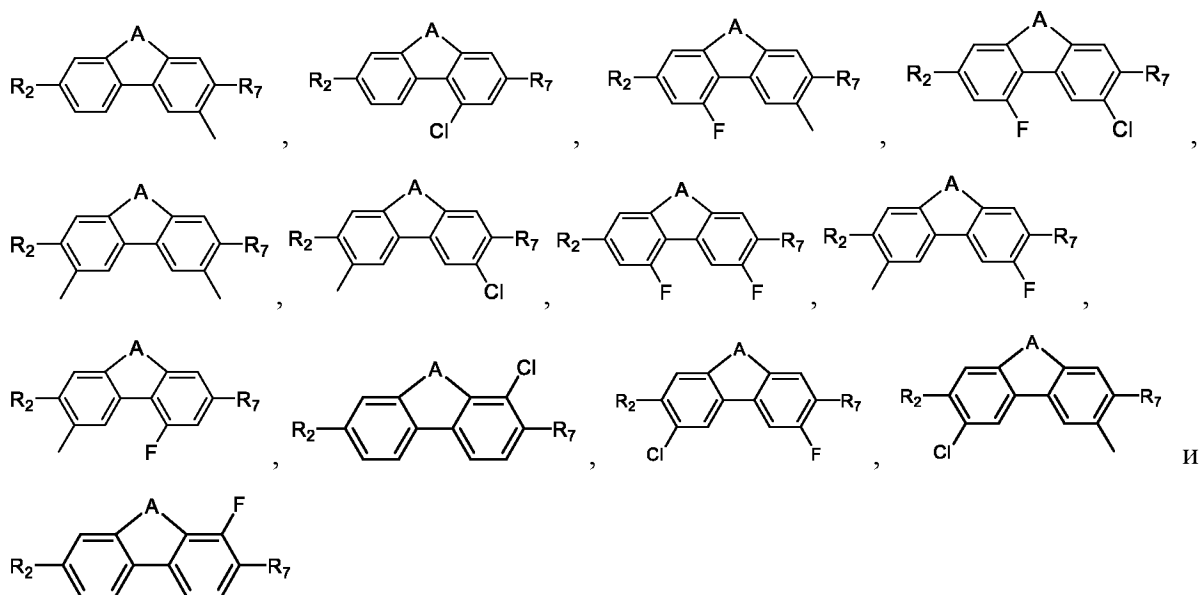
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой ОН. В других вариантах осуществления, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой О-алкил. В других вариантах осуществления, где R<sub>2</sub> представляет собой ОН; и R<sub>7</sub> представляет собой Н или О-алкил. В других вариантах осуществления, где R<sub>2</sub> представляет собой Н или О-алкил; и R<sub>7</sub> представляет собой ОН.

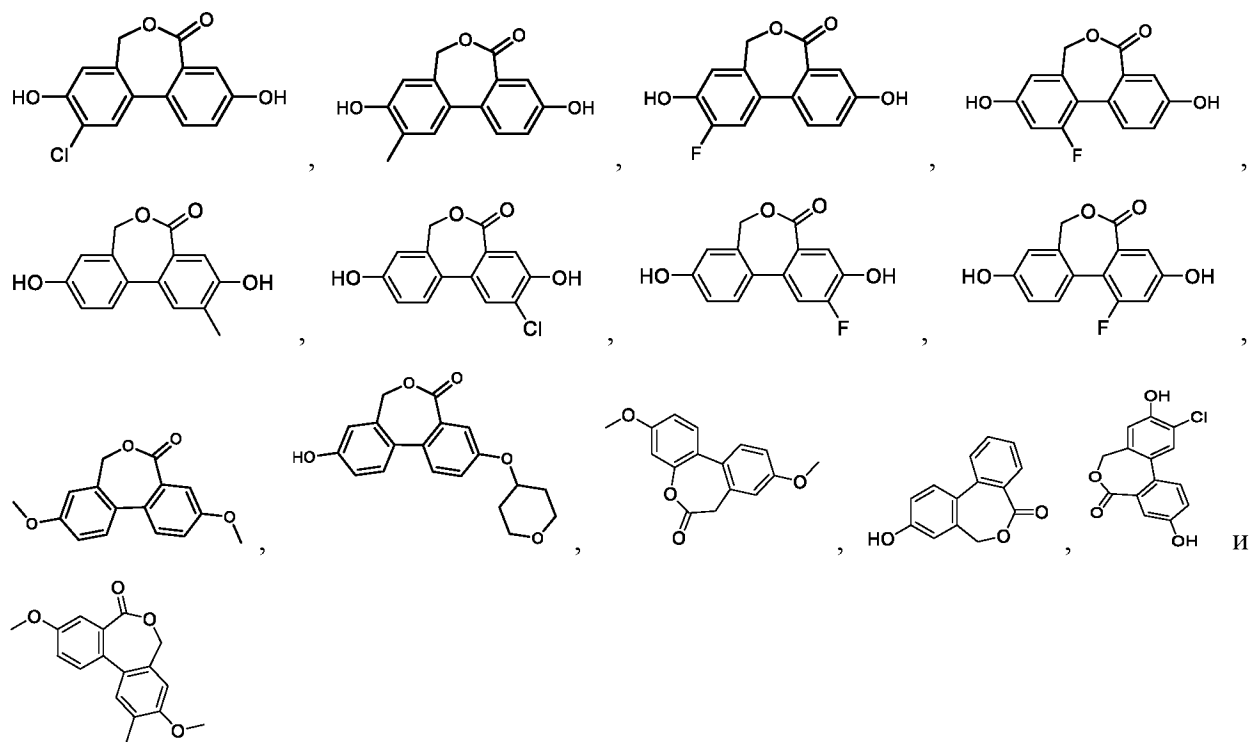
В некоторых вариантах осуществления, где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой Н. В других вариантах осуществления, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой Н. В других вариантах осуществления, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не являются Н. В других вариантах осуществления, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

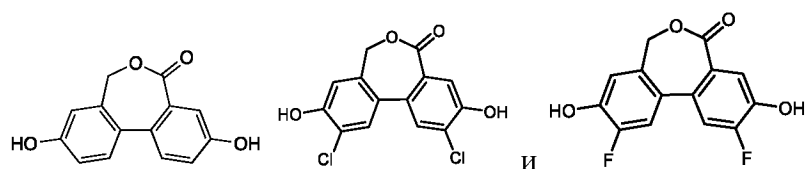




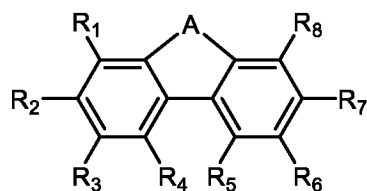
5 В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



10 В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

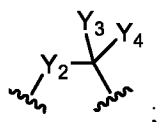


В одном варианте осуществления соединение формулы (Id):



(Id)

где



A представляет собой

5 Y<sub>2</sub> представляет собой O;

Y<sub>3</sub> и Y<sub>4</sub> независимо выбраны из H, галогена и алкила; или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H и галогена;

10 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

15 R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

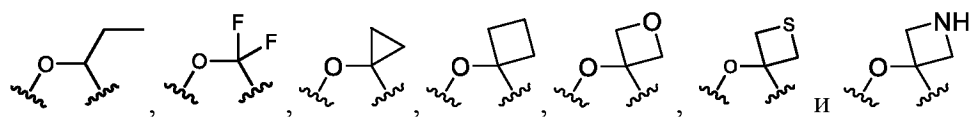
каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

25 при условии, что когда Y<sub>2</sub> представляет собой O, R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой OH, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> оба не являются галогеном, или его фармацевтически приемлемая соль.

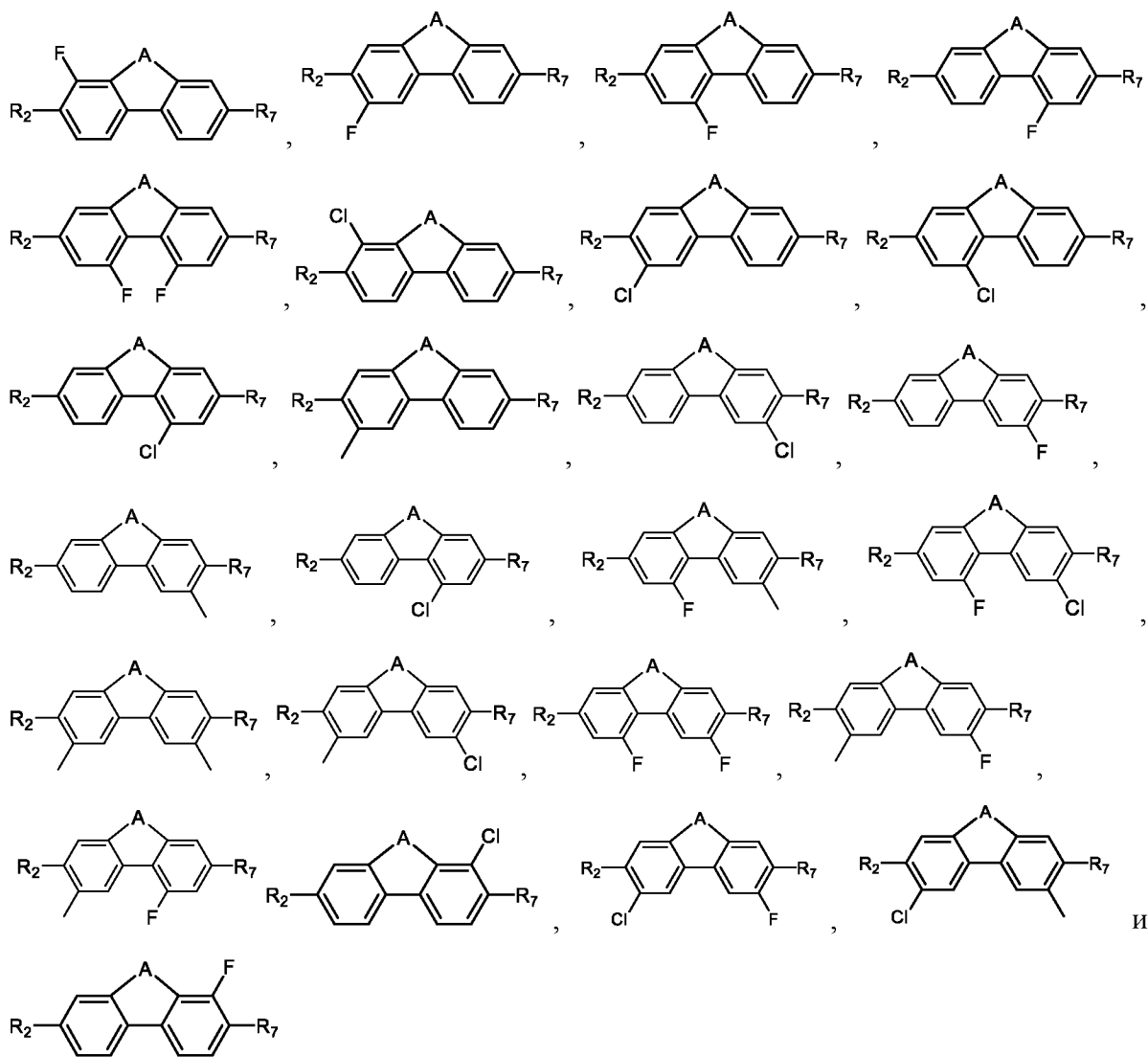
В некоторых вариантах осуществления A выбран из ,





В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой OH. В других вариантах осуществления, где один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой OH, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой O-алкил. В других вариантах осуществления, где один из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляет собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления, где два из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляют собой алкил или галоген

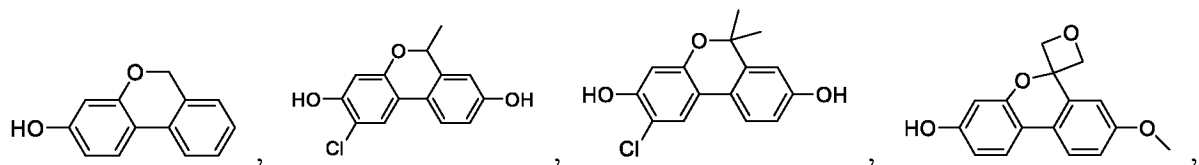
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

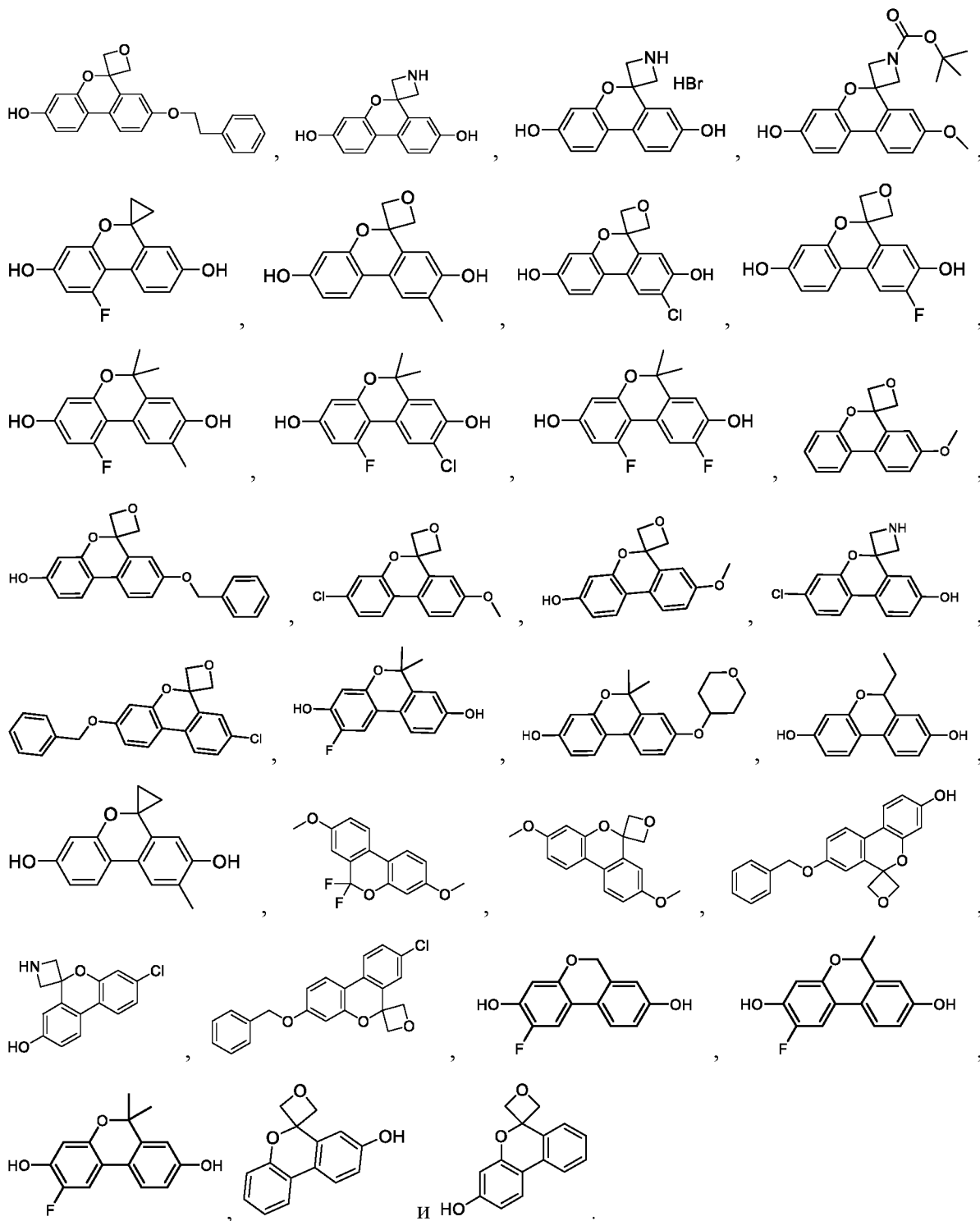


10

15

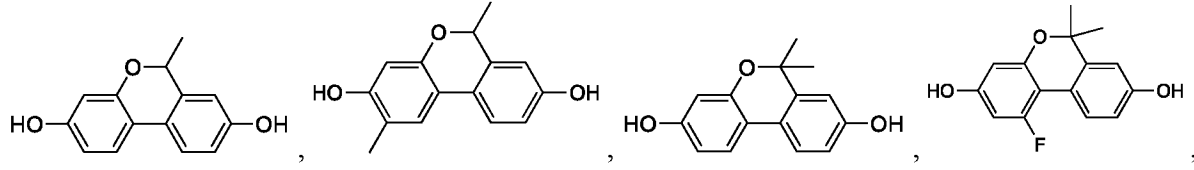
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



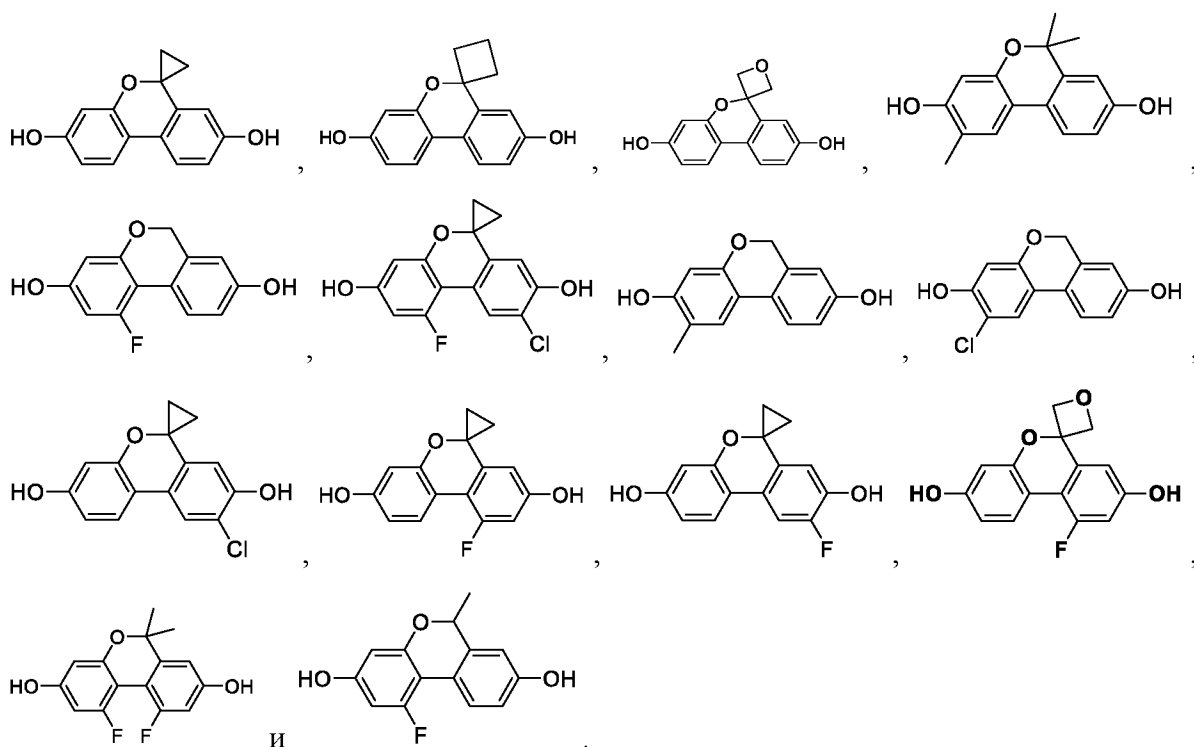


5

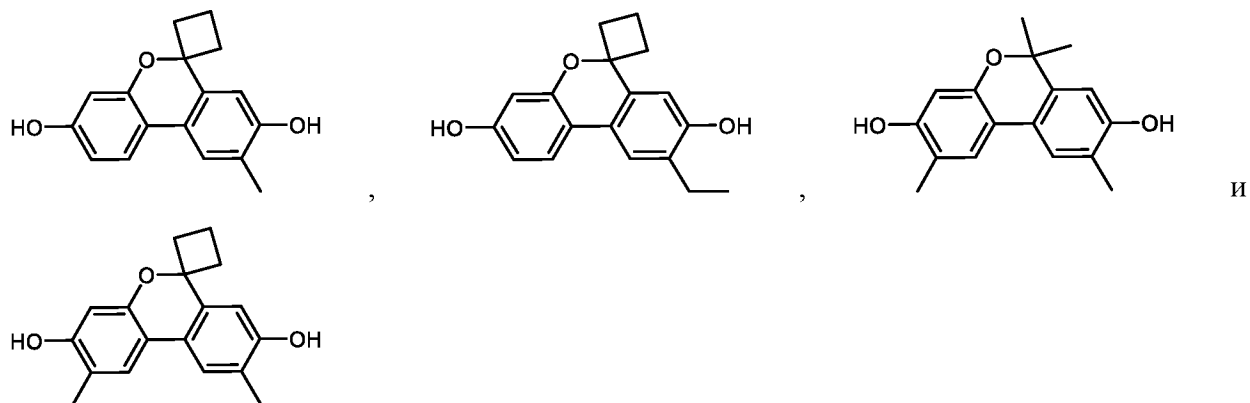
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



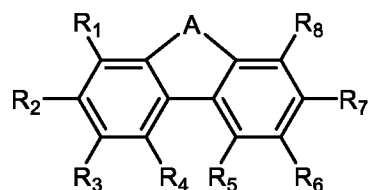
10



5 В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

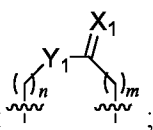


В одном варианте осуществления соединение формулы (Ie):



10 (Ie)

где



A представляет собой

$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

X<sub>1</sub> представляет собой O;

Y<sub>1</sub> выбран из NH, N-CH<sub>3</sub>, N-*t*-Bu, N-циклоалкила и N-гетероциклоалкила;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо выбраны из H, алкила и галогена;

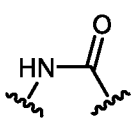
каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

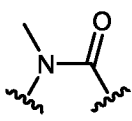
R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила; и

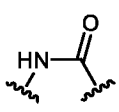
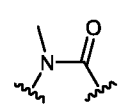
каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила;

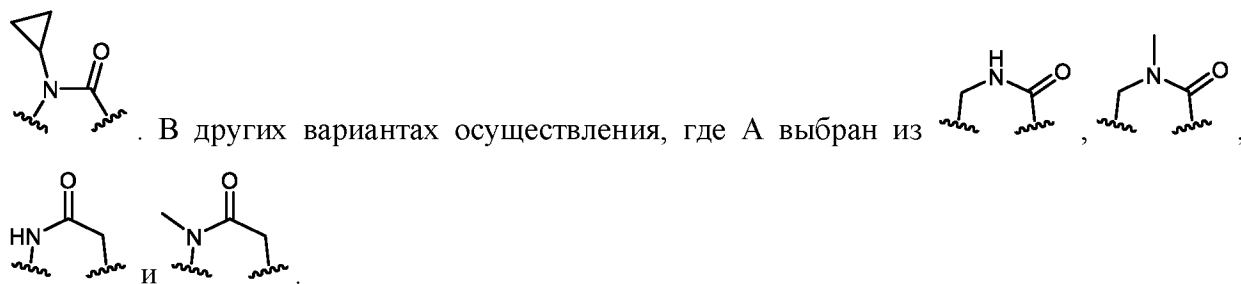
при условии, что не более двух R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой OH или OCH<sub>3</sub>,

если A представляет собой , и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> оба не являются OH, оба OCH<sub>3</sub> или оба OR<sub>10</sub>, и

если A представляет собой , и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> оба не являются OR<sub>10</sub>, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, где *n* и *m* оба представляют собой 0. В других вариантах осуществления, где один из *n* и *m* представляет собой 0, а другой из *n* и *m* представляет собой 1.

В некоторых вариантах осуществления, где A выбран из ,  и

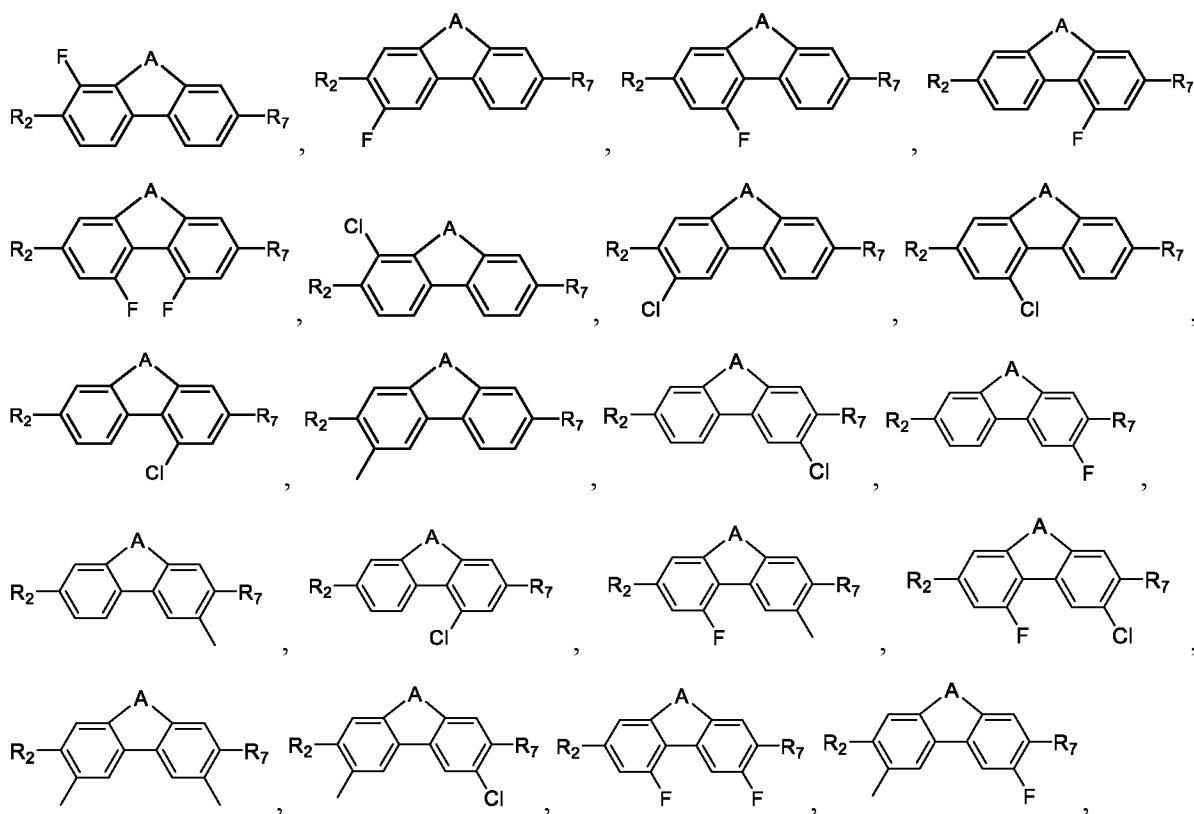


В некоторых вариантах осуществления, где  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой ОН.

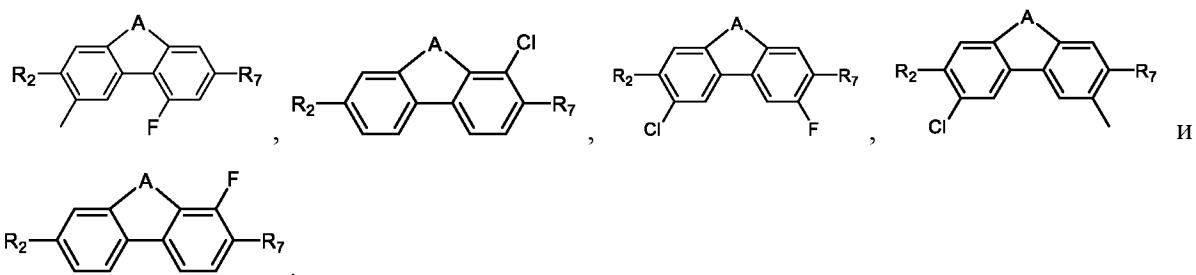
В некоторых вариантах осуществления, где один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой ОН, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  не представляет собой ОН. В других вариантах осуществления, где  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой О-алкил. В других вариантах осуществления, где  $R_2$  представляет собой ОН и  $R_7$  представляет собой О-алкил; или  $R_2$  представляет собой О-алкил и  $R_7$  представляет собой ОН.

В некоторых вариантах осуществления, где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой Н. В других вариантах осуществления, где один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не представляет собой Н. В других вариантах осуществления соединения два из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не являются Н. В других вариантах осуществления один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  представляет собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления два из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  представляют собой алкил или галоген.

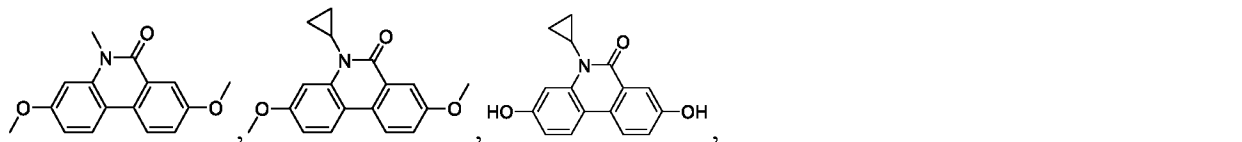
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



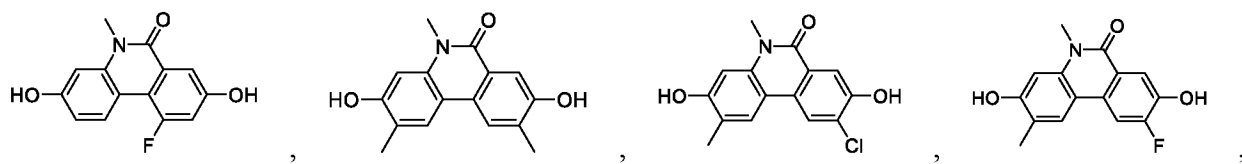
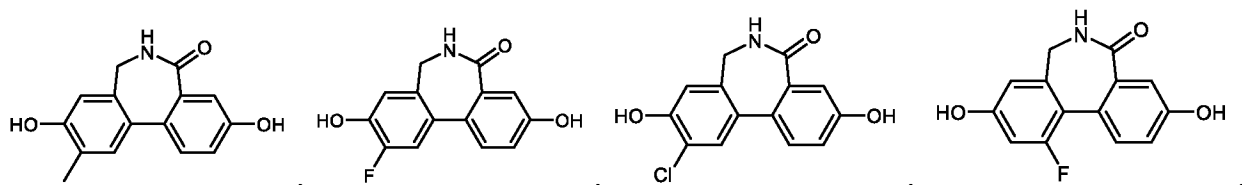
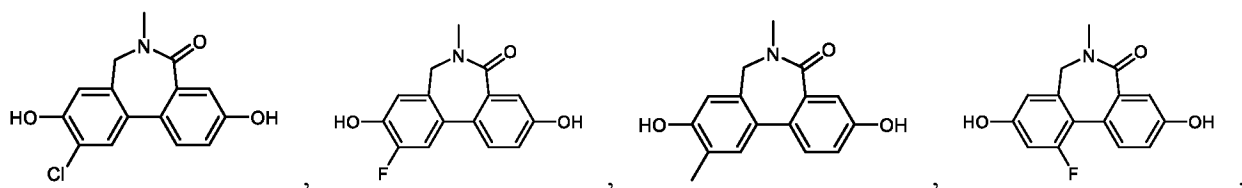
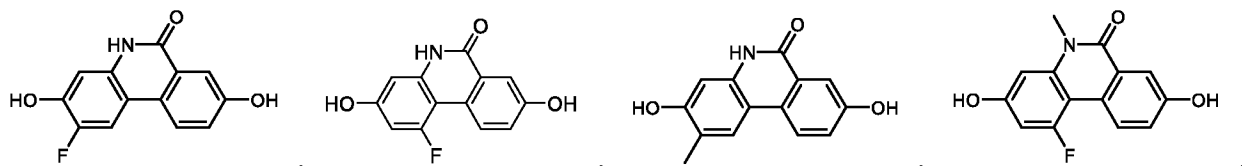
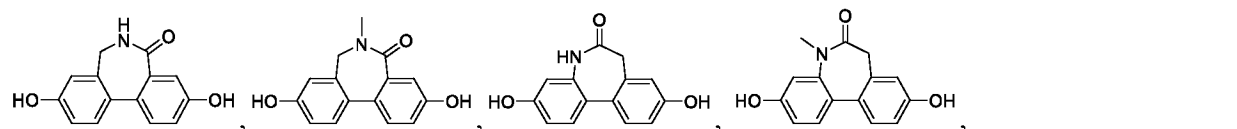
20



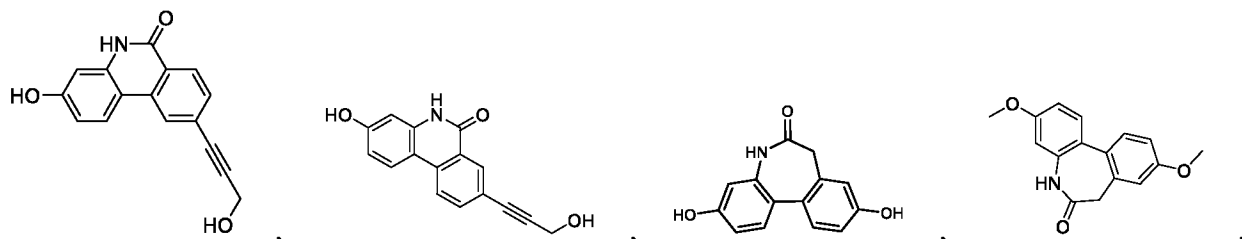
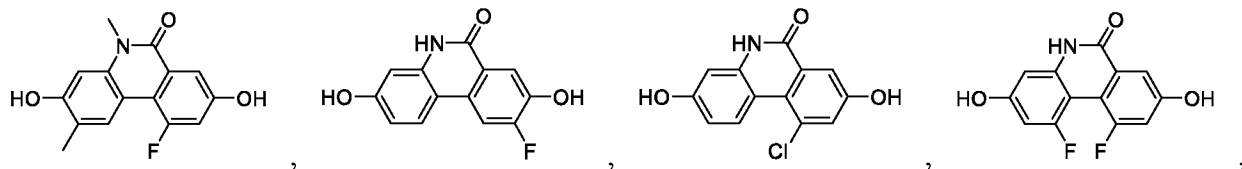
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

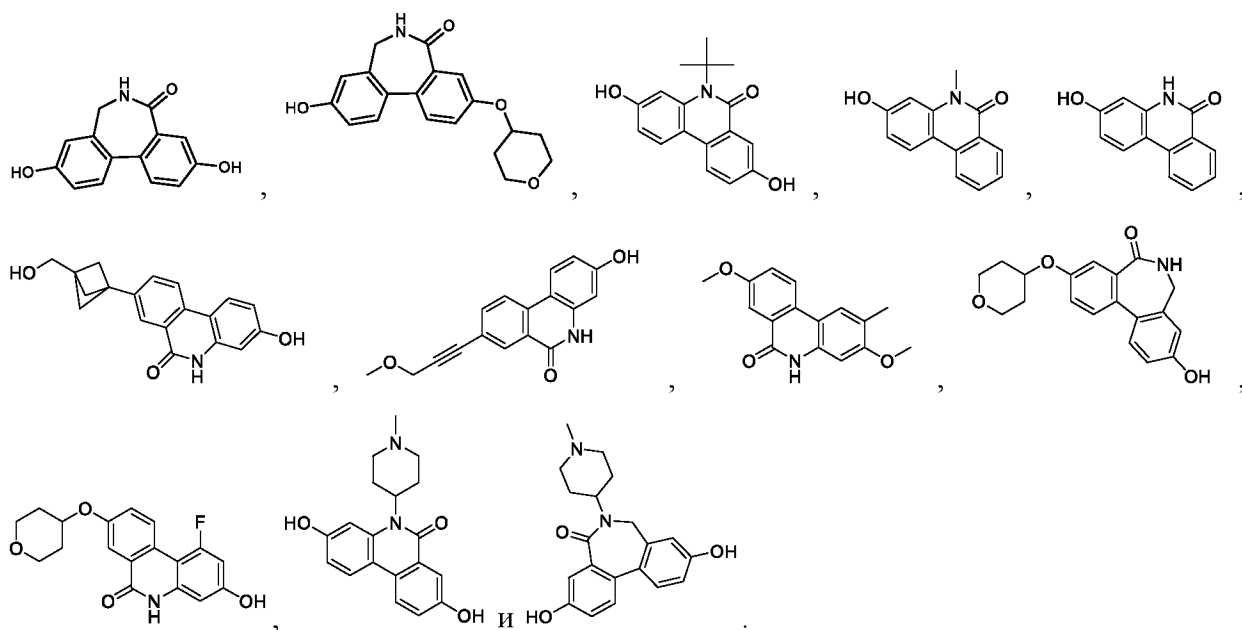


5

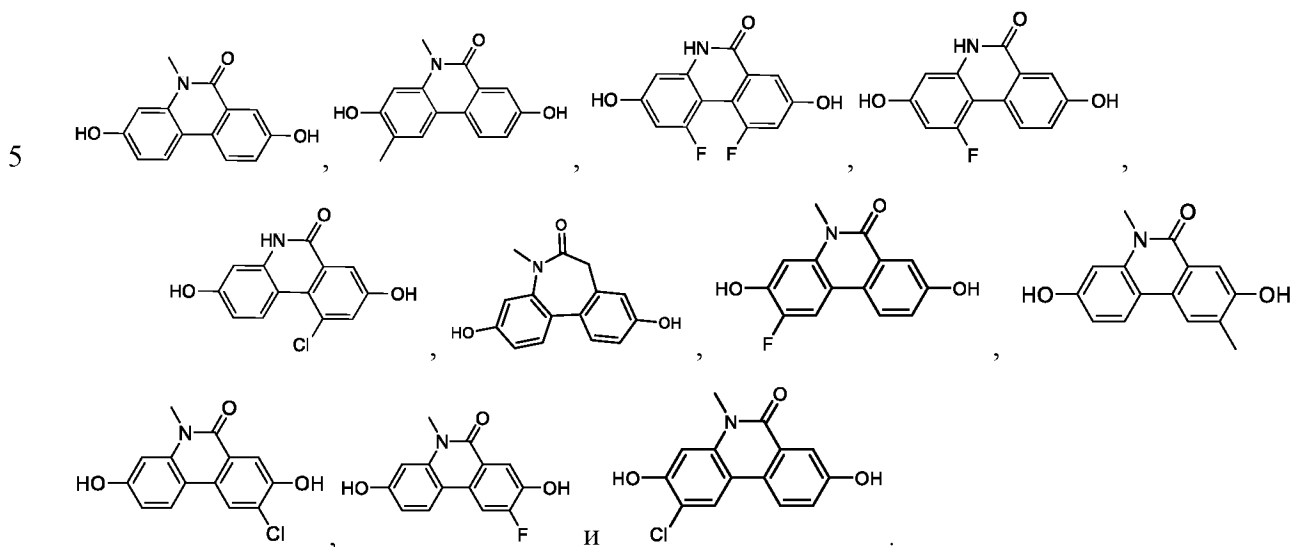


10

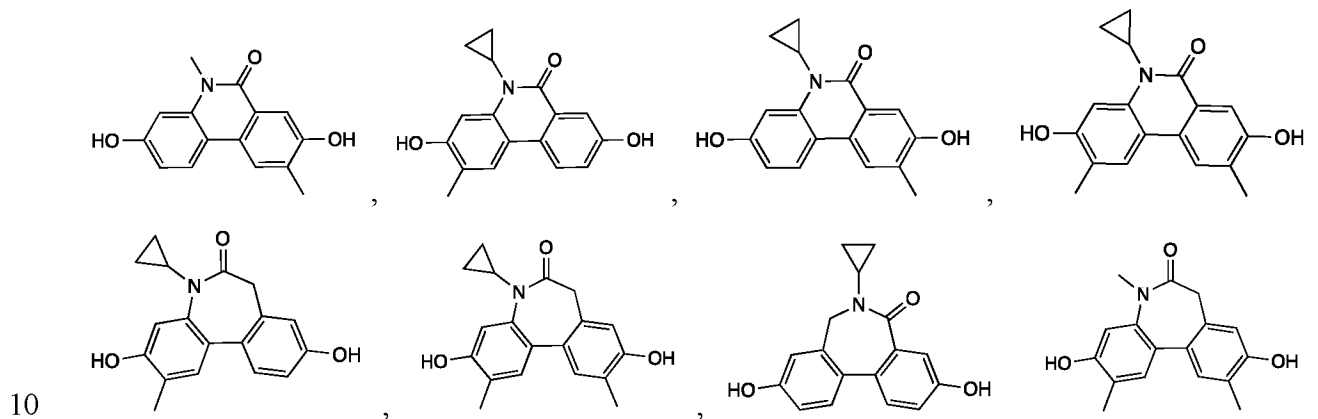


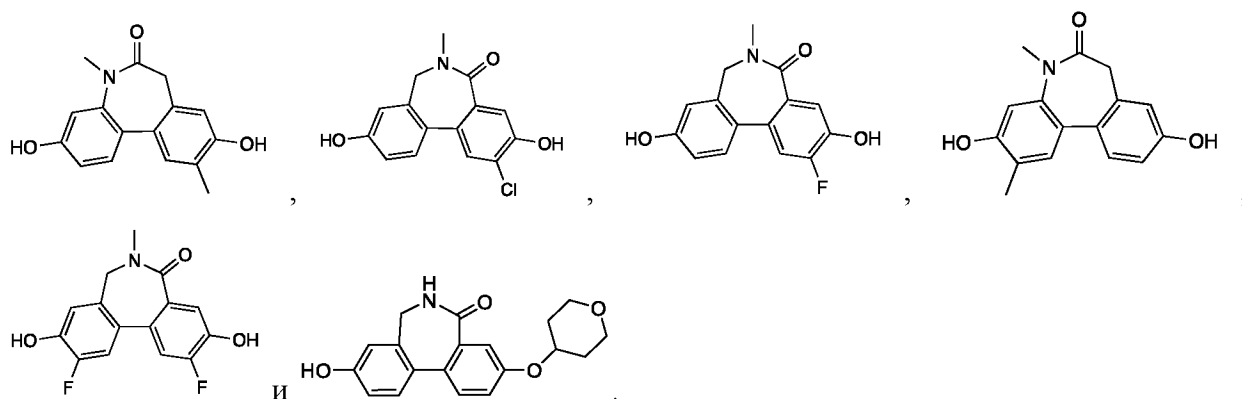


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

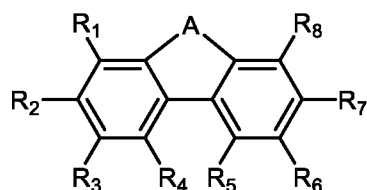


В одном варианте осуществления соединение выбрано из:



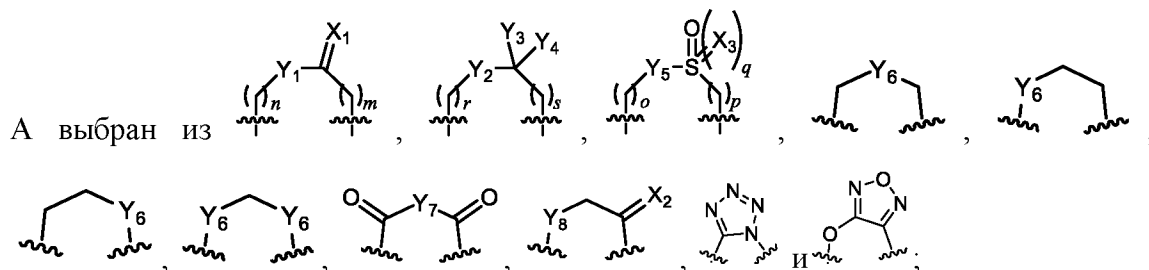


В одном варианте осуществления соединение формулы (If):



5 (If)

где



10  $n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$o$  и  $p$  оба представляют собой 0; или один из  $o$  и  $p$  представляет собой 0, а другой из  $o$  и  $p$  представляет собой 1;

$q$  представляет собой 0 или 1;

15  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;

$X_1$  и  $X_2$  каждый представляет собой O;

$X_3$  представляет собой O или N(алкил);

$Y_1$  представляет собой S;

$Y_2$  выбран из O, CH<sub>2</sub>, NH, N-алкил, S, S(O) и SO<sub>2</sub>;

20  $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена, OH и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;

$Y_5$  выбран из CH<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-аралкила, N-циклоалкила и N-



гетероциклоалкила;

каждый вариант из  $Y_6$  независимо выбран из O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-алкиларила и N-циклоалкила;

$Y_7$  выбран из O, NH и N-алкила;

5  $Y_8$  выбран из O и S;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

10  $R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;

каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

15  $R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

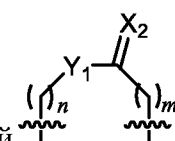
каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

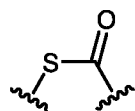
20 каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила; и

при условии, что если  $Y_2$  представляет собой CH<sub>2</sub>, один из  $Y_3$  или  $Y_4$  не представляет собой H, или  $Y_3$  или  $Y_4$  вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила, и

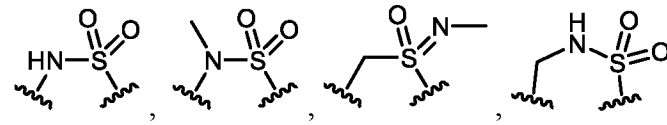
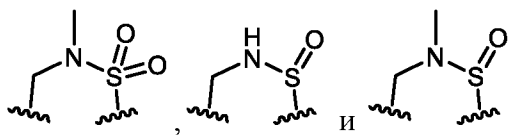
25 если  $Y_2$  представляет собой O, тогда один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

30 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой ; и  $n$  и  $m$  оба представляют собой 0. В других вариантах осуществления А представляет собой

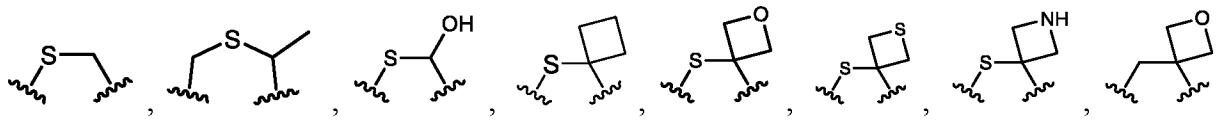
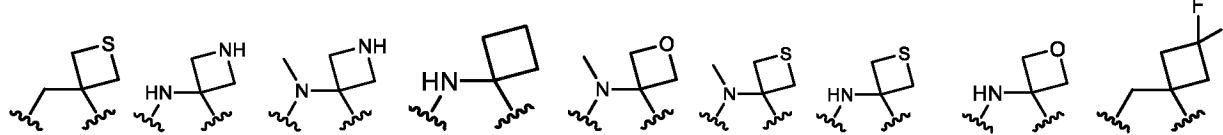
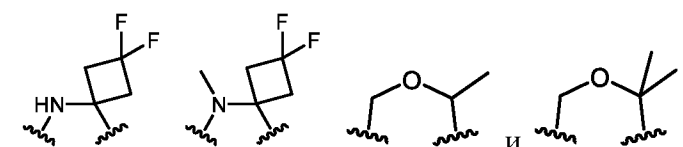


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  . В других

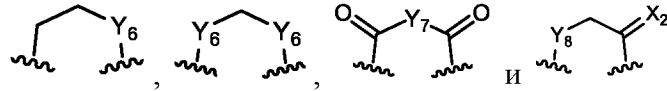
вариантах осуществления А выбран из  ,  
 и .

5 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  .

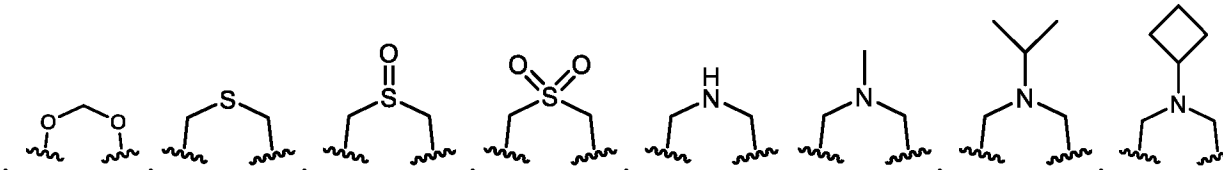
В других вариантах осуществления А выбран из  ,

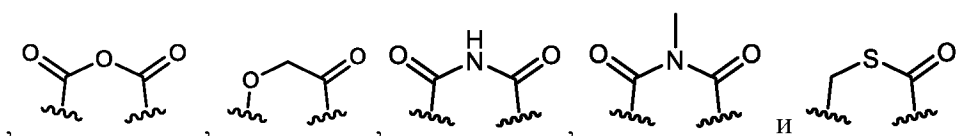
 ,  
 ,  
 и .

10 В некоторых вариантах осуществления А выбран из  ,

 и .

В других вариантах осуществления А выбран из  ,

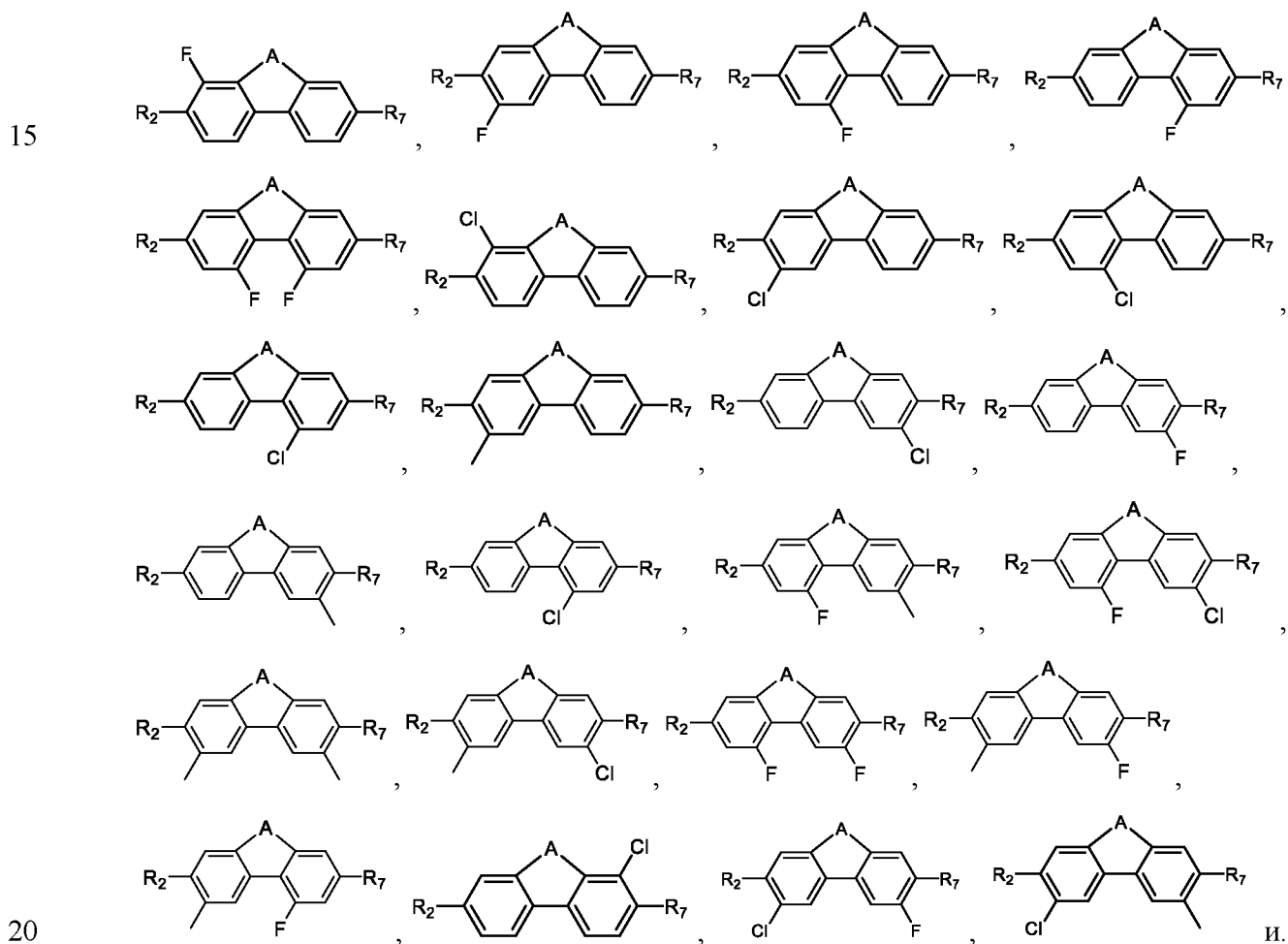
 ,

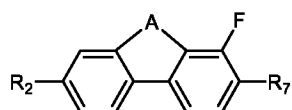


В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой ОН. В других вариантах осуществления один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой ОН, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  не представляет собой ОН. В других вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой О-алкил. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой ОН и  $R_7$  представляет собой О-алкил; или  $R_2$  представляет собой О-алкил и  $R_7$  представляет собой ОН.

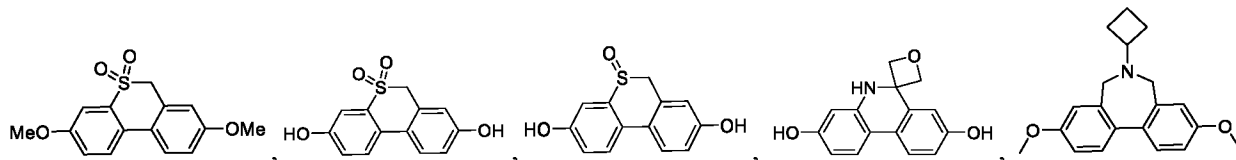
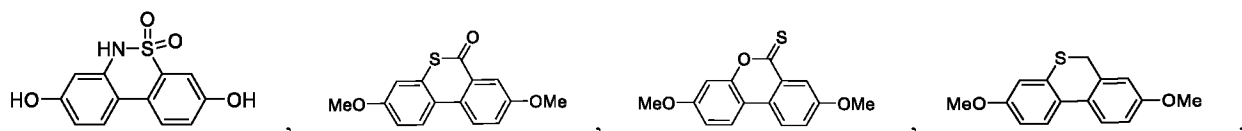
В некоторых вариантах осуществления  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой Н. В других вариантах осуществления один из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  не представляет собой Н. В других вариантах осуществления два из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  не являются Н. В других вариантах осуществления один из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляет собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления два из  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $R_8$  представляют собой алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

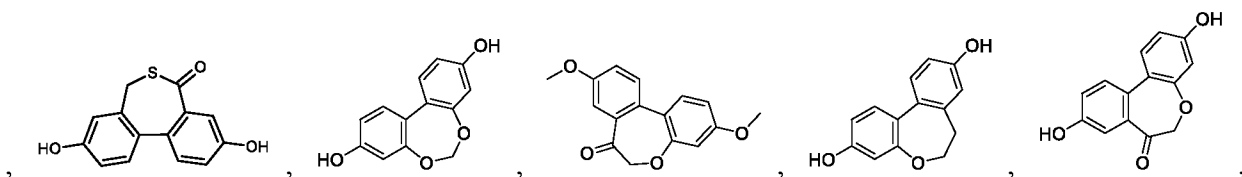
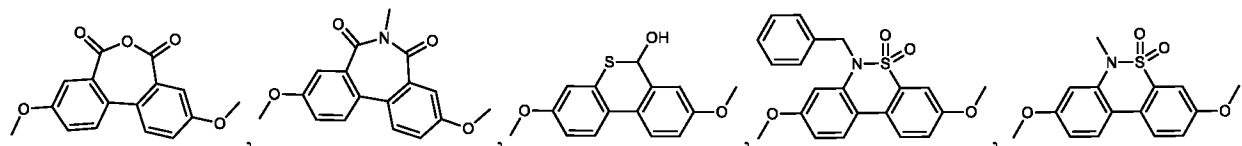
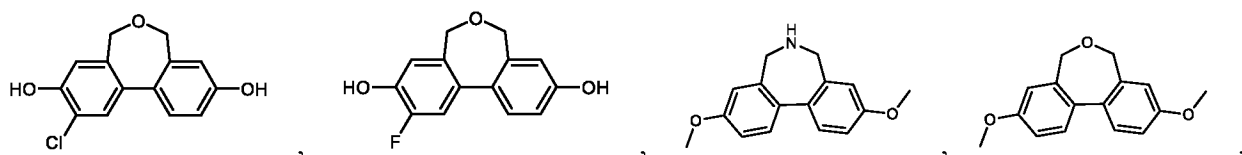
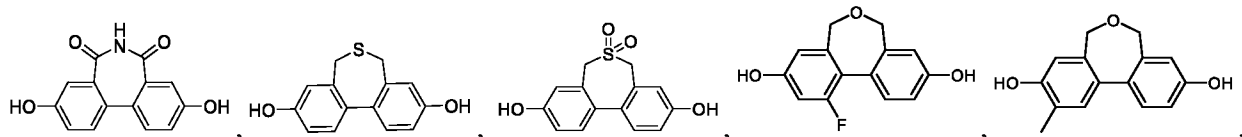
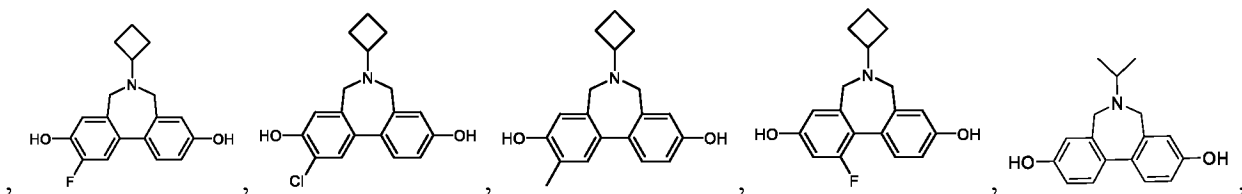




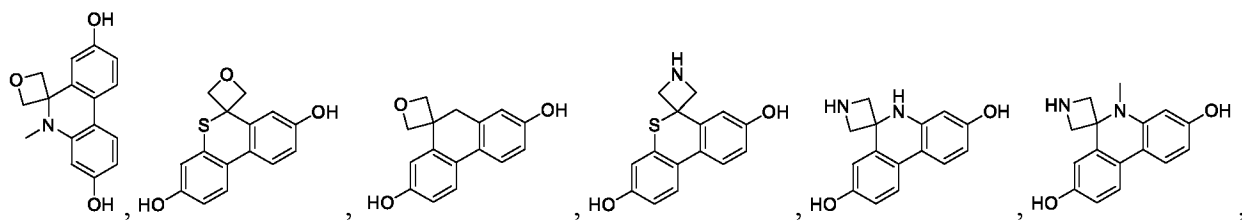
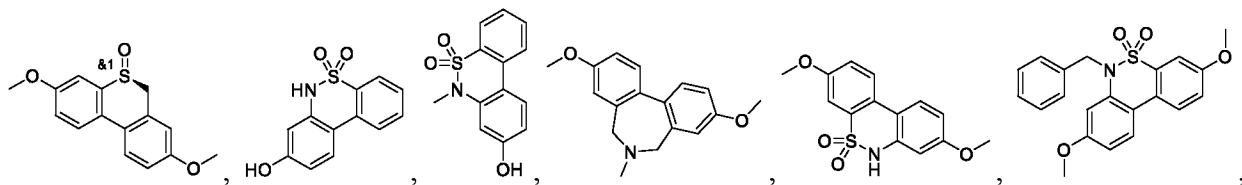
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

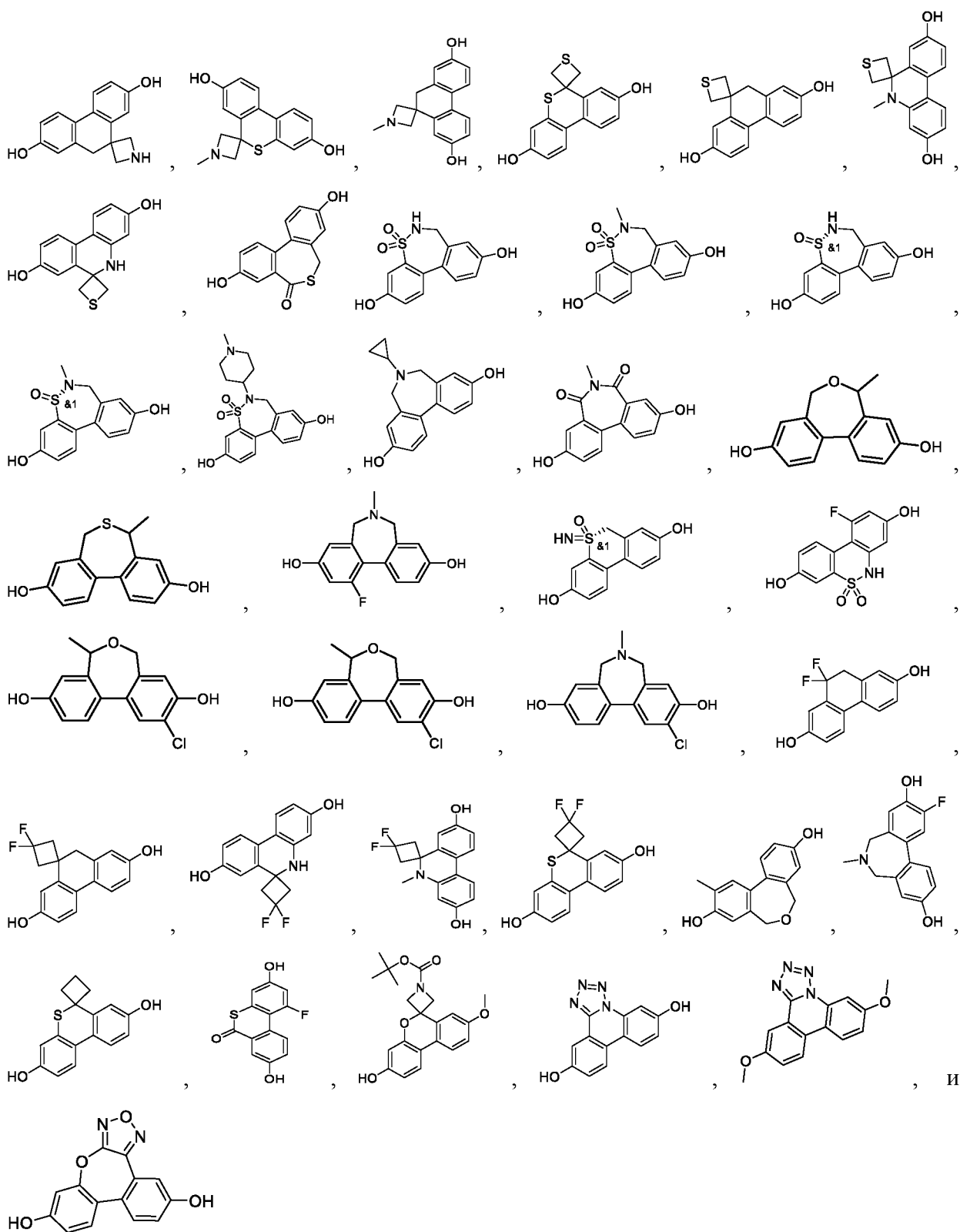


5

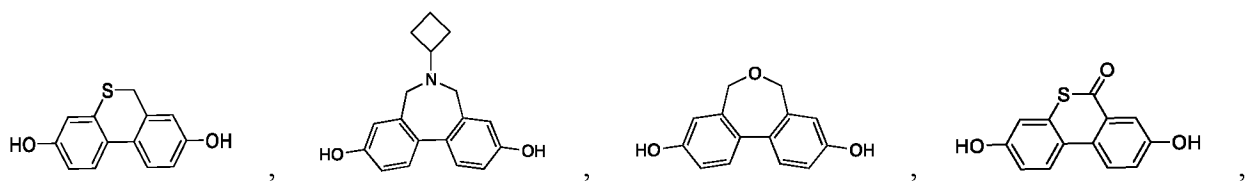


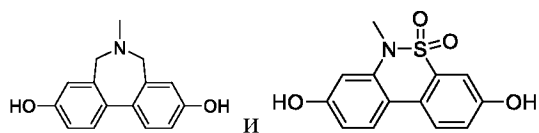
10



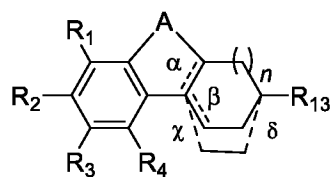


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:





В одном варианте осуществления соединения формулы (Ig):



(Ig)

5 где

$\alpha$  и  $\beta$ ,  $\chi$  и  $\delta$  обозначают связи, которые присутствуют или отсутствуют, при условии, что когда  $\alpha$  присутствует, то  $\beta$  отсутствует, и когда  $\beta$  присутствует, то  $\alpha$  отсутствует, и когда любой из  $\alpha$  и  $\beta$  присутствуют, тогда  $\chi$  и  $\delta$  каждый отсутствует;

$n$  представляет собой 0 или 1;

10 А выбран из и ;

$X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из NH, N-алкила, N-циклоалкила и O;

15  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

$R_4$  выбран из H, алкила и галогена;

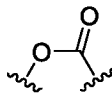
20 каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

25 каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила; и

$R_{13}$  выбран из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub> и NHAc, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, где А представляет собой . В

других вариантах осуществления А представляет собой .

5 В некоторых вариантах осуществления, где А представляет собой . В

других вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления  $X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O

В некоторых вариантах осуществления  $X_1$  представляет собой O и  $Y_1$  представляет собой N(CH<sub>3</sub>).

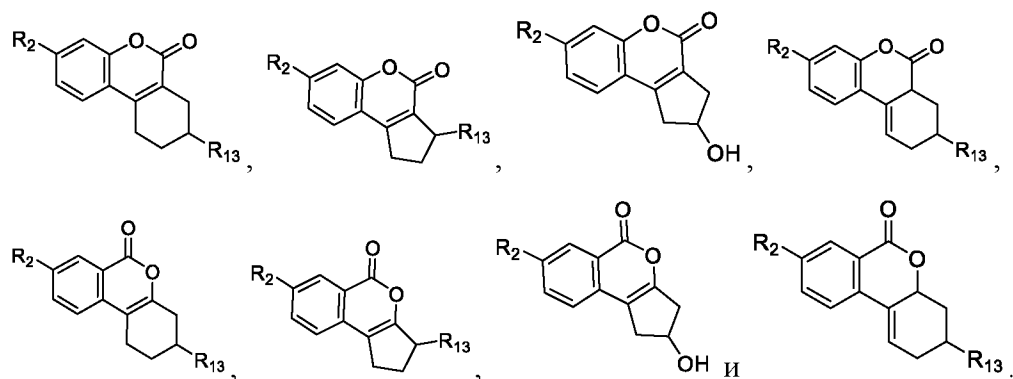
10 В некоторых вариантах осуществления  $\alpha$  присутствует. В других вариантах осуществления  $\beta$  присутствует. В других вариантах осуществления  $\alpha$  и  $\beta$  каждый отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления, где  $n$  представляет собой 0. В других вариантах осуществления, где  $n$  представляет собой 1.

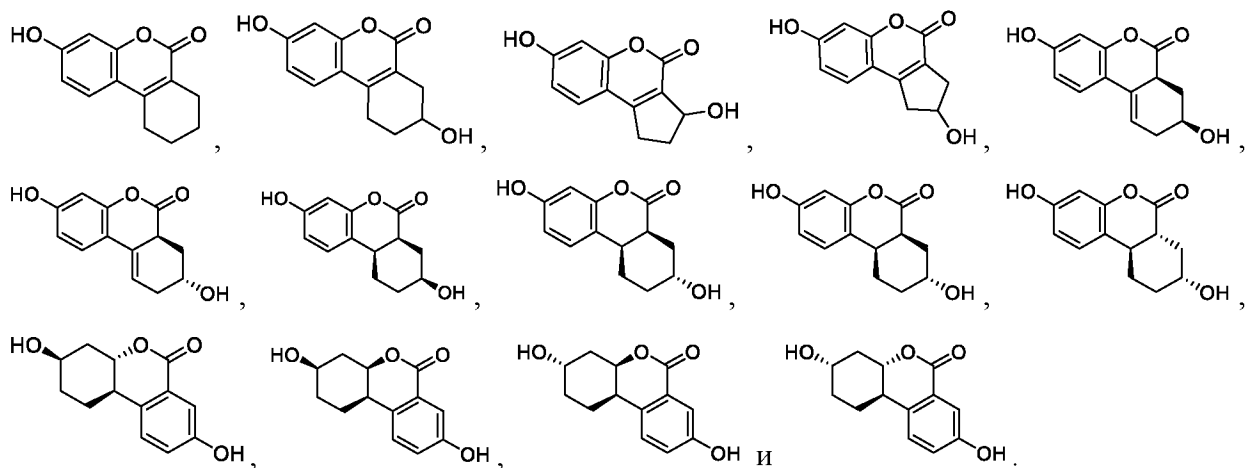
15 В некоторых вариантах осуществления  $R_{13}$  представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH. В других вариантах осуществления один из  $R_1$ ,  $R_3$  и  $R_4$  не представляет собой H. В других вариантах осуществления один из  $R_1$ ,  $R_3$  и  $R_4$  представляет собой алкил или галоген.

20 В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

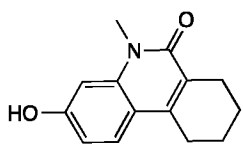


В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

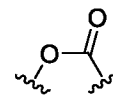
5



В некоторых вариантах осуществления  $\alpha$  представляет собой 1.

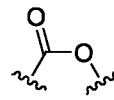
В некоторых вариантах осуществления  $\alpha$  и  $\beta$  каждый отсутствует и  $\gamma$  и  $\delta$  каждый присутствует.

В некоторых вариантах осуществления, где А представляет собой



В

10 других вариантах осуществления, где А представляет собой

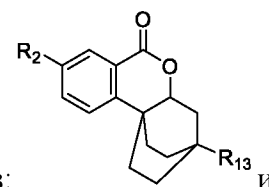
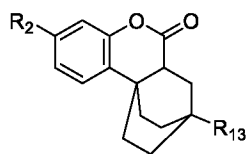


В некоторых вариантах осуществления  $R_{13}$  представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH. В других вариантах осуществления один из  $R_1$ ,  $R_3$  и  $R_4$  не представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_1$ ,  $R_3$  и  $R_4$  представляет собой алкил или галоген.

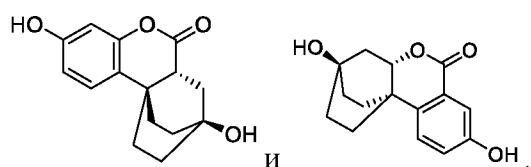
15

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

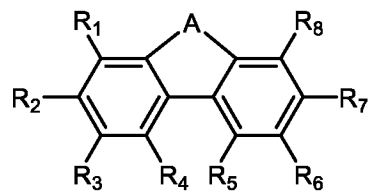


В других вариантах осуществления соединение выбрано из:



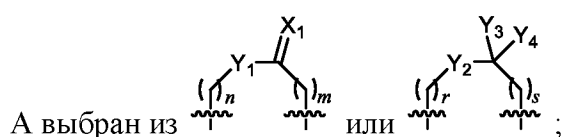


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ih):



(Ih)

5 где



A выбран из  $\left(\text{---}\right)_n\text{---C}(\text{X}_1)=\text{---}\left(\text{---}\right)_m$  или  $\left(\text{---}\right)_r\text{---C}(\text{Y}_3)(\text{Y}_4)\text{---}\left(\text{---}\right)_s$ ;  
 $n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

10  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;

$X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из O, NH, N-алкила и N-циклоалкила;

$Y_2$  представляет собой O;

15  $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;

$R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H и галогена;

$R_3$  и  $R_6$  независимо выбраны из H, CN, OH,  $\text{CF}_3$ , галогена и алкила;

20 один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , а другой из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой H, галоген,  $\text{OCH}_3$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ , NHAc, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $\text{OR}_{10}$ ,  $\text{NHR}_{10}$ ,  $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  и  $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ ;

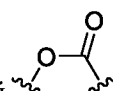
25 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $\text{NH}_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $\text{NHC}(\text{O})$ -алкила,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})$ -алкила,  $\text{NHSO}_2$ -алкила,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила,

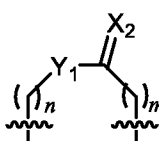
гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

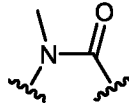
5 каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила; и

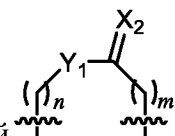
при условии, что если A представляет собой , R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H и R<sub>7</sub> представляет собой NH<sub>2</sub>, тогда R<sub>2</sub> не представляет собой OH.

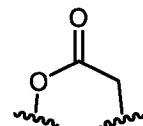
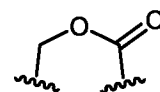
В некоторых вариантах осуществления Y<sub>1</sub> выбран из O, NH и N-алкила.

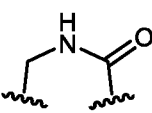
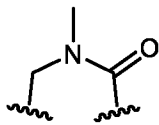
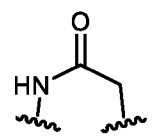
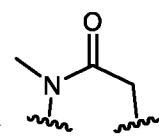
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой ; и n и m оба представляют собой 0. В других вариантах осуществления A представляет собой

. В других вариантах осуществления A представляет собой , или

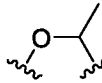
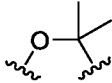
15 .

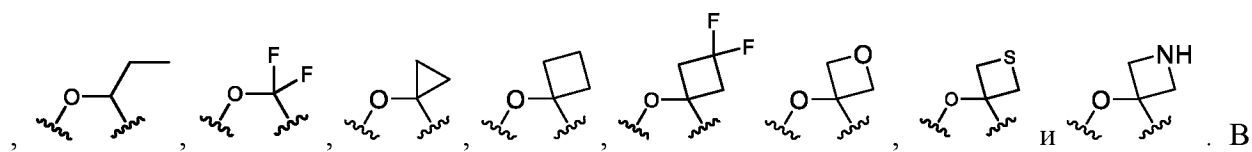
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой ; и один из n или m представляет собой 0, а другой из n или m представляет собой 1. В других вариантах

осуществления A представляет собой  и . В других вариантах

осуществления A выбран из , ,  и .

20 В некоторых вариантах осуществления A представляет собой ; и r и s оба

представляют собой 0. В других вариантах осуществления А выбран из ,  , 



других вариантах осуществления А выбран из  ,  и  .

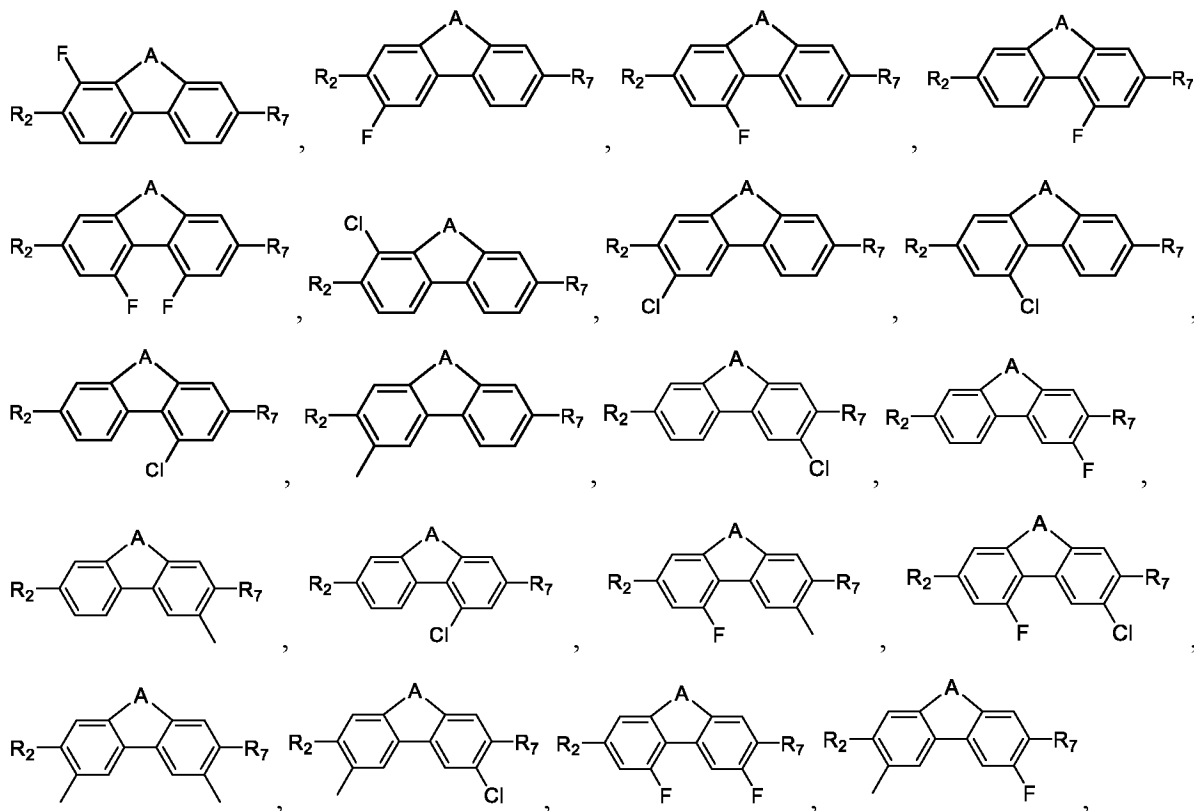
В некоторых вариантах осуществления, где R<sub>2</sub> выбран из NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

5 В некоторых вариантах осуществления, R<sub>7</sub> выбран из H, OH, галогена, O-алкила и галогеналкила.

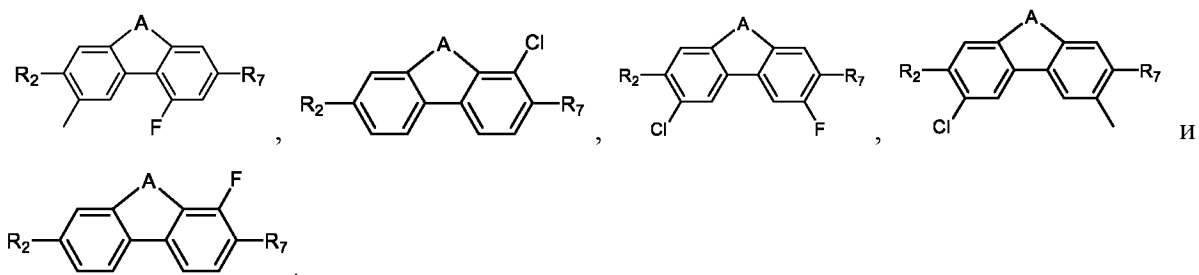
В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> выбран из алкинил-R<sub>9</sub> и OR<sub>10</sub>; R<sub>9</sub> представляет собой OH; и R<sub>10</sub> представляет собой алкилгетероциклоалкил.

10 В некоторых вариантах осуществления, где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой H. В других вариантах осуществления два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не являются H. В других вариантах осуществления один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген. В других вариантах осуществления два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой независимо алкил или галоген.

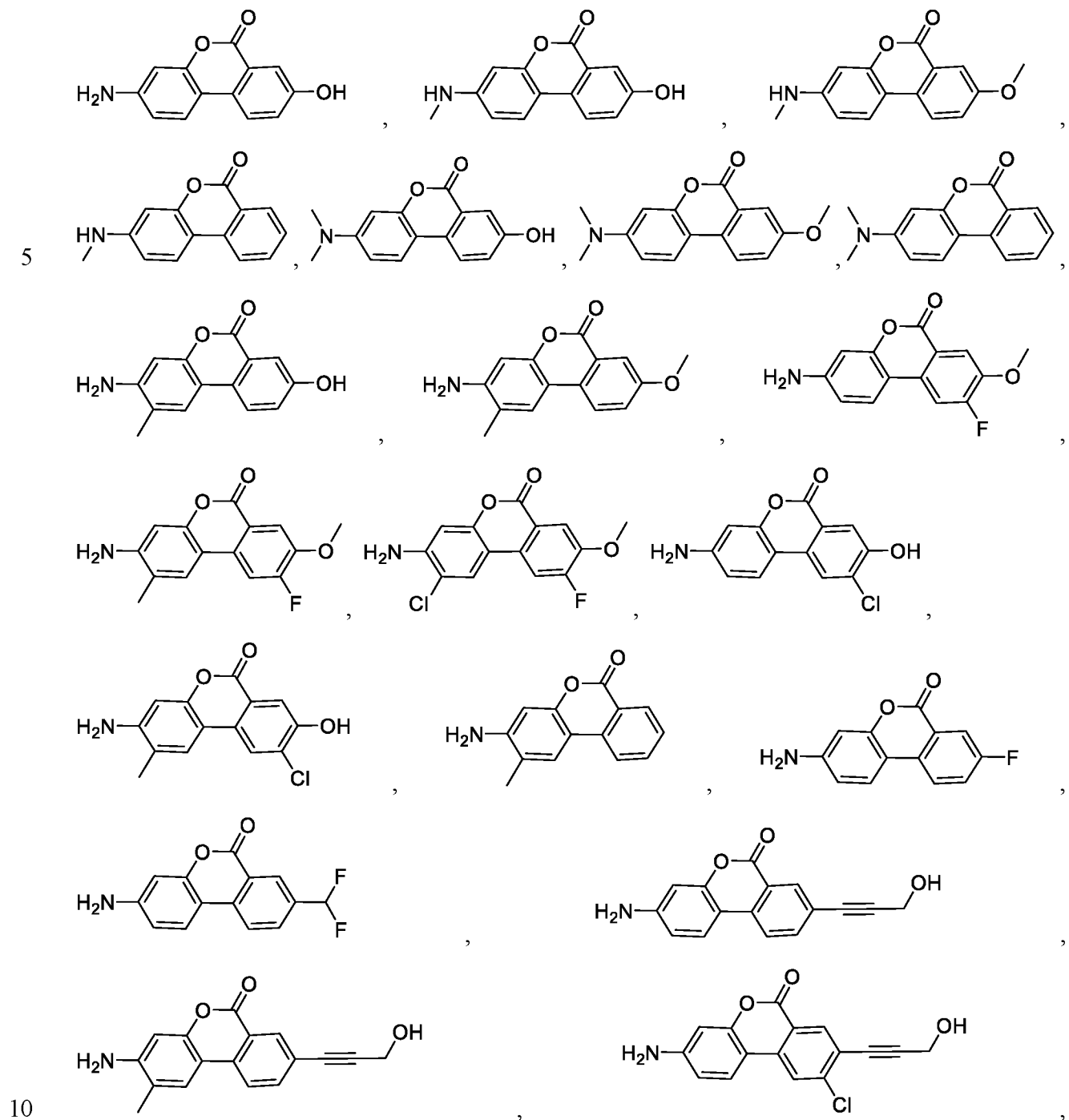
15 В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

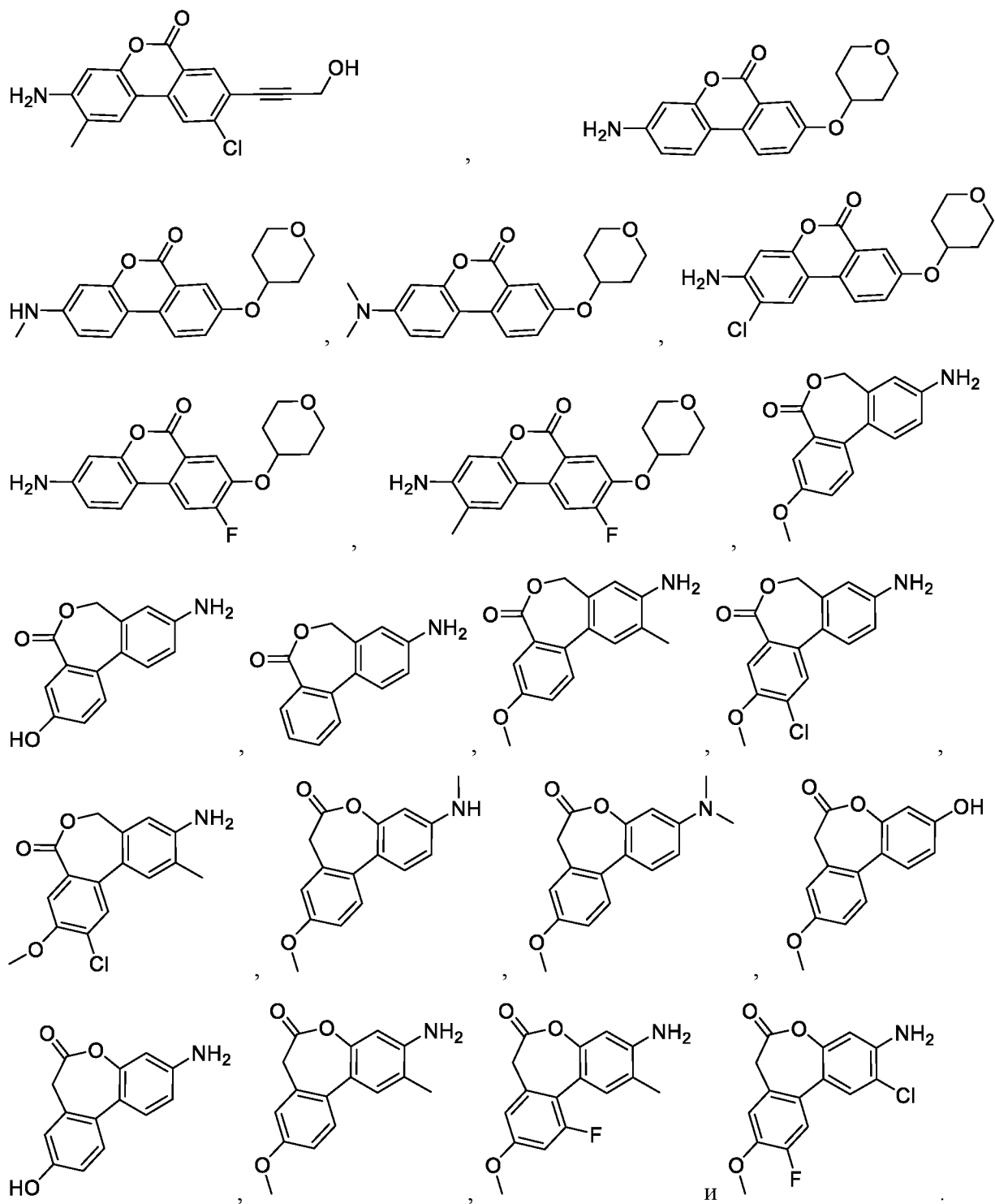


20

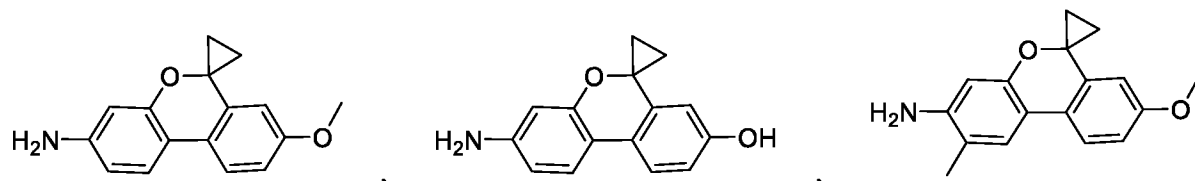


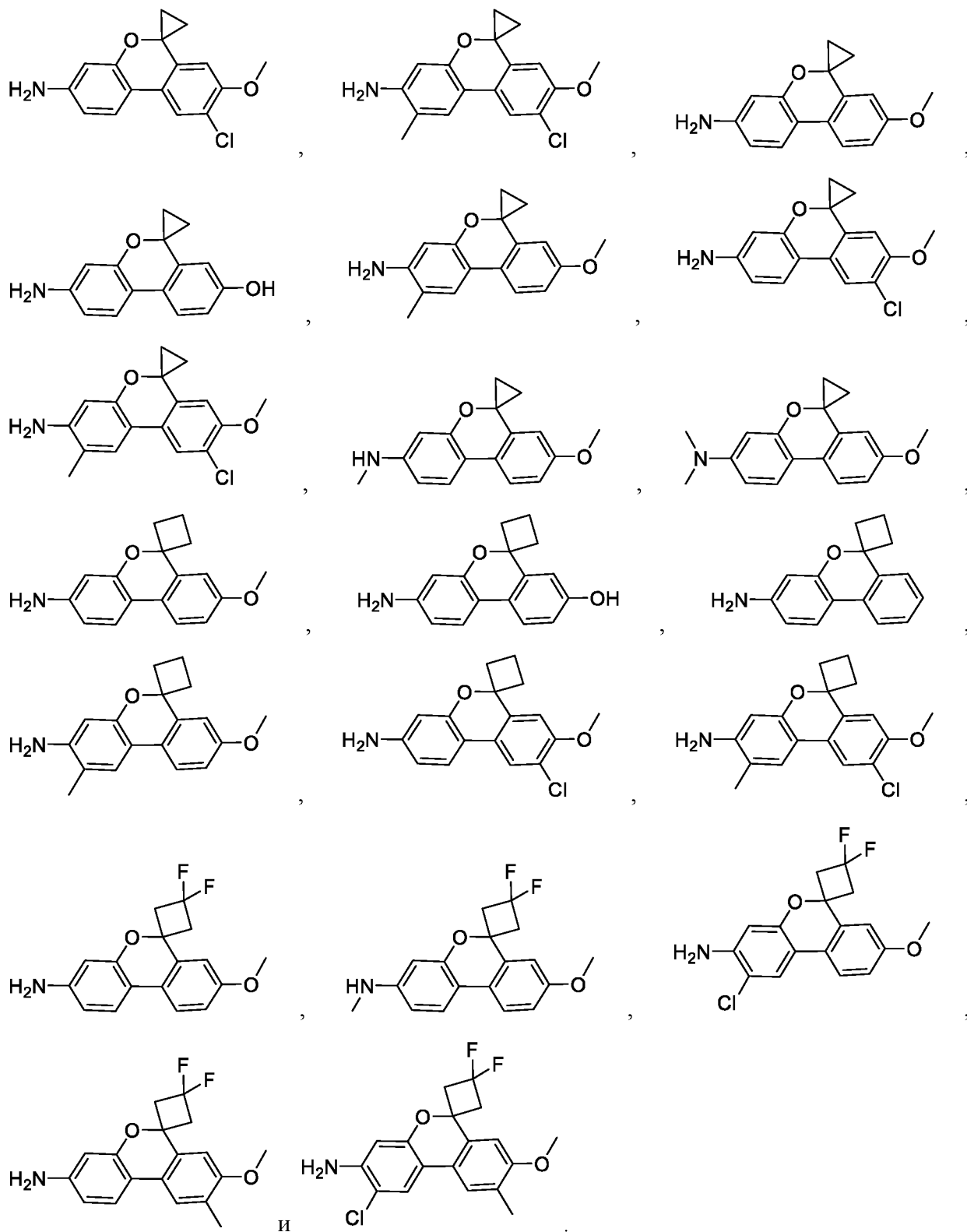
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:





В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

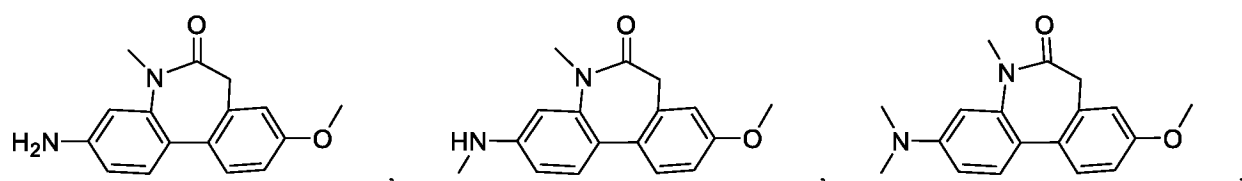


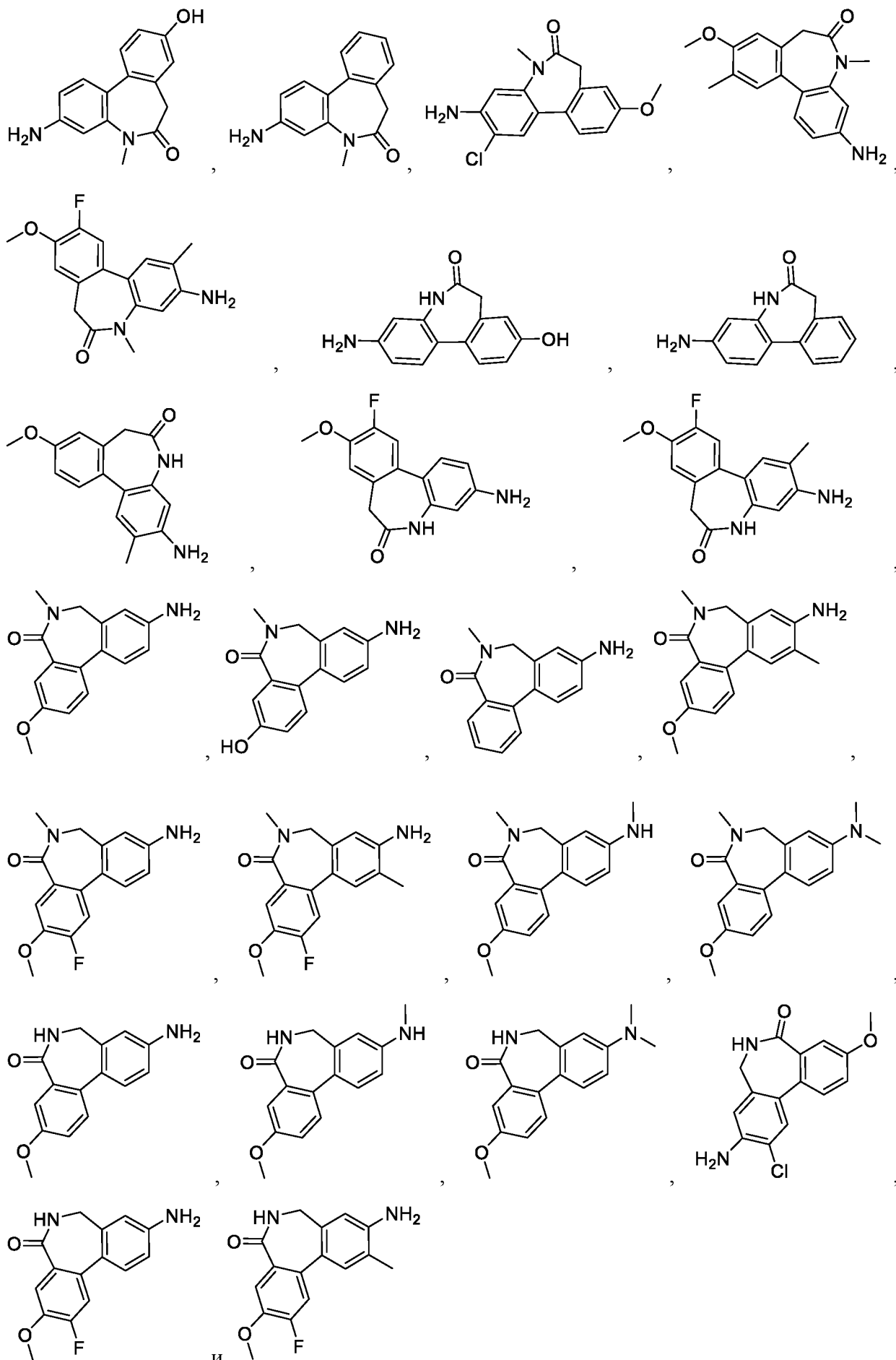


5

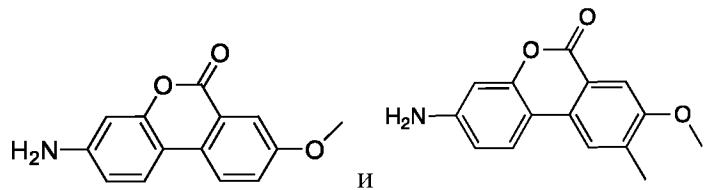
и

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

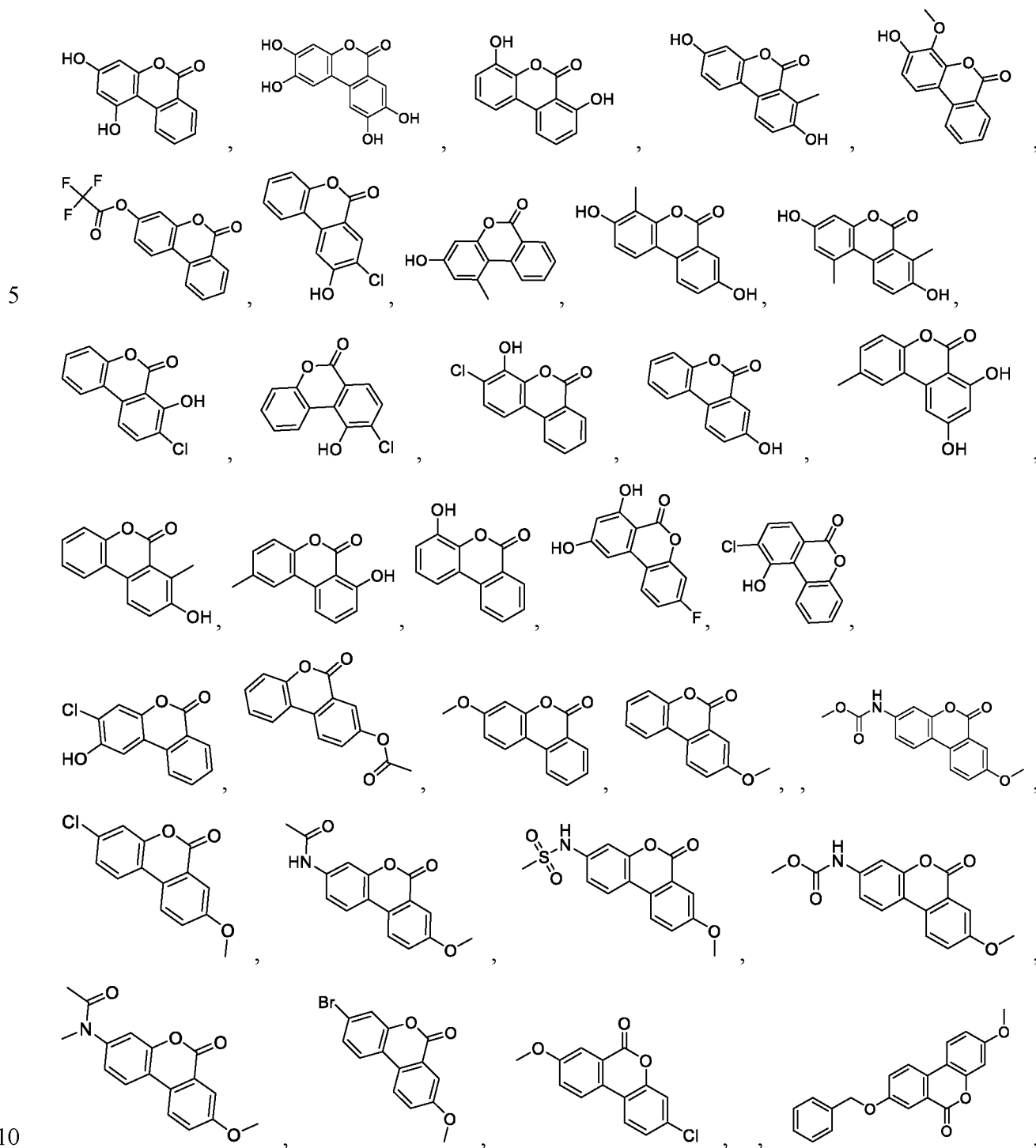




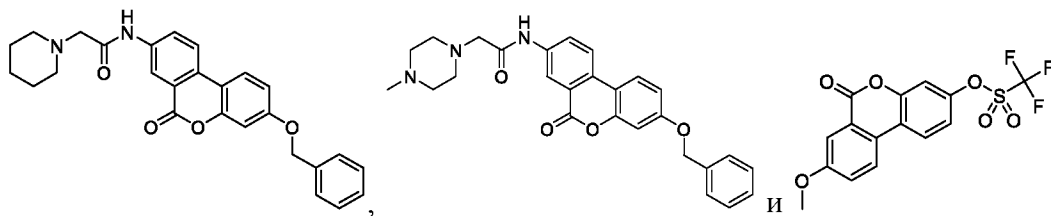
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:







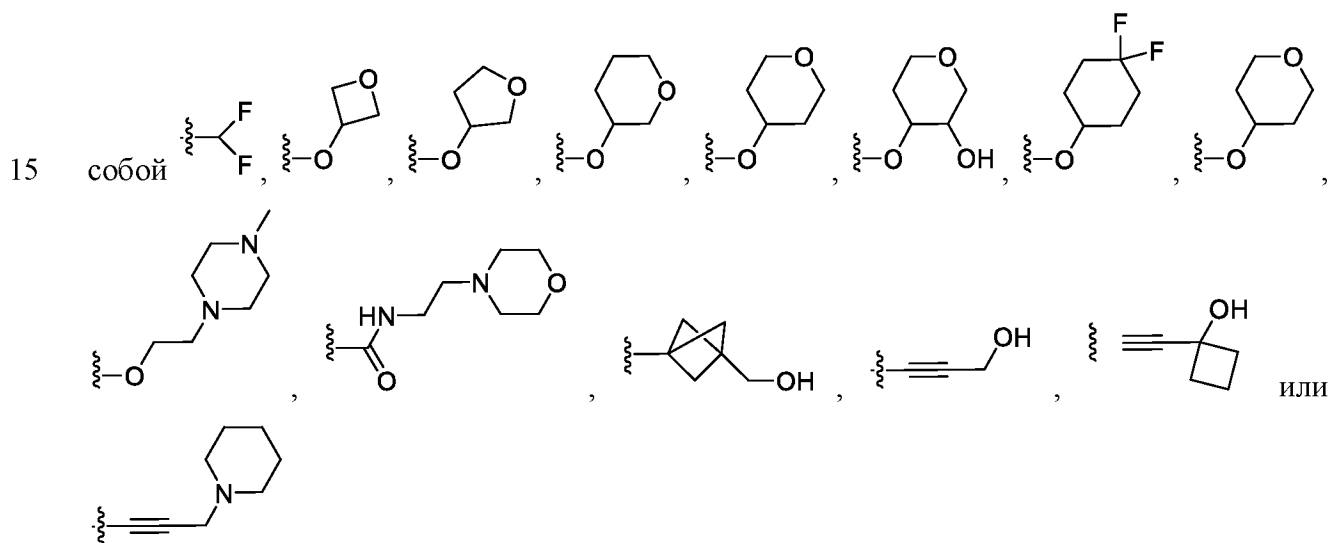
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой OH. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  не представляет собой OH.

5 В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  не представляет собой  $OCH_3$ . В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет собой  $OCH_3$ . В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет собой H. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет собой алкинил- $R_9$ . В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет собой  $OR_{10}$ . В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет собой  $OR_{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой OH и  $R_7$  представляет



В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой атропоизомеры. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения, полученные заменой водорода дейтерием или тритием или углерода углеродом, обогащенным  $^{13}C$ - или  $^{14}C$ , входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве

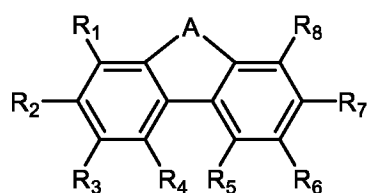
20

терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Например, в случае переменной  $R^1$ ,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $-O-(C_1-C_4)$ алкил может быть соответствующим образом дейтерирован (например,  $-CD_3$ ,  $-OCD_3$ ).

Любое соединение настоящего изобретения также может быть мечено радиоактивным изотопом для получения радиофармацевтического средства.

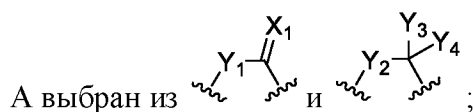
### Способы лечения

Один аспект изобретения относится к способу лечения нейронального или митохондриального заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (Ii):



(Ii)

где



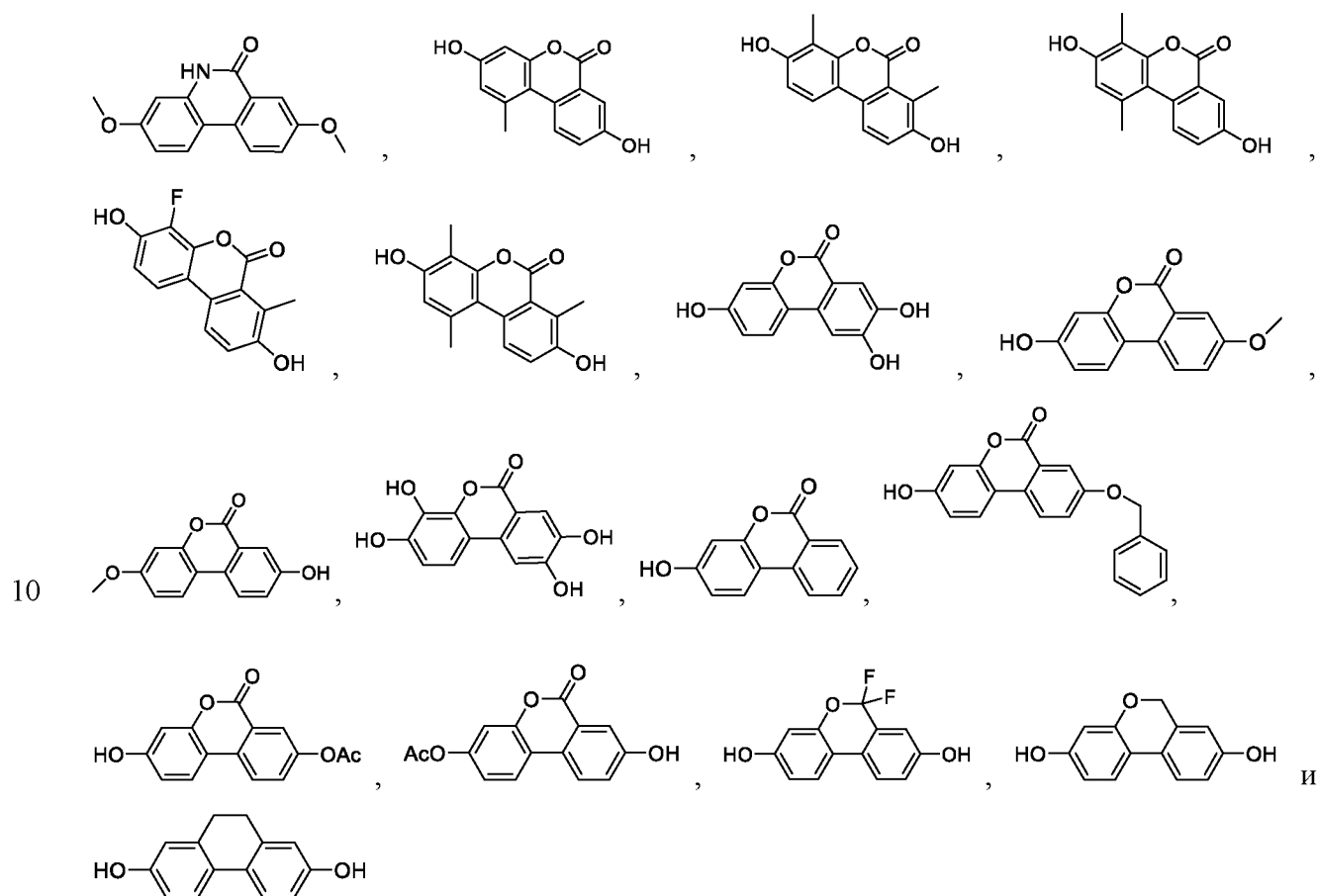
$X_1$  представляет собой O;  
 $Y_1$  выбран из O и NH;  
 $Y_2$  представляет собой O;  
 $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H и галогена;  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH,  $OCH_3$ , OAc,  $NH_2$ , галогена, CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ , NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ,  
 $R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;  
каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;  
 $R_{10}$  выбран из  $C_2-C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

R<sub>11</sub> выбран из H и алкила; и

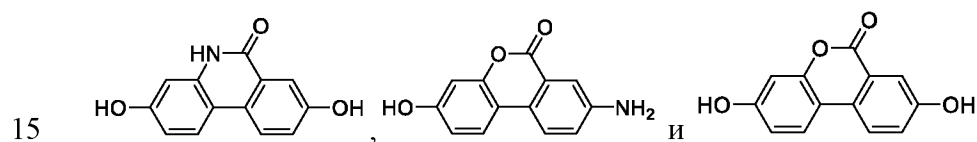
R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкил, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила,

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного способа соединение выбрано из:



В других вариантах осуществления вышеуказанного способа соединение выбрано из:



В одном варианте осуществления вышеуказанного способа, где лечат нейромальное заболевание.

В другом варианте осуществления вышеуказанного способа, где лечат митохондриальное заболевание.

20 Другой аспект изобретения относится к способам лечения митохондриального заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту

эффективного количества соединения любой из формул (Ia)-(Ii). В одном варианте осуществления митохондриальное заболевание поражает мышцы субъекта, например, митохондриальные миопатии. В другом варианте осуществления митохондриальное заболевание поражает глаз субъекта, например, наружная прогрессирующая офтальмоплегия. В других вариантах осуществления митохондриальное заболевание представляет собой болезнь Альпера, синдром Барта, дефекты бета-окисления, дефицит карнитина, дефицит карнитина-ацил-карнитина, синдром хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии или дефицит кофермента Q10.

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения мышечного или нервно-мышечного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения любой из формул (Ia)-(Ii). В одном варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой саркопению. В другом варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой мышечную дистрофию. В другом варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой миопатию. В другом варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна. В другом варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой миозит с тельцами-включениями (IBM) или спорадический миозит с тельцами-включениями (sIBM). В другом варианте осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание выбрано из митохондриальных миопатий. В других вариантах осуществления мышечное или нервно-мышечное заболевание представляет собой мышечное старение и слабость, дряхлость, саркопению, митохондриальные миопатии или мышечный рабдомиолиз.

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения нейронального или нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения любой из формул (Ia)-(Ii). В некоторых вариантах осуществления нейрональное или нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (также известный как БАС и болезнь Лу Герига), а также комплекс деменции при СПИДе, аденолейкодистрофию, болезнь Александера, болезнь Альпера, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, корково-базальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, деменцию с тельцами Леви, фатальную семейную бессонницу, лобно-височную долевую дегенерацию болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, болезнь Лайма, Болезнь Мачадо-Жозефа, рассеянный склероз, множественную системную атрофию,

нейроакантоцитоз, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, Болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, диффузный миелинокластический склероз, спиноцеребеллярную атаксию, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга, спинную сухотку, болезнь Тея-Сакса, токсическую энцефалопатию, трансмиссивную губчатую энцефалопатию и синдром шатающегося ежа.

В одном аспекте изобретение относится к способам ингибирования ферроптоза у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения любой из формул (Ia)-(Ii).

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения ишемически-реперфузионного повреждения. В другом аспекте изобретение относится к способам лечения воспалительного заболевания, опосредованного ферроптозом. В одном аспекте изобретение относится к способам лечения нейронального или нейродегенеративного заболевания, опосредованного ферроптозом.

#### 15 Фармацевтические композиции, пути введения и дозирование

В определенных вариантах осуществления изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой из формул (Ia)-(Ii) и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество соединений изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активное средство, отличное от соединения изобретения. По меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство может представлять собой средство, пригодное для лечения ишемически-реперфузионного повреждения.

Фармацевтические композиции изобретения могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений изобретения с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными средствами.

Как указано выше, «эффективное количество» относится к любому количеству, достаточному для достижения желаемого биологического эффекта. В сочетании с идеями, изложенными в настоящем документе, путем выбора среди различных активных соединений и взвешивающих факторов, таких как эффективность, относительная

биодоступность, масса тела пациента, тяжесть неблагоприятных побочных эффектов и способ введения, можно спланировать эффективную профилактическую или терапевтическую схему лечения, которая не вызывает существенной нежелательной токсичности и, тем не менее, эффективна для лечения конкретного субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, которое лечат, конкретное вводимое соединение изобретения, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области может эмпирически определить эффективное количество конкретного соединения настоящего изобретения и/или другого терапевтического средства, не требуя ненужных экспериментов. Может быть использована максимальная доза, то есть самая высокая безопасная доза согласно некоторому медицинскому заключению. Можно предусмотреть многократные дозы в день для достижения соответствующих системных уровней соединений. Соответствующие системные уровни могут быть определены, например, путем измерения пикового или устойчивого уровня лекарственного средства в плазме пациента. «Доза» и «дозировка» используются здесь взаимозаменяемо.

Составы изобретения можно вводить в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных средств, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и, необязательно, других терапевтических ингредиентов.

Фармацевтические композиции изобретения содержат эффективное количество соединения, как описано здесь, и необязательно терапевтические средства, включенные в фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает один или более совместимых твердых или жидких наполнителей, разбавителей или инкапсулирующих веществ, которые подходят для введения человеку или другому позвоночному животному. Термин «носитель» обозначает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент комбинируется для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также можно смешивать с соединениями настоящего изобретения и друг с другом таким образом, чтобы не возникало взаимодействия, которое существенно ухудшило бы желаемую фармацевтическую эффективность.

Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации композиций и способов, описанных здесь, очевидны из описания изобретения, содержащегося здесь, с учетом информации, известной среднему специалисту в данной области, и могут быть выполнены без отклонения от объема

изобретения или любого его варианта осуществления. Теперь, после подробного описания настоящего изобретения оно станет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены сюда только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения.

5

## **ПРИМЕРЫ**

Изобретение далее описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

### **Пример 1: Синтез репрезентативных соединений изобретения**

10 Все реакции проводили в высушенной в печи стеклянной посуде и в инертной атмосфере (азот), если не указано иное. Все растворители использовали в том виде, в каком они были приобретены, если не указано иное. Коммерческие реагенты использовали в том виде, в каком они были приобретены, без дополнительной очистки. Органические растворы концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi.

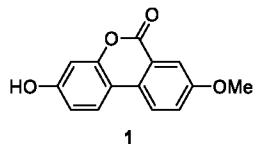
15 Тонкослойную хроматографию проводили с использованием Merck Kieselgel 60 F254 (230–400 меш), обработанного флуоресцентным диоксидом кремния, и визуализировали в УФ-свете (254 и 366 нм) и/или путем окрашивания водным раствором перманганата калия. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали в дейтерированных растворителях на спектрометре Bruker при 400 МГц или спектрометре Nanalysis NMReady-60PRO при 60  
20 МГц, внутренний стандарт – остаточный протонный растворитель. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C регистрировали в дейтерированных растворителях на спектрометре Bruker при 100 МГц, внутренний стандарт – центральный пик дейтерированного растворителя. Химические сдвиги ( $\delta$ ) представлены в частях на миллион (ч./млн.), а константы связи (J) представлены в герцах (Гц) с округлением до ближайших 0,1 Гц. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР представлены как  
25  $\delta$ /ч./млн. в слабом поле относительно тетраметилсилана (множественность, число протонов, константа связи Дж/Гц). Спектры <sup>13</sup>C ЯМР представлены в виде  $\delta$ /ч./млн. Данные ТСХ-МС были получены на CMS Advion Expression в сочетании с устройством для считывания ТСХ-планшетов Plate Express. Жидкостную хроматографию среднего давления (ЖХСД) проводили на приборе Biotage Isolera Four со встроенным УФ-детектором и  
30 коллектором фракций с силикагелевыми колонками Interchim.

### **1. Синтез 6-членных аналогов уролитина А**

А) Аналоги сложноэфирной группы «А» по реакции Хертли

### Общая процедура 1A (GP1a)

Общая методика циклизации с использованием NaOH и CuSO<sub>4</sub> (GP1a) на примере синтеза 3-гидрокси-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (1).

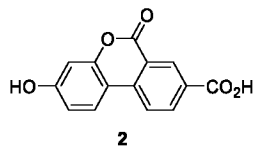


5 Смесь 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (0,500 г, 2,16 ммоль, 1,0 экв.), резорцина (0,477 г, 4,33 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксида натрия (0,2 г, 4,98 ммоль, 2,4 экв.) в воде (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. После добавления сульфата меди (5% водный раствор, 2,5 мл) смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение  
10 ночи, образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали 1М HCl, затем сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (300 мг, 1,24 ммоль, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

15

### Общая процедура 1B (GP1b)

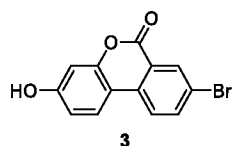
Общая методика циклизации с использованием Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и CuI (GP1b) на примере синтеза 3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (2).



20 Резорцин (8,9 г, 81,6 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в воде и добавляли карбонат натрия (8,60 г, 81,6 ммоль, 2,0 экв.) и смесь нагревали до 50°C, пока все не растворилось. Затем добавляли кислоту (10,00 г, 40,8 ммоль, 1,0 экв.) и продолжали перемешивание при 50°C в течение 1 часа. Затем одной порцией добавляли CuI (0,77 г, 4,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшийся осадок отфильтровывали и дважды  
25 промывали 1М раствором HCl с получением 3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (4,45 г, 17,4 ммоль, 43%) в виде твердого вещества бежевого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,31 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,35 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,2 Гц, 1H).

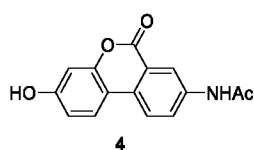
30 Синтез 8-бром-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (3)





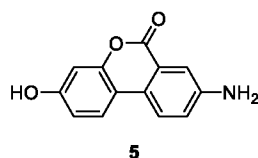
Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из резорцина (3,93 г, 35,7 ммоль) и 2,5-дибромбензойной кислоты (5,00 г, 17,9 ммоль), с получением 8-бром-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (2,14 г, 42%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (с, 1H), 8,21 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

#### Синтез N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)ацетамида (4)

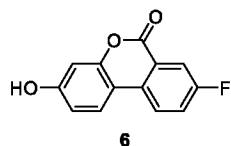


Соединение получали в соответствии с GP1b, исходя из резорцина (1,40 г, 12,8 ммоль) и 5-ацетамидо-2-бромбензойной кислоты (1,00 г, 3,87 ммоль), с получением N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)ацетамида (620 мг, 29%) в виде твердого вещества бежевого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,32 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H).

#### Снятие защиты с 4 дает 8-амино-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (5)

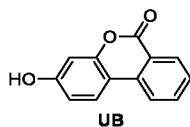


#### Синтез 8-фтор-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (6)



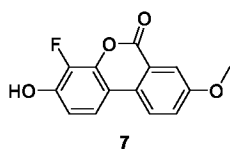
Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из резорцина (2,01 г, 18,3 ммоль) и 2-бром-5-фторбензойной кислоты (2,00 г, 9,13 ммоль), с получением 8-фтор-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (1,00 г, 48%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (с, 1H), 8,31 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

Синтез 3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (Уролитин В, UB)



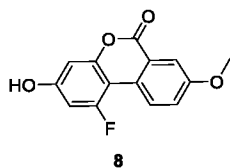
Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из резорцина (5,48 г, 49,7 ммоль) и 2-бромбензойной кислоты (5,00 г, 24,9 ммоль), с получением 3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (3,00 г, 57%) в виде бледно-розового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,39 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22–8,13 (м, 2H), 7,89 (ддд, J = 8,4, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,64–7,51 (м, 1H), 6,85 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,3 Гц, 1H).

10 Синтез 4-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (7)



Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из 2-фторбензол-1,3-диола (554 мг, 4,33 ммоль) и 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (500 мг, 2,16 ммоль), с получением 4-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (190 мг, 34%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (д, J = 42,1 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,90 (с, 3H).

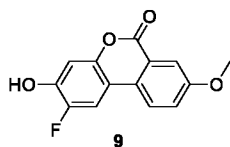
Синтез 1-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (8)



Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из 5-фторбензол-1,3-диола (554 мг, 4,33 ммоль) и 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (500 мг, 2,16 ммоль), с получением 1-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (170 мг, 30%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,59 (д, J = 59,1 Гц, 2H), 7,01–6,42 (м, 2H), 3,89 (с, 3H).

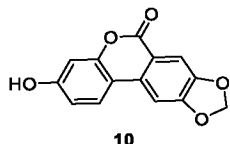
25

Синтез 2-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (9)



Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из 4-фторбензол-1,3-диола (388 мг, 3,03 ммоль) и 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (350 мг, 1,51 ммоль), с получением 2-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (88 мг, 22%) в виде светло-коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (с, 1H), 8,27–8,20 (м, 1H), 8,13 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H).

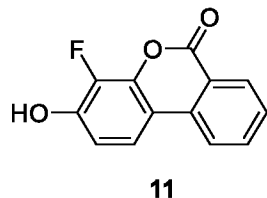
Синтез 3-гидрокси-6H-[1,3]диоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-с]хромен-6-оне (10)



10 Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из резорцина (449 мг, 4,08 ммоль) 6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 2,04 ммоль), с получением 3-гидрокси-6H-[1,3]диоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-с]хромен-6-она (280 мг, 53%) в виде фиолетового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,80 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H).

15

Синтез 4-фтор-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (11)



Соединение получали в соответствии с GP1a, исходя из 2-фторбензол-1,3-диола (637 мг, 4,97 ммоль) и 2-бромбензойной кислоты (550 мг, 2,74 ммоль), с получением 4-фтор-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (170 мг, 27%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,79 (с, 1H), 8,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 8,4 Гц, 1H).

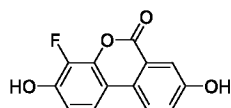
МС (ЭИР+): m/z = 231.

25

Общая процедура 2 (GP2)

Общая процедура снятия защиты с помощью ВВг<sub>3</sub> в ДХМ (GP2) с использованием синтеза 4-фтор-3,8-дигидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (12) в качестве общего примера.

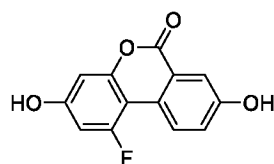
30 Синтез 4-фтор-3,8-дигидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (12)



12

ВВГ<sub>3</sub> (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1 М в ТГФ) добавляли к раствору 4-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (130 мг, 0,500 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Медленно добавляли MeOH при 0°C и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 50%) с получением 4-фтор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (40 мг, 0,16 ммоль, 33%). R<sub>f</sub> = 0,50 (EtOAc/гексан 50/50). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,98–6,93 (м, 1H).

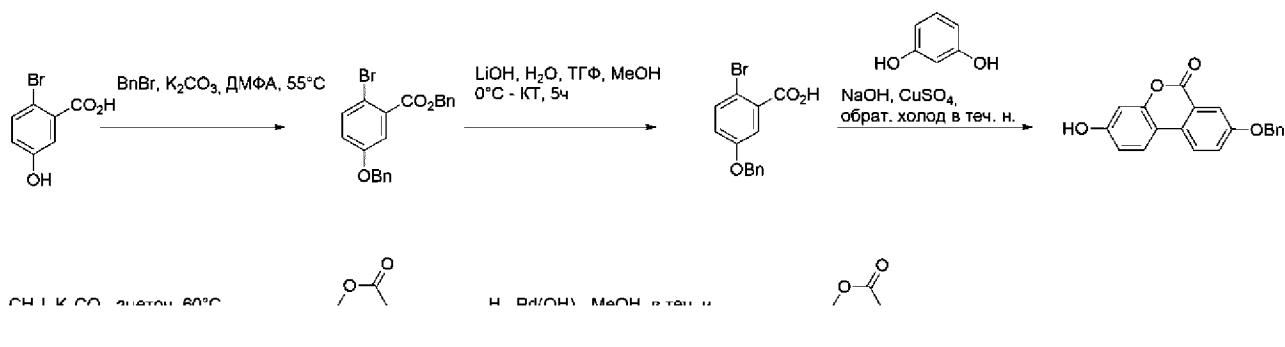
### Синтез 1-фтор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (13)



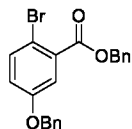
13

Соединение получали в соответствии с GP2, исходя из 1-фтор-3-гидрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (1 ч) (100 мг, 0,380 ммоль) и ВВГ<sub>3</sub> (1,54 мл, 1,54 ммоль, 1 М в ТГФ). Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 50%) с получением 1-фтор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (40 мг, 0,16 ммоль, 42%) в виде коричневатого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,50 (EtOAc/гексан 50/50). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,59 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,30–8,07 (м, 1H), 7,59 (дд, J = 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,41–7,28 (м, 1H), 6,72–6,56 (м, 2H).

### Синтез 8-гидрокси-3-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она



**Стадия 1: Синтез бензил-5-(бензилокси)-2-бромбензоата:**



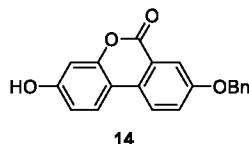
Бензилбромид (1,44 мл, 12,1 ммоль, 2,1 экв.) добавляли к суспензии 2-бром-5-гидроксibenзойной кислоты (1,25 г, 5,76 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (1,99 г, 11,5 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (40 мл) и смесь нагревали при 55°C. Смесь экстрагировали насыщенным раствором EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl, затем промывали водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 20%) с получением бензил-5-(бензилокси)-2-бромбензоата (1,20 г, 52%) в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0,60 (EtOAc/гексан 50/50). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52–7,34 (м, 1H), 6,97 (дд, J = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (с, 2H).

**Стадия 2: Синтез 5-(бензилокси)-2-бромбензойной кислоты:**



Раствор водн. LiOH (790 мг, 19,3 ммоль) добавляли при 0°C к раствору бензил-5-(бензилокси)-2-бромбензоата (1,28 г, 3,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (5 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 4 часов. Добавляли воду и водную фазу дважды экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Водную фазу подкисляли до pH 1 с помощью 1M HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая 5-(бензилокси)-2-бромбензойную кислоту (700 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,3 (EtOAc, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,15–7,00 (м, 5H), 6,70 (дд, J = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H).

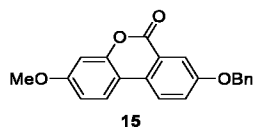
**Стадия 3: Синтез 8-(бензилокси)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (14)**



**14** получали в соответствии с GP1a, исходя из резорцина (538 мг, 4,88 ммоль) и 5-(бензилокси)-2-бромбензойной кислоты (750 мг, 2,44 ммоль), с получением 8-(бензилокси)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (338 мг, 43%) в виде твердого вещества светло-

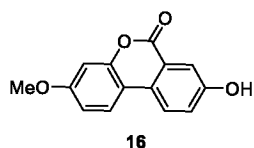
коричневого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,22 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J = 8,8, 2,8$  Гц, 1H), 7,52–7,28 (м, 5H), 6,82 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 5,26 (с, 2H).

5 **Стадия 4: Синтез 8-(бензилокси)-3-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (15)**



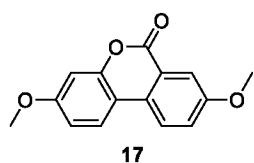
Метилиодид (178 мг, 1,26 ммоль) добавляли к суспензии 8-(бензилокси)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (200 мг, 0,620 ммоль) и карбоната калия (178 мг, 1,26 ммоль) в ацетоне (5 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Смесь отфильтровывали, и отфильтрованное твердое вещество растирали в MeOH и фильтровали с получением 8-(бензилокси)-3-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (130 мг, 62%) в виде твердого вещества бежевого цвета.  $R_f = 0,6$  (EtOAc/гексан, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,28 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 8,8, 2,8$  Гц, 1H), 7,53–7,30 (м, 5H), 6,98 (д,  $J = 9,4$  Гц, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

**Стадия 5: Синтез 8-гидрокси-3-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (16)**



Суспензию 8-(бензилокси)-3-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (130 мг, 0,390 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (27 мг, 0,039 ммоль) в метаноле (5 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Растворитель выпаривали в вакууме с получением 8-гидрокси-3-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (30 мг, 32%) в виде серого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,16 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J = 8,7, 2,7$  Гц, 1H), 7,00–6,93 (м, 2H), 3,84 (с, 3H).

**Синтез 3,8-диметокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (17)**

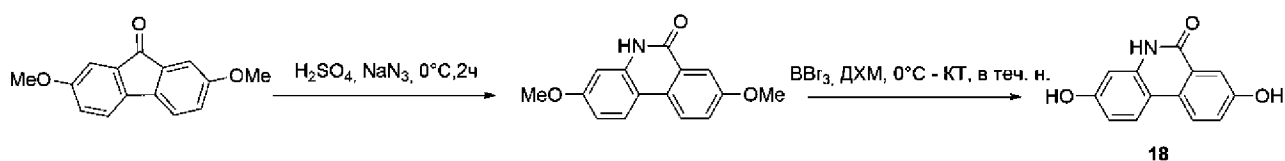


Метилиодид (1,18 мл, 18,9 ммоль) добавляли к смеси Уролтина А (1,80 г, 7,88 ммоль) и

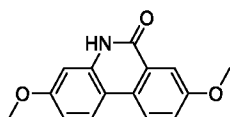
карбоната калия (3,80 г, 27,6 ммоль) в ацетоне (50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Желтую суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Ацетон выпаривали в вакууме, неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире и фильтровали, получая 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (2,00 г, 98%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

### В) Аналоги амидной группы «А»

#### 10 Синтез 3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она (18)

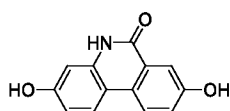


#### Стадия 1: Синтез 3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-она



К холодной серной кислоте (10 мл) добавляли при 0°C 2,7-диметокси-9Н-флуорен-9-он (1,10 г, 4,57 ммоль), а затем осторожно азид натрия (387 мг, 5,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Добавляли EtOAc (10 мл), смесь выливали в воду со льдом и перемешивали в течение 1 часа. Коричневатый осадок отфильтровывали и водную фазу экстрагировали EtOAc 3 раза. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан от 0% до 80%) с получением 3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-она (150 мг, 13%) в виде коричневого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,4 (EtOAc/гексан 50%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,60 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,91–6,81 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

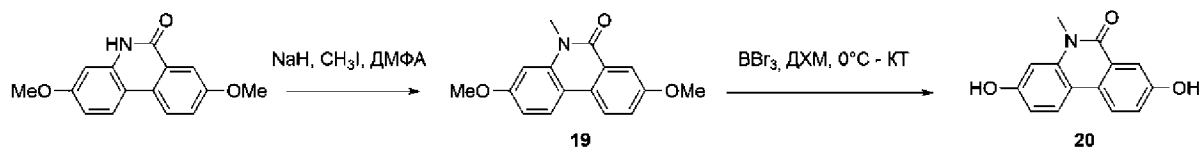
#### 25 Стадия 2: Синтез 3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она



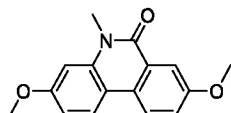
18 получали в соответствии с GP2 из 3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-она (90 мг, 0,35 ммоль) и BBr<sub>3</sub> (1M в ТГФ, 2,10 мл, 2,10 ммоль) с получением после очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 10%) 3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она (70 мг, 87%) в виде коричневатого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,2 (MeOH в ДХМ 10%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400

МГц, ДМСО)  $\delta$  11,91–11,20 (м, 1H), 10,34–9,57 (м, 2H), 8,08 (д,  $J = 49,2$  Гц, 2H), 7,82–7,48 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,70 (д,  $J = 27,5$  Гц, 2H).

### Синтез 3,8-дигидрокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (20)

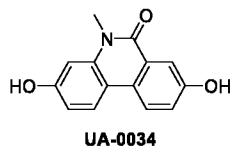


### **Стадия 1: Синтез 3,8-диметокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (19)**



10 NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 59 мг, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-она (250 мг, 0,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем добавляли MeI (0,122 мл, 1,96 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 15 0% до 40%) с получением 3,8-диметокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (176 мг, 67%). R<sub>f</sub> = 0,3 элюент (EtOAc/гексан 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,10 (дд,  $J = 9,2, 8,0$  Гц, 2H), 7,93 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J = 8,9, 2,9$  Гц, 1H), 6,93–6,86 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

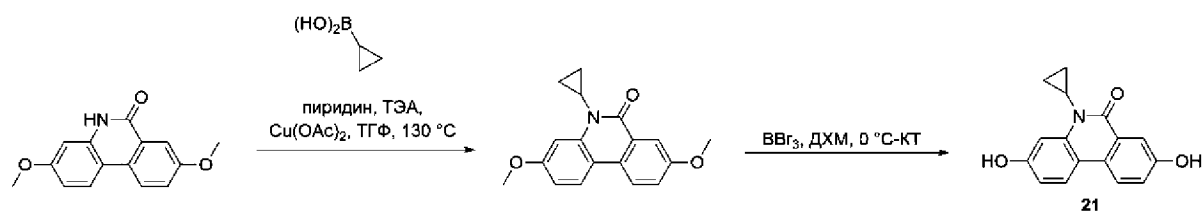
### 20 **Стадия 2: Синтез 3,8-дигидрокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (20)**



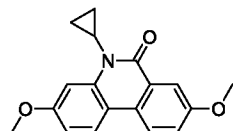
25 **20** получали в соответствии с GP2, исходя из 3,8-диметокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (150 мг, 0,550 ммоль), с получением после очистки методом ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 10%) 3,8-дигидрокси-5-метилфенантридин-6(5H)-она (120 мг, 89%) в виде твердого вещества бежевого цвета. R<sub>f</sub> = 0,8 (MeOH/ДХМ 10/90). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,92 (с, 2H), 8,18 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,22 (дд,  $J = 8,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 6,77 (дд,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 3,63 (с, 3H).

### Синтез 5-циклопропил-3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она (21)





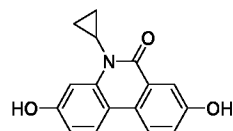
**Стадия 1:** Синтез 5-циклопропил-3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-она



- 5 В микроволновую пробирку загружали 3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-он (120 мг, 0,470 ммоль, 1,0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (121 мг, 1,41 ммоль, 3,0 экв.), пиридин (355 мг, 4,23 ммоль, 9,0 экв.), триэтиламин (285 мг, 2,82 ммоль, 6,0 экв.) и ТГФ (2,0 мл), и полученную смесь дегазировали баллоном с N<sub>2</sub> в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем одной порцией добавляли Cu(OAc)<sub>2</sub> (171 мг, 0,940 ммоль, 2,0 экв.), флакон закрывали и помещали на предварительно нагретую до 130 °С масляную баню на 2 часа. После полного израсходования исходного материала реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 25 г, EtOAc в гекс. 0-50%), получая 5-циклопропил-3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-он (50 мг, 36%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 3,2 Гц, 6H), 3,05–2,99 (м, 1H), 1,45–1,36 (м, 2H), 0,97–0,90 (м, 2H).

20 **Стадия 2:** Синтез 5-циклопропил-3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она



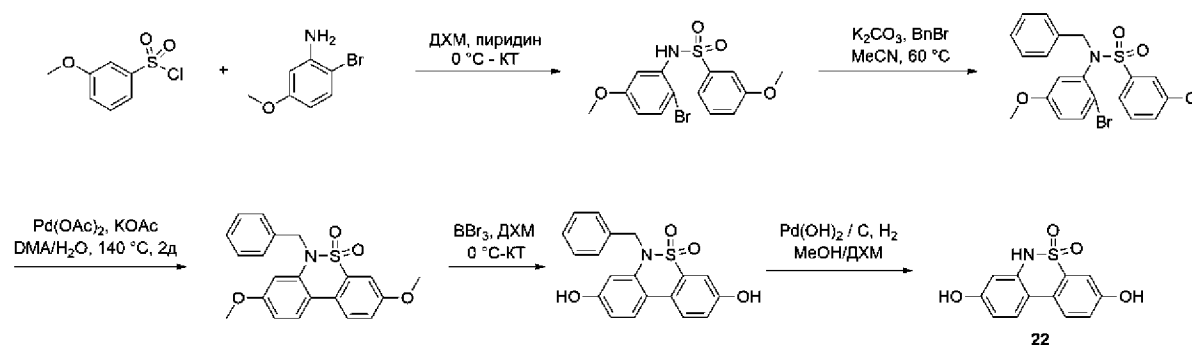
- 5-циклопропил-3,8-диметоксифенантридин-6(5H)-он (20 мг, 0,070 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (1 мл) и охлаждали до 0 °С на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли BBr<sub>3</sub> (0,20 мл, 1M в ДХМ, 0,020 ммоль, 3,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходный материал больше не наблюдался (ТСХ), реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0 °С (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 минут. Затем смесь

концентрировали и наносили на кремнезем для очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%) с получением 5-циклопропил-3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-она (13 мг, 0,050 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+): m/z = 268. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 8,12 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 2,94 (дт, J = 7,0, 3,1 Гц, 1H), 1,35–1,18 (м, 2H), 0,74 (п, J = 5,4, 5,0 Гц, 2H).

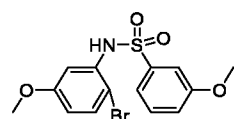
### С) Аналоги сульфаниламидной группы «А»

#### Синтез 3,8-дигидрокси-6H-дибензо[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида (**22**)

10

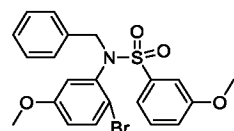


#### Стадия 1: Синтез *N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамида



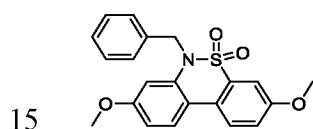
- 15 3-метоксибензолсульфонилхлорид (2,00 г, 9,68 ммоль, 1,3 экв.) медленно добавляли к раствору 2-бром-5-метоксианилина (1,79 г, 8,81 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (2,79 г, 35,2 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C. При нагреве до к. т. по данным ТСХ исходного вещества больше не наблюдалось и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 н водным раствором HCl.
- 20 Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением *N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамида (3,28 г, 99%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41–7,21 (м, 4H), 7,07 (ддд, J = 7,7, 2,5, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,55 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).

#### 25 Стадия 2: Синтез *N*-бензил-*N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамида



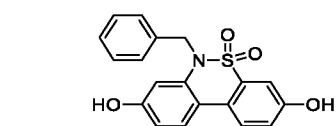
*N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамид (5,90 г, 18,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeCN (53 мл) и добавляли одной порцией K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,57 г, 47,6 ммоль, 3,0 экв.). При к. т. добавляли по каплям бензилбромид (2,98 г, 17,4 ммоль, 1,1 экв.) и после завершения добавления реакционную смесь нагревали до 60°C на масляной бане в течение 3 часов. После полного расходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и загружали на кремнезем для очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 240 г, EtOAc в гекс. 0-10%) с получением *N*-бензил-*N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамида (6,83 г, 93%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42–7,34 (м, 3H), 7,28–7,18 (м, 6H), 7,15–7,10 (м, 1H), 6,69 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,89 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,59 (с, 3H).

**Стадия 3:** Синтез 6-бензил-3,8-диметокси-6H-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида



*N*-бензил-*N*-(2-бром-5-метоксифенил)-3-метоксибензолсульфонамид (2,00 г, 4,33 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси DMA (20 мл) и воды (5 мл), после чего добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (291 мг, 1,30 ммоль, 0,3 экв.) и KOAc (1,69 г, 17,3 ммоль, 4,0 экв.). После полного растворения реагентов колбу помещали в масляную баню при 140°C и продолжали перемешивание в течение 48 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе при 90°C. Реакционную смесь наносили на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc в гекс. 0-15%) с получением 6-бензил-3,8-диметокси-6H-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида (560 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,00 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,25–7,09 (м, 5H), 6,95 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).

**Стадия 4:** Синтез 6-бензил-3,8-дигидрокси-6H-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида



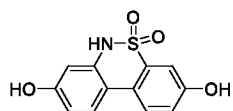
6-бензил-3,8-диметокси-6H-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксид (180 мг, 0,470 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли VBr<sub>3</sub>

(1,89 мл, 1М в ДХМ, 1,88 ммоль, 4,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходный материал больше не наблюдался (ТСХ), реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (20 мл) и перемешивали в течение дополнительных 10 минут.

5 Затем смесь концентрировали, наносили на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 20 г, MeOH в ДХМ 0-3%) с получением 6-бензил-3,8-дигидрокси-6Н-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида (100 мг, 60%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,33 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,90–7,80 (м, 2H), 7,39–7,09 (м, 7H), 6,83–6,62 (м, 2H), 5,04 (с, 2H).

10

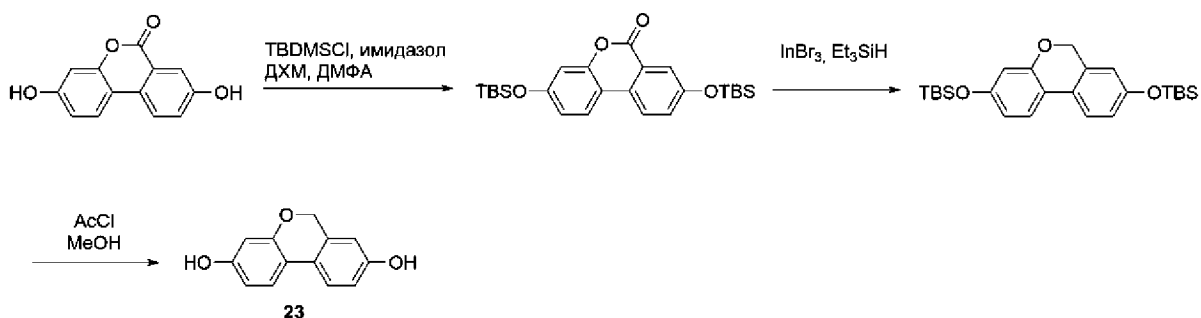
**Стадия 5:** Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксида



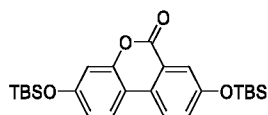
6-бензил-3,8-дигидрокси-6Н-дibenzo[с,е][1,2]тиазина 5,5-диоксид (100 мг, 0,370 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (26 мг) одной порцией. Затем  
15 реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub> перед помещением в атмосферу водорода (баллон). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и после полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали через диоксид кремния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-50%), получая 3,8-дигидрокси-  
20 6Н-дibenzo[с,е][1,2]тиазин-5,5-диоксид (65 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,64 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 2,5 Гц, 1H).

25 D) аналоги эфирной группы «А»

Синтез 6Н-бензо[с]хромен-3,8-диола (23)



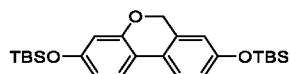
**Стадия 1:** Синтез 3,8-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



Уролитин А (12 г 53 ммоль) добавляли к раствору имидазола (9,0 г, 0,13 моль) в ДХМ (100 мл). перемешивали в течение 1 ч. Никакой реакции не происходило, поэтому добавляли ДМФА (20 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. ДХМ удаляли в вакууме.

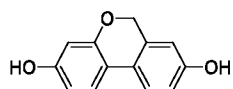
- 5 Добавляли воду и смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3\*), органические слои последовательно дважды промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали над силикагелем и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан от 0 до 20%) с получением 3,8-бис((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (20 г, 96%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,85–7,80 (м, 1H), 7,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,86–6,80 (м, 2H), 1,02 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,26 (с, 6H), 0,24 (с, 6H).

**Стадия 2:** Синтез ((6H-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-бутилдиметилсилан)



- 15 InBr<sub>3</sub> (142 мг, 0,400 ммоль) добавляли к раствору 3,8-бис((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (1,8 г, 4,0 ммоль) в толуоле (20 мл) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, циклогексан/дихлорметан от 0% до 10%) с получением
- 20 ((6H-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*tert*-бутилдиметилсилан), 81 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 6,81 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,22 (с, 6H), 0,20 (с, 6H).

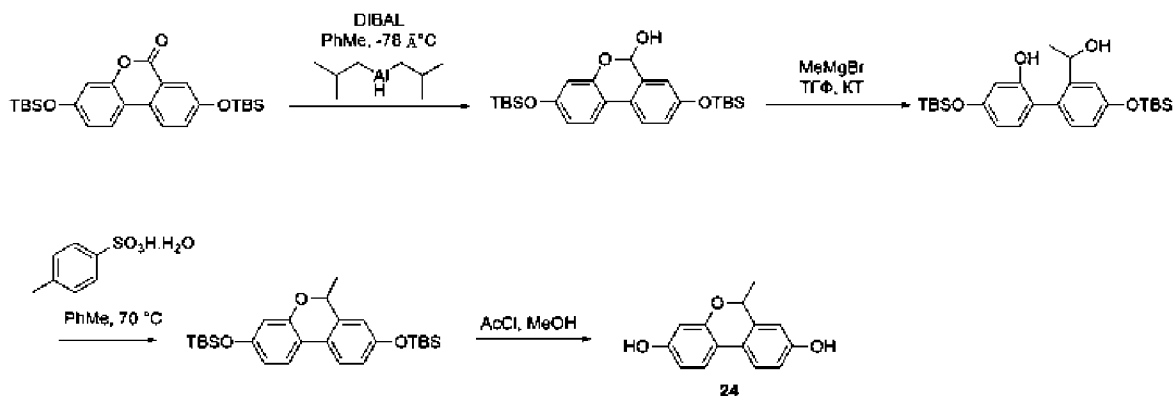
- 25 **Стадия 3:** Синтез 6H-бензо[с]хромен-3,8-диола



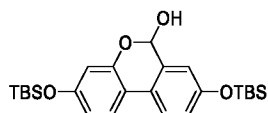
- Ацетилхлорид (0,105 мл, 1,40 ммоль) добавляли к раствору ((6H-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*tert*-бутилдиметилсилан) (421 мг, 0,950 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc в гекс. 0-100%), получая 6H-бензо[с]хромен-3,8-диол (203 мг, 0,950 ммоль, 99%) в виде белого твердого
- 30

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,50 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 7,49 (дд,  $J = 12,5, 8,4$  Гц, 2H), 6,74 (дд,  $J = 8,4, 2,6$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 6,45 (дд,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H), 6,32 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,96 (с, 2H).

5 Синтез 6-метил-6H-бензо[с]хромен-3,8-диола (24)

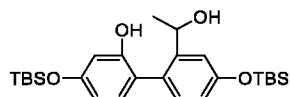


**Стадия 1:** Синтез 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-ола



- 10 DIBAL-H (2,10 мл, 2,10 ммоль) медленно добавляли вдоль стенки колбы к раствору 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (912 мг, 2,00 ммоль) в толуоле (20 мл) в атмосфере азота при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакцию контролировали с помощью элюента ТСХ (циклогексан/ДХМ 1:1). Реакцию завершали в течение 1 часа при перемешивании. После обработки Физером продукт использовали на стадии без дополнительной очистки.
- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (дд,  $J = 8,9, 6,9$  Гц, 2H), 6,93 (дд,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6,62 – 6,58 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,25–0,18 (м, 12H).

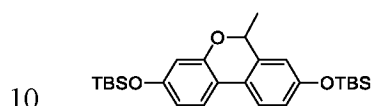
- 20 **Стадия 2:** Синтез 4,4'-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ола



- К раствору 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-ола (456 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) медленно добавляли при  $0^\circ\text{C}$  MeMgBr (3М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,0 мл, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Реакцию завершали в течение 1 часа.
- 25 Реакционную смесь разбавляли эфиром, фильтровали через слой кремнезема, промывая эфиром, и концентрировали, получая указанный в заголовке продукт в виде густой

бесцветной маслянистой смеси рота-/диастереомеров 60:40 (474 мг, количественно), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (д,  $J=2,6$  Гц, 0,4Н), 7,12 (д,  $J=2,6$  Гц, 0,6Н), 7,07 (с, 0,4Н), 7,04 (с, 0,6Н), 6,96 (д,  $J=8,1$  Гц, 0,4Н), 6,90 (д,  $J=8,5$  Гц, 0,6Н), 6,86 – 6,78 (м, 1Н), 6,52 – 6,43 (м, 2Н), 4,79 (к,  $J=6,4$  Гц, 0,4Н), 4,73 (к,  $J=6,5$  Гц, 0,6Н), 1,36 (д,  $J=6,4$  Гц, 1,2Н), 1,30 (д,  $J=6,4$  Гц, 1,8Н), 1,01 (с, 7,2Н), 1,00 (с, 10,8Н), 0,25 (с, 4,8Н), 0,24 (с, 7,2Н).

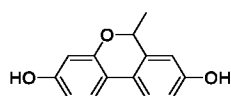
**Стадия 3:** ((6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*трет*-бутилдиметилсилан)



Раствор гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (19 мг, 0,19 ммоль) и 4,4'-бис((*трет*-бутилдиметилсилан)окси)-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ола (474 мг, 1,00 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ (циклогексан/дихлорметан 9:1) показала отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на колонке ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{ДХМ}$ ) с получением ((6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*трет*-бутилдиметилсилан) (411 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (дд,  $J=8,5, 4,1$  Гц, 2Н), 6,80 (дд,  $J=8,4, 2,5$  Гц, 1Н), 6,61 (дд,  $J=2,4, 0,8$  Гц, 1Н), 6,52 (дд,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1Н), 6,47 (д,  $J=2,4$  Гц, 1Н), 5,17 (к,  $J=6,5$  Гц, 1Н), 1,00 (с, 9Н), 0,98 (с, 9Н), 0,92 – 0,84 (м, 3Н), 0,21 (с, 6Н), 0,20 (с, 6Н).

20

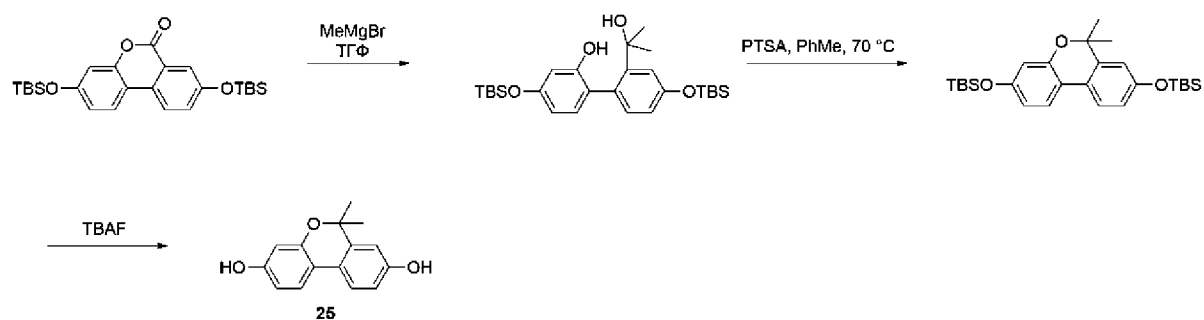
**Стадия 4:** 6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол



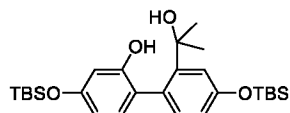
Ацетилхлорид (0,100 мл, 1,40 ммоль) добавляли к раствору ((6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*трет*-бутилдиметилсилан) (411 мг, 0,900 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$  в гекс. 0-100%) с получением 6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диола (202 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,47 (с, 1Н), 9,45 (с, 1Н), 7,49 (т,  $J=8,7$  Гц, 2Н), 6,73 (дд,  $J=8,4, 2,5$  Гц, 1Н), 6,60 (д,  $J=2,4$  Гц, 1Н), 6,43 (дд,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1Н), 6,30 (д,  $J=2,4$  Гц, 1Н), 5,14 (к,  $J=6,5$  Гц, 1Н), 1,44 (д,  $J=6,5$  Гц, 3Н).

30

Синтез 6,6-диметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диола (25)

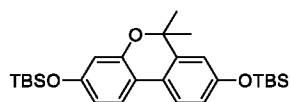


**Стадия 1:** Синтез 4,4'-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ола



- 5 К раствору 3,8-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (456 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) медленно добавляли при 0°C MeMgBr (3М в Et<sub>2</sub>O, 1,00 мл, 3,00 ммоль, 3,0 экв.) при атмосфера азота. Реакцию завершали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром, фильтровали через слой кремнезема, промывая эфиром, и концентрировали с получением синтеза 4,4'-бис((*трет*-
- 10 бутилдиметилсилил)окси)-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ола в виде густого бесцветного масла (489 мг, количественно), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (д, *J* = 2,5 Гц, 1Н), 6,96 (д, *J* = 1,0 Гц, 1Н), 6,94 (д, *J* = 1,1 Гц, 1Н), 6,76 (дд, *J* = 8,2, 2,6 Гц, 1Н), 6,49 (д, *J* = 2,4 Гц, 1Н), 6,45 (дд, *J* = 8,2, 2,4 Гц, 1Н), 1,52 (с, 3Н), 1,40 (с, 3Н), 1,01 (с, 9Н), 1,00 (с, 9Н), 0,25 (с, 6Н), 0,23
- 15 (с, 6Н).

**Стадия 2:** Синтез ((6,6-диметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*трет*-бутилдиметилсилан)

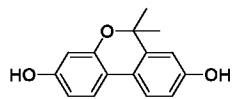


- 20 Раствор гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (19 мг, 0,19 ммоль) и 4,4'-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ола (489 мг, 1,00 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ (циклогексан/дихлорметан 9:1) показала отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме
- 25 и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, СуН/ДХМ) с получением ((6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(*трет*-бутилдиметилсилан) (446 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (дд, *J* = 8,5, 3,4 Гц, 2Н), 6,79 (дд,



J = 8,4, 2,4 Гц, 1Н), 6,69 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,50 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1Н), 6,45 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 1,58 (с, 6Н), 1,00 (с, 9Н), 0,99 (с, 9Н), 0,22 (с, 6Н), 0,21 (с, 6Н).

### Стадия 3: Синтез 6,6-диметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диола



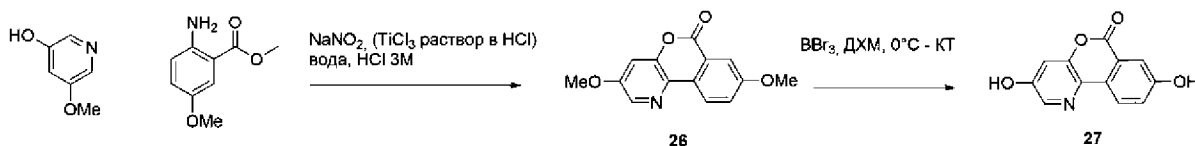
5

Ацетилхлорид (0,100 мл, 1,40 ммоль) добавляли к раствору 4,4'-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ола (446 мг, 0,900 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре и раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc в гекс. 0-100%) с получением 6,6-диметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диола (228 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+): m/z = 243. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,44 (с, 1Н), 9,42 (с, 1Н), 7,49 (дд, J = 8,5, 4,2 Гц, 2Н), 6,72 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1Н), 6,67 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,40 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1Н), 6,26 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 1,49 (с, 6Н).

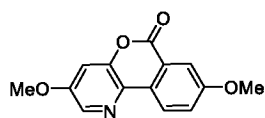
15

Е) Аналоги сложноэфирной группы «А» с пиридиновым кольцом

### Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-изохромено[4,3-*b*]пиридин-6-она (27)



### Стадия 1: Синтез 3,8-диметокси-6Н-изохромено[4,3-*b*]пиридин-6-она (26)



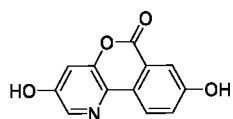
20

Нитрит натрия (130 мг, 1,88 ммоль) добавляли к раствору метил-2-амино-5-метоксибензоата (341 мг, 1,88 ммоль) в воде (1 мл) и HCl (3 н, 1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, этот раствор добавляли по каплям к раствору 5-метоксипиридин-3-ола (1,18 г, 9,42 ммоль) в воде (1 мл) и HCl (3 н, 1 мл) и TiCl<sub>3</sub> (0,25 мл, 1,88 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали при к. т. Добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. После трехкратной экстракции EtOAc объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 30%) с получением 3,8-диметокси-6Н-изохромено[4,3-*b*]пиридин-6-она (85 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAc/гексан, 20%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47

30

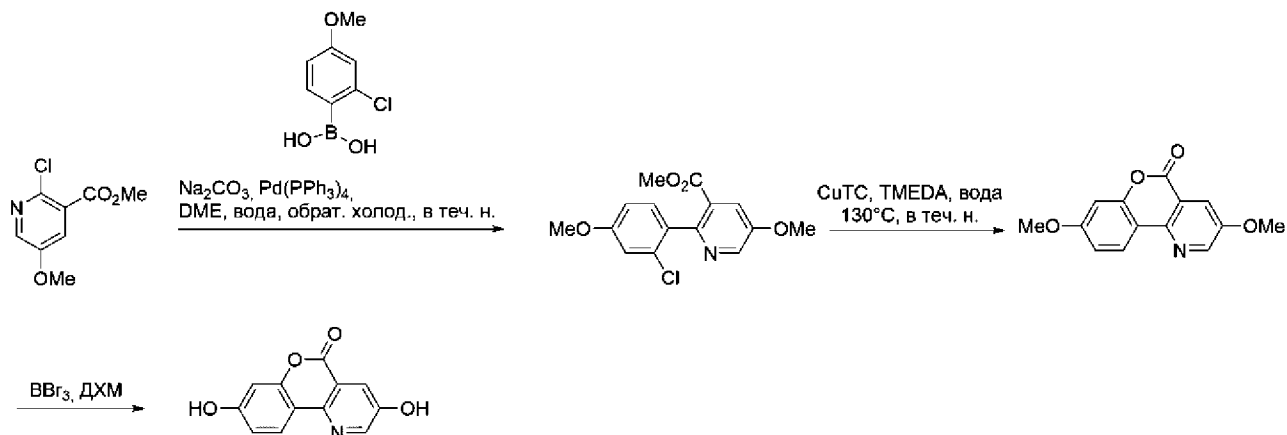
(д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).

## Стадия 2: Синтез 3,8-дигидрокси-6H-изохромено[4,3-b]пиридин-6-она (27)

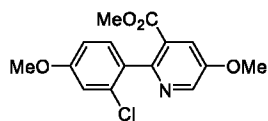


5  
27 получали в соответствии с GP2, исходя из 3,8-диметокси-6H-изохромено[4,3-b]пиридин-6-она **26** (120 мг, 0,460 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан от 5% до 90%) 3,8-дигидрокси-6H-изохромено[4,3-b]пиридин-6-она (20 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc/гексан 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,60 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,30 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

## Синтез 3,8-дигидрокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она (28)



## 15 Стадия 1: Синтез метил-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метоксиникотината

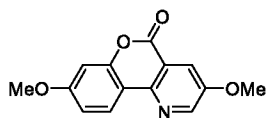


Воду (1 мл) добавляли к смеси (2-гидрокси-4-метоксифенил)бороновой кислоты (144 мг, 0,774 ммоль), метил-2-хлор-5-метоксиникотината (120 мг, 0,595 ммоль), карбоната цезия (170 мг, 1,61 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (35 мг, 0,029 ммоль) в DME (5 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и водную фазу экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан, от 0% до 60%) с получением метил-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-

метоксиникотината (160 мг, 87%) в виде бесцветного масла.  $R_f = 0,3$  (EtOAc/гексан, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 6,90 (дд,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).

5

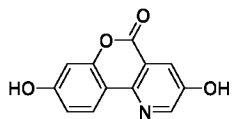
**Стадия 2:** Синтез 3,8-диметокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она



В микроволновом сосуде к смеси метил-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метоксиникотината (900 мг, 2,92 ммоль, 1,0 экв.), тиофен-2-карбоксилата меди (I) (278 мг, 1,46 ммоль, 0,5 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (476 мг, 1,46 ммоль, 0,5 экв.) в деионизированной воде (10 мл) добавляли TMEDA (339 мг, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) с помощью микрошприца. Смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем кипятили с обратным холодильником при  $130^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc и насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/циклогексан, от 0% до 30%) с получением 3,8-диметокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она (120 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,4$  (EtOAc/гексан, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,8, 2,5$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

20

**Стадия 3:** Синтез 3,8-дигидрокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она



**28** получали в соответствии с GP2, исходя из 3,8-диметокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она (120 мг, 0,460 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , MeOH/ДХМ от 0% до 10%) 3,8-дигидрокси-5H-хромено[4,3-b]пиридин-5-она (26 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,1$  (EtOAc/гексан, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,55 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,62 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 6,86 (дд,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H).

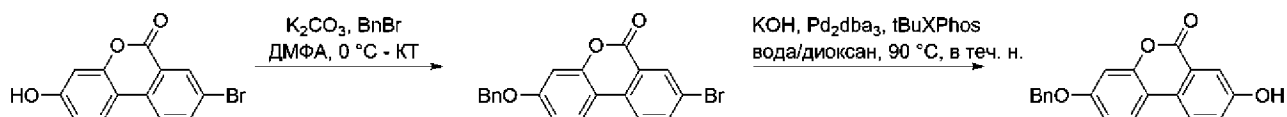
30

F) Аналоги сложнэфирного кольца «А» с эфирной заменой, полученные по реакции

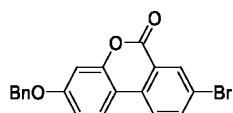
## Мицунобу

Цели Мицунобу были достигнуты, начиная с двух распространенных промежуточных продуктов (C11 и C12), которые описаны ниже.

### 5 Синтез C11

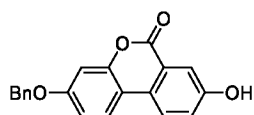


#### Стадия 1: Синтез 3-(бензилокси)-8-бром-6H-бензо[с]хромен-6-она



К суспензии соединения **3** (синтез см. выше) (500 мг, 1,72 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли одной порцией  $K_2CO_3$  (522 мг, 3,78 ммоль, 2,2 экв.). Затем суспензию охлаждали до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  на бане со льдом и перемешивали в течение 5 мин. Бензилбромид (323 мг, 1,89 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 1 мин, и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, после чего ей давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение ночи. После полного расходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь гасили 15 полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Осадок фильтровали через воронку Бюхнера, промывали гексаном и сушили с получением 3-(бензилокси)-8-бром-6H-бензо[с]хромен-6-она (400 мг, 61%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,18 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,51–7,47 (м, 2H), 7,44–7,39 (м, 2H), 7,37–7,32 (м, 1H), 7,07 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,04 (дд,  $J = 8,7, 2,5$  Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).

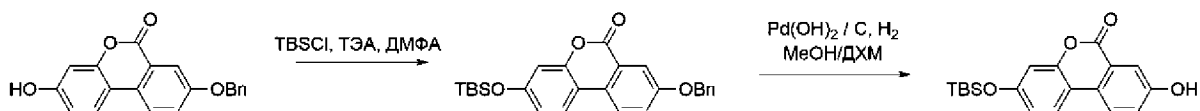
#### Стадия 2: Синтез 3-(бензилокси)-8-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она C11



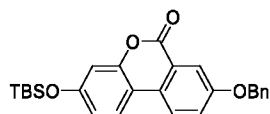
3-(бензилокси)-8-бром-6H-бензо[с]хромен-6-он (700 мг, 1,84 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (7 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл. К этой суспензии добавляли  $Pd_2dba_3$  (43 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.), а затем  $tBuXPhos$  (175 мг, 0,370 ммоль, 0,2 экв.). Затем флакон MW запечатывали и дегазировали азотом в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси медленно добавляли раствор  $KOH$  (412 мг, 7,34 ммоль, 4,4 экв.) 25 в  $H_2O$  (3 мл), затем смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане при  $90\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. После полного израсходования исходного материала (по данным

ТСХ) реакционную смесь охлаждали до 0°C и доводили pH до 1 с помощью 6 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc в гексанах 0-30%), получая 3-(бензилокси)-8-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (390 мг, 67%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51–7,47 (м, 2H), 7,44–7,39 (м, 2H), 7,37–7,32 (м, 2H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).

## 10 Синтез C12

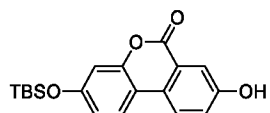


**Стадия 1:** Синтез 8-(бензилокси)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она



8-(бензилокси)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (1,46 г, 4,59 ммоль) растворяли в 12 мл сухого ТГФ. Добавляли по каплям при комнатной температуре триэтиламин (1,92 мл, 13,8 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (832 мг, 5,51 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 часов при комнатной температуре. ТСХ показала отсутствие исходного материала. Реакционную смесь дважды экстрагировали EtOAc и HCl (1M). Органические фазы последовательно промывали водой и соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия с получением 8-(бензилокси)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (1,83 г, 92%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,50–7,34 (м, 6H), 6,86–6,80 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

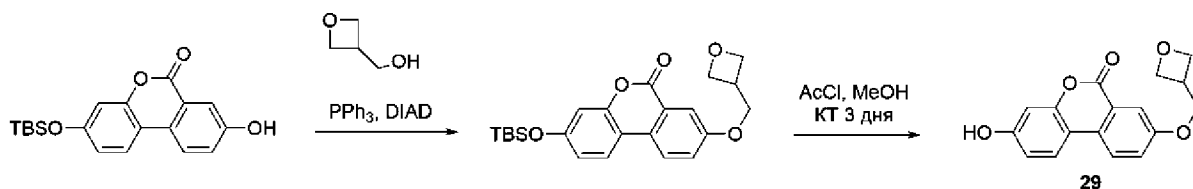
**Стадия 2:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она C2



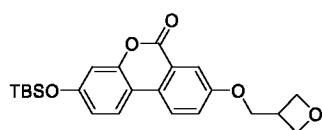
8-(бензилокси)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (1,83 г, 4,23 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (20 мл) и дихлорметане (10 мл), добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (368 мг, 0,5 ммоль, 0,12 экв.) и реакционную смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали в вакууме с получением 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (1,3 г, 3,8 ммоль, 90%) в виде твердого вещества бежевого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 6,92–6,83 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 1,03 (с, 9H), 0,28 (с, 6H).

10

### Синтез 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (29)



**Стадия 1:** Синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она

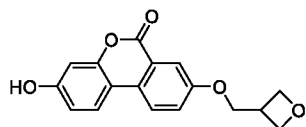


15

В герметичную пробирку DIAD (0,187 мл, 0,960 ммоль) добавляли раствор 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (150 мг, 0,430 ммоль) и оксетан-3-илметанола (58 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ указывала на полную конверсию исходного материала. Реакционную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан от 0% до 30%) с получением 280 мг смеси 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она и восстановленного DIAD. R<sub>f</sub> = 0,3 (EtOAc/гексан 20/80). После очистки в ЯМР присутствовало значительное количество восстановленного DIAD, поэтому он не описывается далее, поскольку на следующей стадии его использовали в неочищенном виде.

25

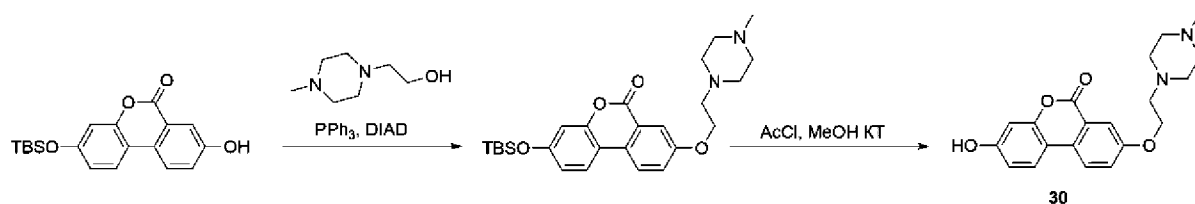
**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



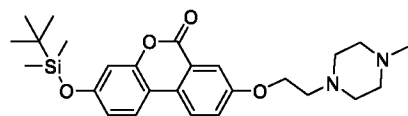
KHF<sub>2</sub> (108 мг, 1,38 ммоль) добавляли одной порцией при комнатной температуре к раствору

3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (285 мг, 0,690 ммоль) (неочищенная смесь PPh<sub>3</sub>O и восстановленного DIAD) в MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 4 часов. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илметокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (65 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (с, 1H), 8,26–8,06 (м, 2H), 7,64–7,52 (м, 1H), 7,52–7,27 (м, 1H), 7,08–6,96 (м, 1H), 6,85–6,71 (м, 1H), 4,73 (ддд, J = 7,6, 6,0, 1,4 Гц, 2H), 4,46 (дт, J = 11,9, 6,1 Гц, 2H), 4,33 (дд, J = 18,2, 6,7 Гц, 2H), 3,43 (тт, J = 6,8, 6,8 Гц, 1H).

10 **Синтез 3-гидрокси-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (30)**

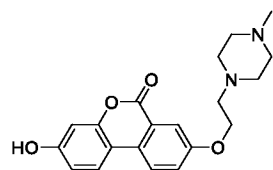


**Стадия 1:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-он



15 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали из 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (80 мг, 0,23 ммоль) и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этанол (34 мг, 0,23 ммоль) (согласно синтезу 29) с получением после очистки ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 20%) 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (60 мг, 55%) в виде желтоватого масла. ЯМР по-прежнему показывал значительное количество восстановленного DIAD, но неочищенный/сырой материал переносили на следующую стадию. R<sub>f</sub> = 0,4 (20% MeOH/ДХМ).

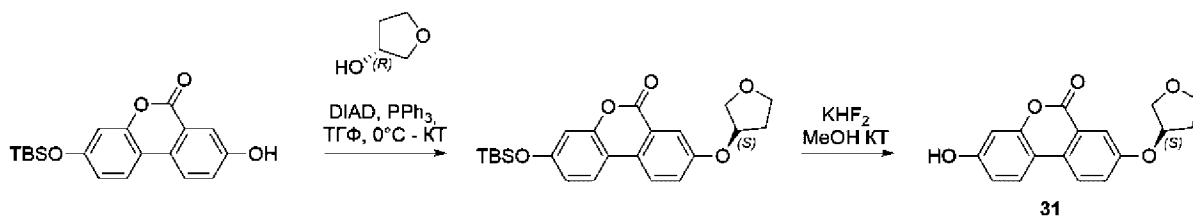
25 **Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



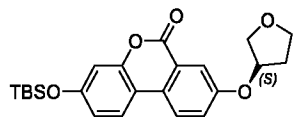
Ацетилхлорид (0,046 мл, 0,64 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-она

(60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Метанол выпаривали под вакуумом, неочищенный продукт разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором карбоната натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 30%) с получением 3-гидрокси-8-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (17 мг, 0,048 ммоль, 37%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,23 (ушир., 1H), 8,25–8,06 (м, 2H), 7,53 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,02–6,94 (м, 1H), 6,86–6,71 (м, 1H), 4,18 (дт, J = 18,4, 5,7 Гц, 3H), 2,76–2,65 (м, 6H), 2,34–2,32 (м, 3H), 2,14 (с, 3H).

**Синтез (S)-3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (31)**

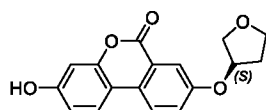


**Стадия 1:** Синтез (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



(S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали (согласно синтезу **29**), исходя из C2 (80 мг, 0,23 ммоль) и (R)-тетрагидрофуран-3-ола (31 мг, 0,35 ммоль), с получением (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (45 мг, 47%) в виде желтоватого масла. R<sub>f</sub> = 0,6 (EtOAc/гексан 1/1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00–7,80 (м, 2H), 7,74 (дд, J = 23,0, 2,7 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 26,5, 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,90–6,80 (м, 2H), 5,09–4,95 (м, 1H), 4,13–3,88 (м, 4H), 2,43–2,07 (м, 2H), 1,02 (с, J = 3,8 Гц, 9H), 0,27 (с, 3H), 0,25 (с, 3H).

**Стадия 2:** Синтез (S)-3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она

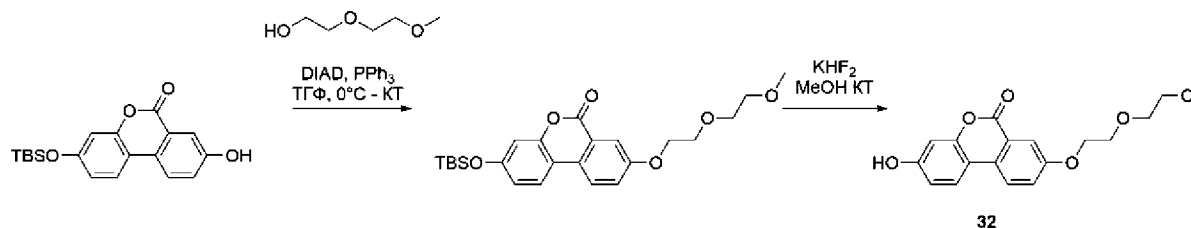


**31** получали в соответствии с синтезом соединения **29**, исходя из (S)-3-((трет-

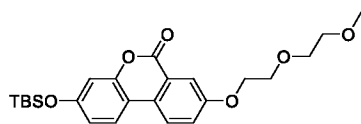


бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (40 мг, 0,097 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (27 мг, 0,34 ммоль), с получением (*S*)-3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (22 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92–7,76 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,29 (ддд,  $J = 11,3, 8,8, 2,8$  Гц, 1H), 6,88–6,70 (м, 2H), 5,41–5,35 (м, 1H), 4,01–3,82 (м, 4H), 2,36–2,04 (м, 2H).

### Синтез 3-гидрокси-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (**32**)

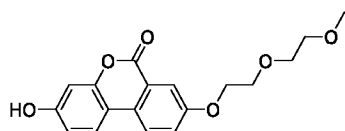


10 **Стадия 1:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали (в соответствии с синтезом **29**), исходя из С2 (100 мг, 0,29 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-ола (42 мг, 0,35 ммоль), с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (125 мг, 47%), который загрязнен восстановленным DIAD в виде желтоватого масла.  $R_f = 0,5$  (EtOAc/гексан 1/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91–7,66 (м, 3H), 7,32–7,24 (м, 1H), 6,88–6,74 (м, 2H), 4,22–4,11 (м, 2H), 3,87–3,81 (м, 2H), 3,74–3,63 (м, 2H), 3,59–3,49 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 0,95–0,93 (м, 9H), 0,20 (с, 3H).

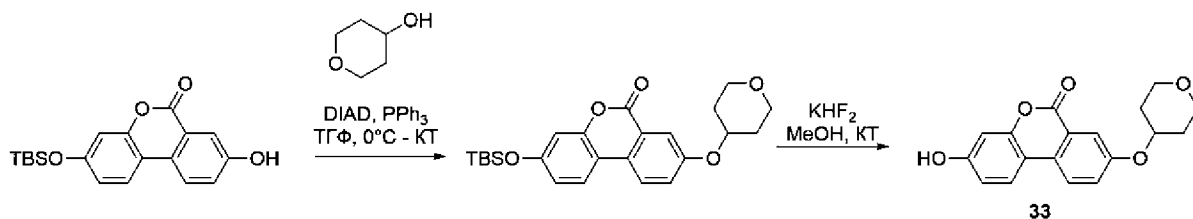
**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



25 **32** получали в соответствии с синтезом соединения **29**, исходя из (100 мг, 0,220 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (70 мг, 0,90 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/гексан от 0% до 30%) 3-гидрокси-8-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (24 мг, 32%) в виде белого твердого вещества в виде смеси двух соединений.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75–7,56 (м, 2H), 7,34 (дд,  $J = 42,4, 2,8$  Гц, 1H),

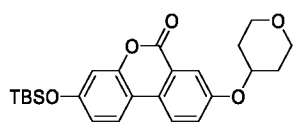
7,21–6,48 (м, 3H), 4,05 (дт, J = 14,8, 4,4 Гц, 2H), 3,92–3,85 (м, 2H), 3,80 (дт, J = 6,1, 2,5 Гц, 2H), 3,70 (ддд, J = 4,4, 3,5, 1,5 Гц, 2H), 3,46 (д, J = 1,4 Гц, 3H).

Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она(33)



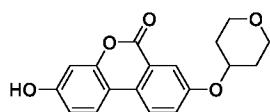
5

**Стадия 1:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она



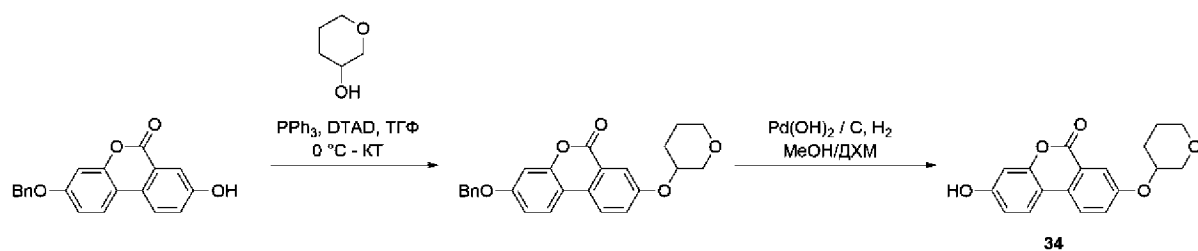
Соединение получали в соответствии с синтезом **29**, исходя из С2 (100 мг, 0,29 ммоль) и  
 10 тетрагидро-2H-пиран-4-ола (36 мг, 0,35 ммоль), с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (64 мг, 51%) в виде желтоватого масла.  $R_f = 0,67$  (EtOAc/гексан 4/6).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98–7,81 (м, 2H), 7,77 (дд, J = 7,3, 2,7 Гц, 1H), 7,42–7,27 (м, 1H), 6,96–6,80 (м, 2H), 4,61 (дтт, J = 44,2, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J = 10,4, 5,9, 3,9 Гц, 2H), 3,62 (ддт, J = 11,9, 7,8,  
 15 3,7 Гц, 2H), 2,06 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 1,83 (дтд, J = 12,5, 8,2, 3,9 Гц, 2H), 1,01 (д, J = 3,7 Гц, 9H), 0,32–0,20 (м, 6H).

**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она

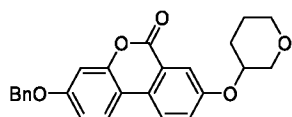


20 **33** получали, исходя из 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (60 мг, 0,14 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (38 мг, 0,49 ммоль), с получением 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (29 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+):  $m/z = 313$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,30–10,11 (м, 1H), 8,23–7,98 (м, 2H), 7,66–7,28 (м, 2H), 7,09–6,68 (м, 2H), 4,74 (дтт, J = 25,7, 8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,86 (дт, J = 10,3, 4,2 Гц, 2H), 3,52 (тдд, J = 11,6, 8,9, 2,7 Гц, 2H), 2,01 (дд, J = 13,2, 3,5 Гц, 2H), 1,62 (дтт, J = 14,1, 9,1, 4,6 Гц, 2H).

Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она(34)



**Стадия 1:** Синтез 3-(бензилокси)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



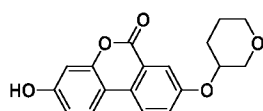
5 3-(бензилокси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (64 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (0,7 мл) в 10 мл флаконе Biotage MW. Затем добавляли  $PPh_3$  (79 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) и тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (31 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь охлаждали до 0°С на бане со льдом, в которой ее перемешивали в течение 5 минут. Затем раствор ди-*трет*-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилата (69 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) (DTAD) в

10 ТГФ (0,1 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси. После завершения добавления реакционная смесь становилась темно-желтой, и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи исходный материал все еще присутствовал, поэтому к реакционной смеси добавляли  $PPh_3$  (79 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.), тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (31 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) и раствор ди-*трет*-

15 бутилдиазен-1,2-дикарбоксилата (DTAD) в ТГФ (0,1 мл), чтобы довести реакцию до завершения. После дополнительных 2 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали на силикагель для очистки с помощью ЖХСД ( $SiO_2$ , 12 г, EtOAc в гексане 0-35%) с получением 3-(бензилокси)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (50 мг, 62%) в виде светло-

20 желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,46–7,31 (м, 5H), 6,97 (дд,  $J = 8,8, 2,6$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,47 (тт,  $J = 6,8, 3,5$  Гц, 1H), 3,95 (ддд,  $J = 11,6, 3,2, 1,2$  Гц, 1H), 3,75 (ддд,  $J = 10,6, 6,2, 3,9$  Гц, 1H), 3,70–3,60 (м, 2H), 2,12 (тт,  $J = 11,8, 6,0$  Гц, 1H), 1,89 (дддт,  $J = 31,0, 17,3, 8,0, 3,9$  Гц, 3H), 1,70–1,59 (м, 1H).

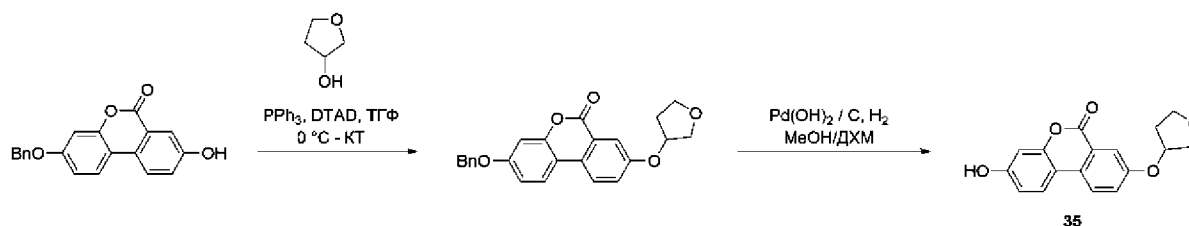
25 **Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



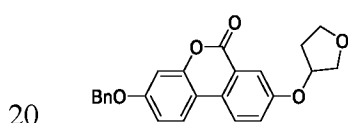
3-(бензилокси)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH/ДХМ (5 мл, 10/1) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 мг) одной порцией. Затем реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub> перед помещением в атмосферу водорода (баллон). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и после  
 5 полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали через диоксид кремния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который наносили на диоксид кремния и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-50%), получая 3-гидрокси-8-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (33 мг, 0,11 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР  
 10 (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 8,20 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,57 (дт, J = 6,2, 3,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J = 11,6, 2,1 Гц, 1H), 3,64 (ддд, J = 10,8, 6,5, 3,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J = 11,7, 5,6 Гц, 2H), 2,05 (дд, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 1,87 – 1,68 (м, 2H), 1,63 – 1,48 (м, 1H).

15

### Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (35)



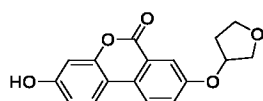
**Стадия 1:** Синтез 3-(бензилокси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



3-(бензилокси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (1,1 мл). Затем добавляли PPh<sub>3</sub> (124 мг, 0,470 ммоль, 1,5 экв.) и тетрагидрофуран-3-ол (42 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь охлаждали до 0°C на бане со льдом, в которой ее перемешивали в течение 5 минут. Затем раствор ди-*трет*-  
 25 бутилдиазен-1,2-дикарбоксилата (109 мг, 0,470 ммоль, 1,5 экв.) (DTAD) в ТГФ (0,2 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси. После завершения добавления реакционная смесь становилась темно-желтой и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи исходный материал все еще присутствовал, поэтому PPh<sub>3</sub> (124 мг, 0,470 ммоль, 1,5 экв.), тетрагидрофуран-3-ол (42 мг,  
 30 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и раствор ди-*трет*-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилата (109 мг, 0,470

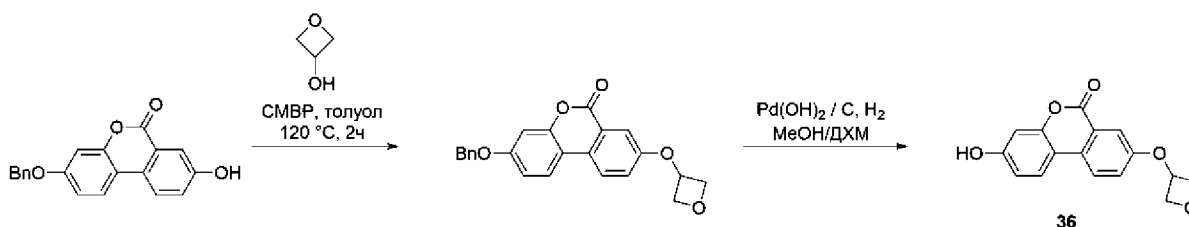
ммоль, 1,5 экв.) (ДТАД) в ТГФ (0,2 мл) добавляли к реакционной смеси для завершения реакции. После дополнительных 2 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали на силикагель для очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-35%) с получением 3-(бензилокси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (100 мг, 82%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЯМР после очистки по-прежнему показывал значительное количество восстановленного ДТАД, но реакцию переводили на следующую стадию в неочищенном виде, поэтому результаты ЯМР здесь не приводятся.

10 **Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она

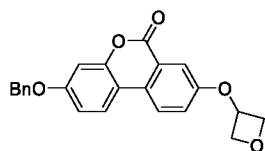


3-(бензилокси)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (100 мг, 0,260 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH/ДХМ (7 мл, 10/1) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (60 мг) одной порцией. Затем реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub>, а затем помещали в атмосферу водорода с помощью баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и после полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали через диоксид кремния и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который наносили на диоксид кремния и очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0–50%), получая 3-гидрокси-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (65 мг, 72 %) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,25–5,19 (м, 1H), 3,92 (дд, J = 10,2, 4,4 Гц, 1H), 3,88–3,83 (м, 2H), 3,78 (тд, J = 8,4, 4,6 Гц, 1H), 2,36–2,20 (м, 1H), 2,02 (дд, J = 14,2, 7,5 Гц, 1H).

25 **Синтез 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (36)**

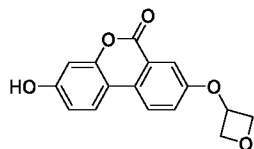


**Стадия 1:** Синтез 3-(бензилокси)-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



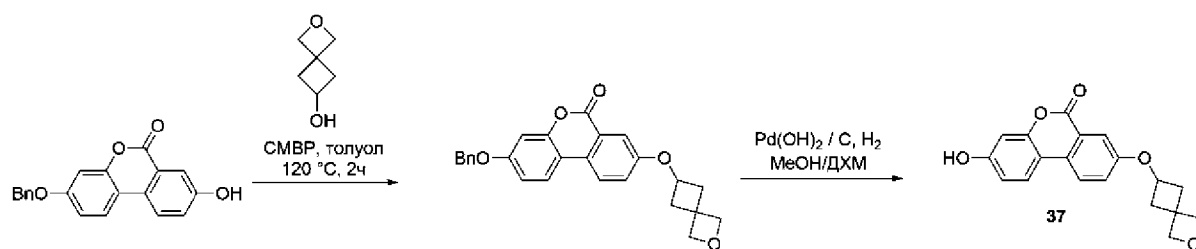
Добавляли цианометилтрибутилфосфоран (150 мг, 0,630 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре к раствору 3-(бензилокси)-8-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (80 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и оксетан-3-ола (56 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (1,3 мл) одной порцией, и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 часов в закрытой пробирке. После полного превращения исходного материала реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-30%) с получением 3-(бензилокси)-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (74 мг, 79%) в виде светло-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,48–7,34 (м, 7H), 6,99 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,39–5,29 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,07 (ддд, J = 7,1, 6,0, 0,9 Гц, 2H), 4,79 (ддд, J = 7,4, 5,0, 1,0 Гц, 2H).

#### Стадия 2: Синтез 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она

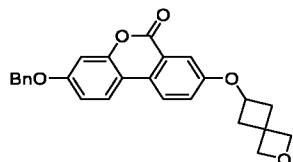


3-(бензилокси)-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (70 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH/ДХМ (5 мл, 10/1) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 мг) одной порцией. Затем реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub>, а затем помещали в атмосферу водорода с помощью баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и после полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали через диоксид кремния и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который наносили на диоксид кремния и очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0–50%), получая 3-гидрокси-8-(оксетан-3-илокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (25 мг, 0,09 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,24 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,47 (к, J = 5,4, 4,8 Гц, 1H), 4,98 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,59 (дд, J = 7,7, 5,1 Гц, 2H).

Синтез 8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (37)



**Стадия 1:** Синтез 8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-(бензилокси)-6H-бензо[с]хромен-6-она



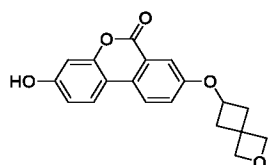
5

Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (95 мг, 0,39 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре к раствору 3-(бензилокси)-8-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ола (39 мг, 0,35 ммоль, 2,2 экв.) в толуоле (3,0 мл) одной порцией и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 часов в герметичном флаконе. После полного превращения исходного материала реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-30%), получая 8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-(бензилокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (40 мг, 0,10 ммоль, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54–7,32 (м, 7H), 7,09 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,77 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 2,88–2,78 (м, 2H), 2,33–2,24 (м, 2H).

15

**Стадия 2:** Синтез 8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она

20



25

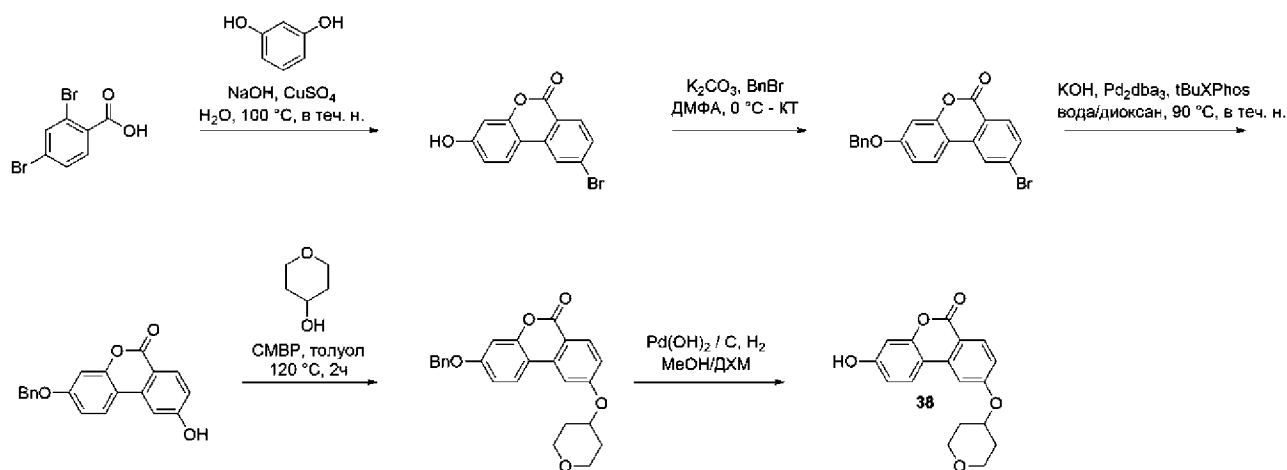
8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-(бензилокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (40 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH/ДХМ (5 мл, 10/1) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (14 мг) одной порцией. Затем реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub>, а затем помещали в атмосферу водорода с помощью баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и после полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали

через диоксид кремния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который наносили на диоксид кремния и очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-50%), получая 8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (26 мг, 0,08 ммоль, 83%) в виде белого

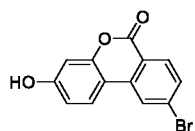
5 твердого вещества. МС (ЭИР+): m/z = 325. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,23 (с, 1Н), 8,19 (д, J = 8,9 Гц, 1Н), 8,08 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,41 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1Н), 6,82 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1Н), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 4,76 (к, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,66 (с, 2Н), 4,55 (с, 2Н), 2,87–2,76 (м, 2Н), 2,32–2,18 (м, 2Н).

10 Аналогичным образом был получен 9-замещенный аналог **38** по следующей схеме:

Синтез 3-гидрокси-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она(**38**)



**Стадия 1:** Синтез 9-бром-3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она

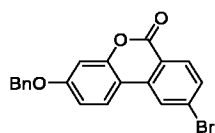


15 Смесь 2,4-дибромбензойной кислоты (5,00 г, 17,9 ммоль, 1,0 экв.), резорцина (3,93 г, 35,7 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксида натрия (1,71 г, 42,9 ммоль, 2,4 экв.) в воде (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 60 минут. После добавления сульфата меди (5% водный раствор, 10 мл) смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение ночи и образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали HCl (1M), затем сушили в

20 вакууме с получением 9-бром-3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (2,91 г, 56%) в виде твердого вещества цвета охры. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,19 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 8,04 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,86–6,78 (м, 1Н), 6,73 (с, 1Н).

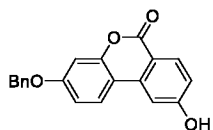
25 **Стадия 2:** Синтез 3-(бензилокси)-9-бром-6Н-бензо[с]хромен-6-она





К суспензии 9-бром-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (2,00 мг, 6,87 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (35 мл) добавляли одной порцией  $K_2CO_3$  (2,09 г, 15,1 ммоль, 2,2 экв.). Суспензию охлаждали до  $0^\circ C$  и перемешивали в течение 5 мин. Бензилбромид (1,41 г, 8,24 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 5 минут, и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 10 минут, после чего ей давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. После полного расходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь гасили полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Осадок фильтровали через воронку Бюхнера, промывали гексаном и сушили, получая 3-(бензилокси)-9-бром-6H-бензо[с]хромен-6-он (1,49 г, 61%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,41–7,28 (м, 6H), 6,91–6,88 (м, 2H), 6,85 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 5,07 (с, 2H).

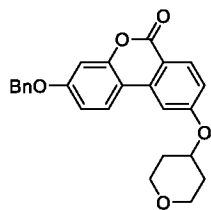
15 **Стадия 3:** Синтез 3-(бензилокси)-9-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она



3-(бензилокси)-9-бром-6H-бензо[с]хромен-6-он (800 мг, 2,10 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (7 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл. К этой суспензии добавляли  $Pd_2dba_3$  (49 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.), а затем  $tBuXPhos$  (200 мг, 0,42 ммоль, 0,2 экв.). Затем флакон MW запечатывали и дегазировали азотом в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси медленно добавляли раствор KOH (471 мг, 8,39 ммоль, 4,4 экв.) в  $H_2O$  (3 мл) и помещали на предварительно нагретую масляную баню при  $90^\circ C$  на 3 часа. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и доводили pH до 1 с помощью 6M водного раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл), объединенные органические фазы сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью ЖХСД ( $SiO_2$ , 40 г, EtOAc в гексанах 0-30%) с получением 3-(бензилокси)-9-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (225 мг, 37%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,41–7,28 (м, 6H), 6,91–6,88 (м, 2H), 6,85 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 5,07 (с, 2H).

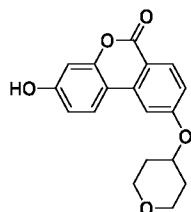
**Стадия 4:** Синтез 3-(бензилокси)-9-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-

6-она



Добавляли цианометилтрибутилфосфоран (227 мг, 0,940 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре к раствору 3-(бензилокси)-9-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (120 мг, 0,380 ммоль, 1,0 экв.) и тетрагидро-2H-пиран-4-ола (77 мг, 0,71 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (3,8 мл) одной порцией и реакцию смесь нагревали до 120°C в течение 2 часов в герметичном флаконе. После полного превращения исходного материала реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, концентрировали и загружали на силикагель для очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0-30%) с получением 3-(бензилокси)-9-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (135 мг, 89%) в виде светло-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51–7,32 (м, 6H), 7,03 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,73 (тт, J = 7,7, 3,8 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J = 11,8, 6,3, 3,8 Гц, 2H), 3,65 (ддд, J = 11,5, 8,1, 3,3 Гц, 2H), 2,17–2,05 (м, 2H), 1,94–1,82 (м, 2H).

15 **Стадия 5:** Синтез 3-гидрокси-9-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она

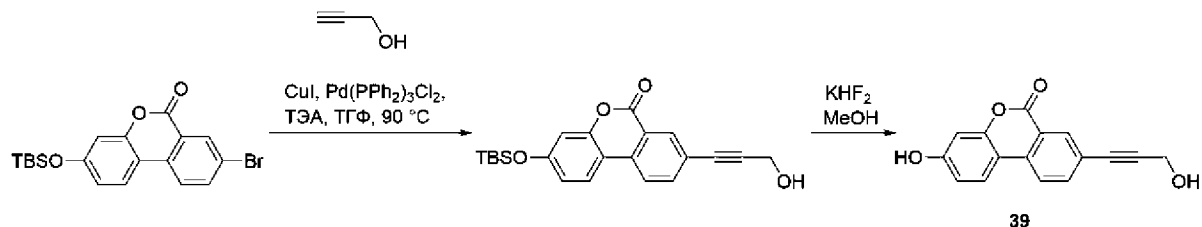


3-(бензилокси)-9-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (135 мг, 0,340 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH/ДХМ (10 мл, 10/1) и добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (70 мг) одной порцией. Затем реакционную смесь откачивали и трижды заполняли N<sub>2</sub> перед помещением в атмосферу водорода (баллон). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и после полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) фильтровали через диоксид кремния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который наносили на диоксид кремния и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 12 г, EtOAc в гексане 0–50%), получая 3-гидрокси-9-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (40 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,33 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,97

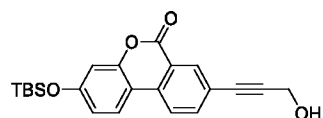
(тт, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,90 (дт, J = 11,7, 4,3 Гц, 2H), 3,56 (ддд, J = 11,8, 9,6, 2,7 Гц, 2H), 2,07 (дд, J = 11,3, 7,7 Гц, 2H), 1,66 (ддт, J = 13,7, 9,1, 4,6 Гц, 2H).

5 Г) Аналоги сложнoэфирного кольца «А» с алкинильным заместителем, полученные по реакции Соногаширы.

Синтез 3-гидрокси-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (39)

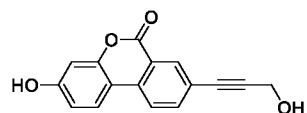


10 **Стадия 1:** Синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



15 К раствору 8-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (1,45 г, 3,58 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) в колбе на 250 мл последовательно добавляли пропаргиловый спирт (501 мг, 8,94 ммоль, 2,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (251 мг, 0,360 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (68 мг, 0,36 ммоль, 0,1 экв.), и реакцию смесь дегазировали при комнатной температуре с N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Одной порцией добавляли триэтиламин (724 мг, 7,15 ммоль, 2,0 экв.) и реакцию смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при 90°C. После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc в гексане 0-40%), получая 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он (490 мг, 36%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,94–6,80 (м, 2H), 4,54 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

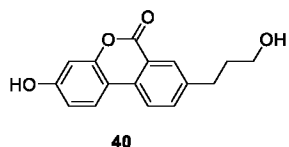
**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (160 мг, 0,420 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (2 мл) и охлаждали до комнатной температуры на бане со льдом и полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем порциями добавляли KHF<sub>2</sub> (66 мг, 0,82 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через стеклянную фритту (Рог.4), остаток на фильтре промывали MeOH и сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (112 мг, 0,420 ммоль, 99%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,35 (с, 2H).

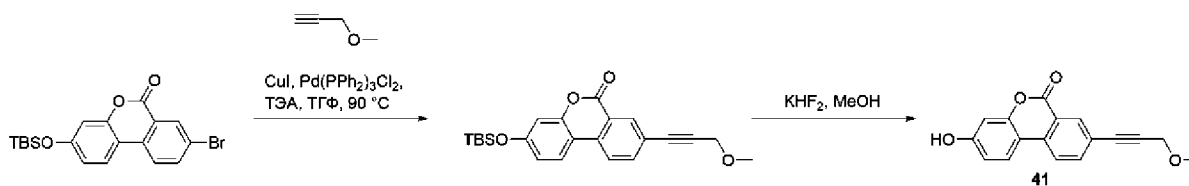
Кроме того, гидрирование вышеуказанного соединения проводили, как описано ниже:

### 15 Стадия 3: Синтез 3-гидрокси-8-(3-гидроксипропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (40)

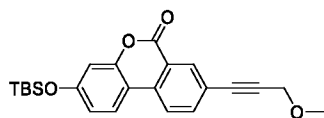


3-гидрокси-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (86 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (9 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) в MeOH (5 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали, концентрировали в вакууме с получением 3-гидрокси-8-(3-гидроксипропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (70 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. MS (ЭИР+): m/z = 271. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,43 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,81–2,71 (м, 2H), 1,86–1,73 (м, 2H).

### Синтез 3-гидрокси-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (41)

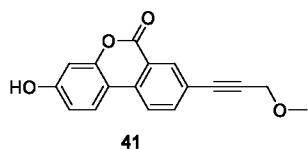


**Стадия 1:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



К раствору 8-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (370 мг, 0,910 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3,04 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл последовательно добавляли 3-метоксипроп-1-ин (224 мг, 3,19 ммоль, 3,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (17 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре с N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Одной порцией добавляли триэтиламин (277 мг, 2,74 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню до 90°C. После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc в гекс. 0-40%), получая 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (160 мг, 44%) в виде коричневатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 6,86–6,81 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

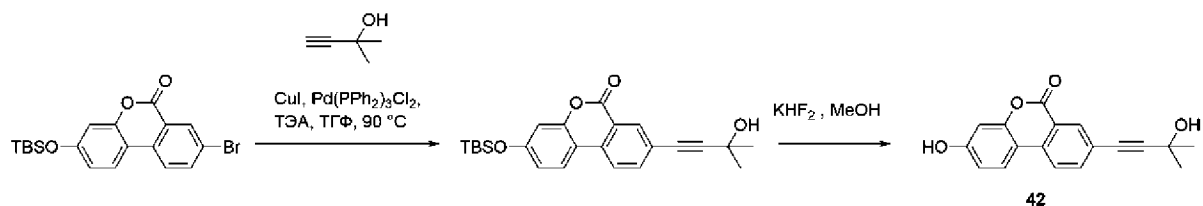
**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (160 мг, 0,410 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (2 мл) и охлаждали до комнатной температуры на бане со льдом и полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем порциями добавляли KHF<sub>2</sub> (63 мг, 0,81 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через стеклянную фритту (Рог.4), остаток на фильтре промывали MeOH и сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (85 мг, 75%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,45 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,20–8,13 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H),

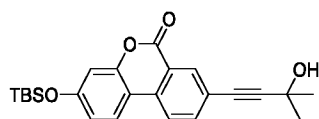
4,38 (с, 2H), 3,36 (с, 3H).

Синтез 3-гидрокси-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (42)



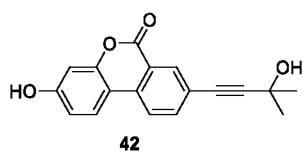
5

**Стадия 1:** Синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



К раствору 8-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (370 мг, 0,910 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3,0 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл последовательно добавляли 2-метилбут-3-ин-2-ол (269 мг, 3,19 ммоль, 3,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 мг, 0,090 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (17 мг, 0,090 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре с N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Одной порцией добавляли триэтиламин (277 мг, 2,74 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при 90°C. После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc в гексане 0-40%) с получением 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (233 мг, 0,570 ммоль, 63%) в виде желтоватого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,88–6,82 (м, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

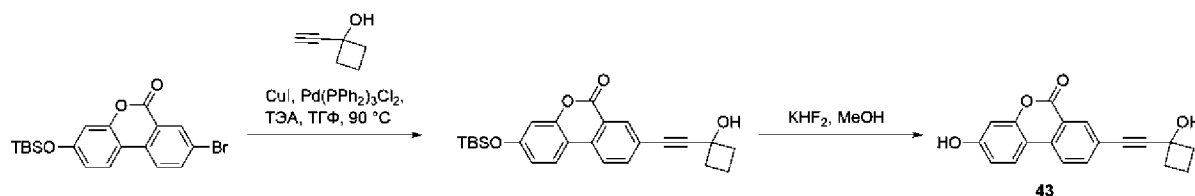
25 **Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



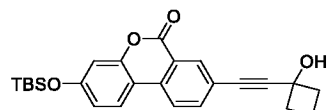
3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-

бензо[с]хромен-6-он (233 мг, 0,570 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (3 мл) и охлаждали до комнатной температуры на бане со льдом и полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем порциями добавляли  $\text{KHF}_2$  (89 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через стеклянную фритту (Рог.4), а остаток на фильтре промывали MeOH и сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (120 мг, 0,410 ммоль, 72%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,44 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,32 (с, 6H).

### Синтез 3-гидрокси-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (43)



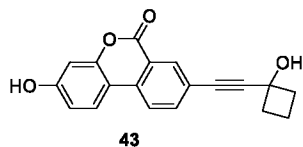
**Стадия 1:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



К раствору 8-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (250 мг, 0,620 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,06 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл последовательно добавляли 1-этинилциклобутан-1-ол (208 мг, 2,16 ммоль, 3,5 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (43 мг, 0,060 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{CuI}$  (12 мг, 0,060 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре с  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. Одной порцией добавляли триэтиламин (187 мг, 1,85 ммоль, 3,00 экв.) и реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при  $90^\circ\text{C}$ . После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 40 г,  $\text{EtOAc}$  в гексане 0-40%), получая 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (195 мг, 75%) в виде желтоватого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,86–6,78 (м, 2H), 2,61–2,52 (м, 2H), 2,36 (тд, J = 9,3, 2,8 Гц, 2H), 2,06–1,79 (м, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

5 **Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6H-

бензо[с]хромен-6-он (195 мг, 0,460 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (2 мл) и охлаждали до комнатной температуры на бане со льдом и полученный желтый раствор перемешивали

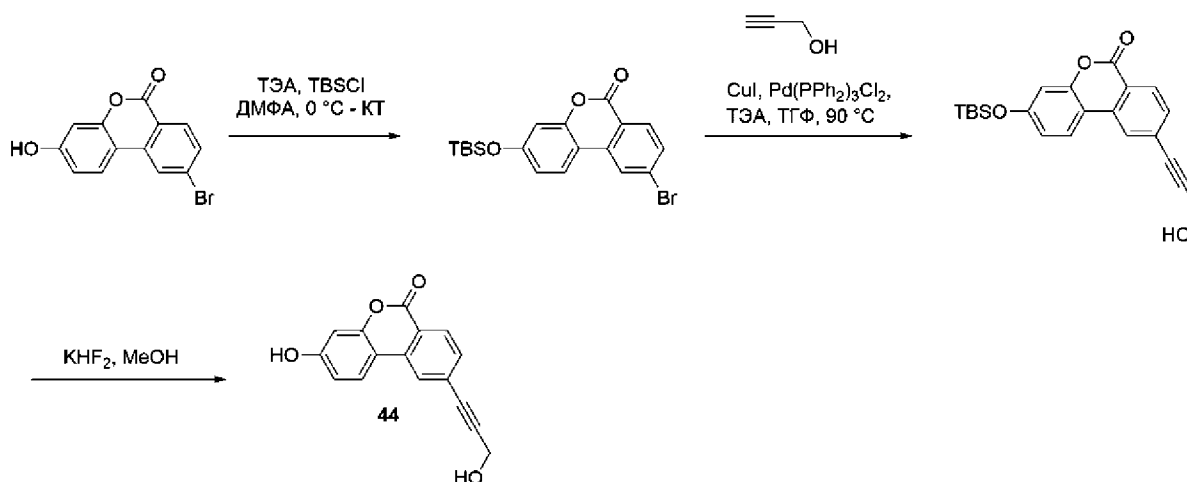
10 в течение 10 мин. Затем порциями добавляли KHF<sub>2</sub> (72 мг, 0,93 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После полного израсходования

исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через стеклянную фритту (Рог.4), остаток на фильтре промывали MeOH и сушили в вакууме с получением 3-

15 гидрокси-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (100 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H),

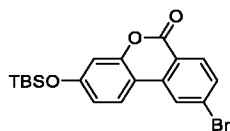
8,17 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,41 (ддд, J = 9,2, 7,6, 4,4 Гц, 2H), 2,25 (тд, J = 9,3, 2,7 Гц, 2H), 1,84–1,76 (м, 2H).

20 **Синтез 3-гидрокси-9-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (44)**



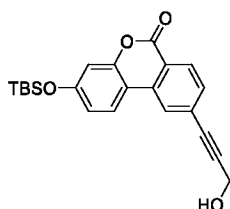
**Стадия 1:** Синтез 9-бром-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она





9-бром-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (610 мг, 2,10 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ДМФА (10 мл) и добавляли триэтиламин (636 мг, 6,29 ммоль, 3,0 экв.) одной порцией. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на бане со льдом и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Затем одной порцией добавляли TBSCl (411 мг, 2,72 ммоль, 1,3 экв.) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь гасили полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc в гексане 0-15%) с получением 9-бром-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (566 мг, 67%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,84 – 6,67 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,17 (с, 6H).

**Стадия 2:** Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-9-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она

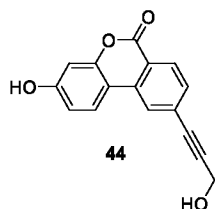


К раствору 9-бром-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (250 мг, 0,620 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) во флаконе Biotage MW объемом 20 мл последовательно добавляли пропаргиловый спирт (208 мг, 2,16 ммоль, 3,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 мг, 0,060 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (12 мг, 0,060 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь барботировали при комнатной температуре с N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Одной порцией добавляли триэтиламин (187 мг, 1,85 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при 90°C. После полной конверсии исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc в гексане 0-40%), получая 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-9-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-

бензо[с]хромен-6-он (176 мг, 75%) в виде желтоватого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,36 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 5,63 (д,  $J = 124,9$  Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,17 (с, 6H).

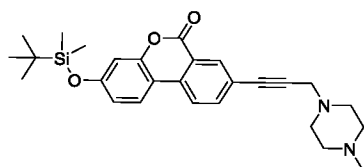
5

**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-9-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-9-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он (176 мг, 0,460 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (2 мл) и полученный раствор желтого цвета перемешивали в течение 10 мин. Затем порциями добавляли  $\text{KNH}_2$  (72 мг, 0,93 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через стеклянную фритту (Por.4), остаток на фильтре промывали MeOH и сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (90 мг, 0,34 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. MS (ЭИР+):  $m/z = 267$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,36 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 5,63 (д,  $J = 124,9$  Гц, 1H), 4,39 (с, 2H).

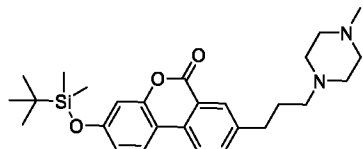
20 Синтез 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



Мезилхлорид (0,037 мл, 0,47 ммоль) добавляли к раствору 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (140 мг, 0,360 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (0,150 мл, 1,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Добавляли *N*-метилпиперазин (111 мг, 1,10 ммоль) и смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и водный слой экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои

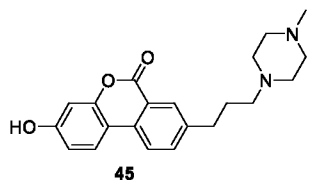
сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  от 0% до 20%) с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она, который использовали без дополнительной очистки на следующей 5 стадии.

Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



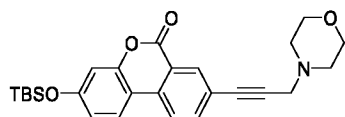
10 Суспензию 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она **10** (67 мг, 0,14 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20 мг, 0,030 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, растворитель выпаривали, концентрировали в вакууме с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (64 мг, 95%) в виде желтоватого масла, которое использовали без 15 дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез 3-гидрокси-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (**45**)



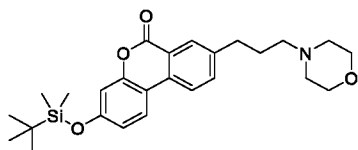
20 **45** получали, исходя из 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (65 мг, 0,14 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (22 мг, 0,28 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  от 5% до 30%) 3-гидрокси-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (36 мг, 73%) в виде желтоватого твердого вещества.  $R_f = 0,4$  ( $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  30/70).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 7,73 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 6,61 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 2,86–2,48 (м, 12H), 2,39 (с, 3H), 1,99 (с, 2H). 25

Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



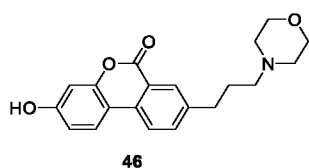
Мезилхлорид (0,04 мл, 0,51 ммоль) добавляли к раствору 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (150 мг, 0,39 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0,160 мл, 1,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Добавляли морфолин (0,100 мл, 1,18 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 20%) с получением 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (101 мг, 57%), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

15 Синтез 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-морфолинопропил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



3-(3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)проп-2-ин-1-илметансульфонат OTBS-морфолина (100 мг, 0,220 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (31 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (5 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель концентрировали в вакууме с получением 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-морфолинопропил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (70 мг, 69%) в виде желтоватого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,82 (г, J = 2,4 Гц, 2H), 3,71 (т, J = 4,7 Гц, 4H), 2,76 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 2,36 (дд, J = 8,4, 6,4 Гц, 2H), 1,87 (г, J = 7,4, 6,8 Гц, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,24 (с, 6H).

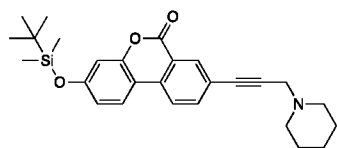
Синтез 3-гидрокси-8-(3-морфолинопропил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (46)



46 получали, исходя из 3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-морфолинопропил)-6H-

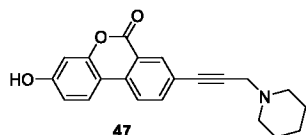
бензо[с]хромен-6-она (70 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (24 мг, 0,31 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  от 5% до 30%) 3-гидрокси-8-(3-морфолинопропил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (70 мг, 69%) в виде желтоватого твердого вещества.  $R_f = 0,4$  ( $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  30/70).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  10,31 (с, 1H), 8,18 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 6,83 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,57 (т,  $J = 4,7$  Гц, 4H), 2,74 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,35–2,31 (м, 4H), 2,28 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,78 (п,  $J = 7,4$  Гц, 2H).

10 Синтез 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



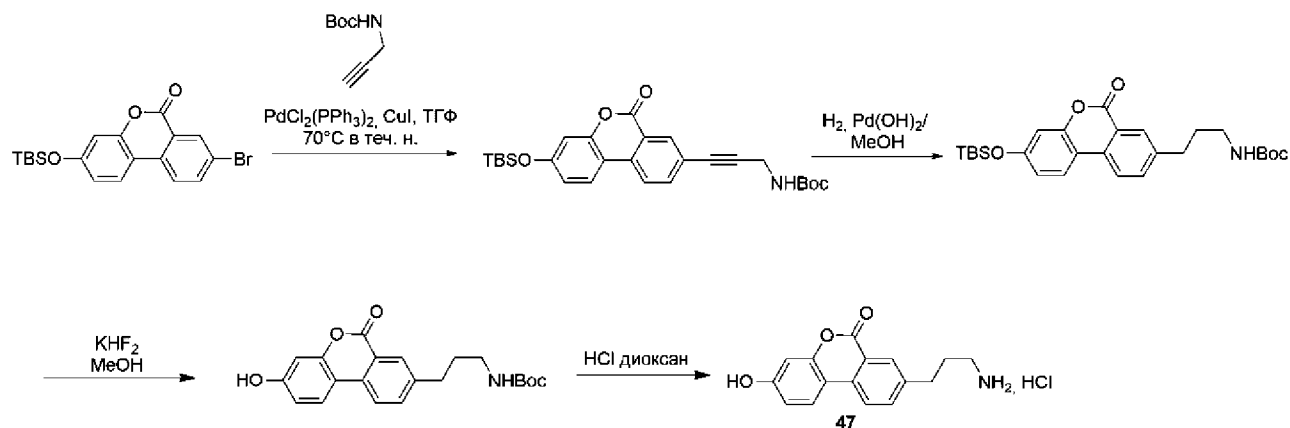
Мезилхлорид (0,0980 мл, 1,26 ммоль) добавляли к раствору 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (240 мг, 0,630 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (0,260 мл, 1,89 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ показала полную конверсию исходного материала. Добавляли пиперидин (0,081 мл, 0,82 ммоль) и смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  3 раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  от 0% до 20%) с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (66 мг, 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J = 8,3, 1,8$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,61 (с, 4H), 1,70–1,45 (м, 6H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

25 Синтез 3-гидрокси-8-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (47)



47 получали, исходя из 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (60 мг, 0,13 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (21 мг, 0,27 ммоль), с получением после очистки методом ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{циклогексан}$ , 0% до 80%) 3-гидрокси-8-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (37 мг, 83%) в

виде желтоватого твердого вещества.  $R_f = 0,4$  (EtOAc/гексан, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70–7,62 (м, 2H), 7,59 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 8,4, 1,8$  Гц, 1H), 6,82 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,55 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,77 (с, 4H), 1,80 (к,  $J = 5,7$  Гц, 4H), 1,58 (ушир., 2H).



5 Синтез *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)проп-2-ин-1-ил)карбамата

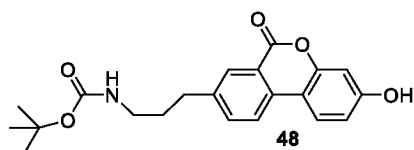
К хорошо дегазированному раствору  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (41,8 мг, 0,059 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{CuI}$  (11,3 мг, 0,059 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (10 мл) и 8-бром-3-((диметил(*трет*-бутил)силил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-оне (250 мг, 0,590 ммоль) и *трет*-бутиловом эфире проп-2-инилкарбаминовой кислоты (277 мг, 1,79 ммоль, 3,0 экв.) добавляли  $\text{NEt}_3$  (0,330 мл, 2,38 ммоль, 4,0 экв.), и смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/гексан, от 0% до 20%) с получением *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)проп-2-ин-1-ил)карбамата (190 мг, 0,39 ммоль, 66%) в виде желтоватой пены.  $R_f = 0,4$  (EtOAc/гексан 20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 8,5, 0,8$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 8,3, 1,8$  Гц, 1H), 6,89–6,81 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,19 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

Синтез *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата

Суспензию *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)проп-2-ин-1-ил)карбамата (190 мг, 0,390 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  20% (56 мг, 0,79 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении в метаноле и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ ,

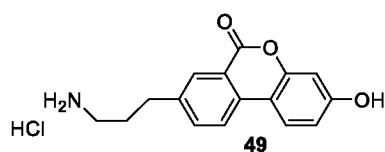
EtOAc/циклогексан, от 0% до 20%) с получением *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата (175 мг, 91%) в виде желтоватого масла.  $R_f = 0,4$  (EtOAc/гексан 20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J = 8,2, 2,0$  Гц, 1H), 6,84 (дк,  $J = 4,5, 2,4$  Гц, 2H), 4,57 (с, 1H), 3,18 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,89–2,71 (м, 2H), 1,88 (п,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,26 (с, 6H).

Синтез *трет*-бутил-(3-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата (48)



**48** получали из *трет*-бутил-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата (170 мг, 0,350 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (55 мг, 0,70 ммоль) с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/циклогексан, от 0% до 20%) *трет*-бутил-(3-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата (108 мг, 0,290 ммоль, 83%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,4$  (EtOAc/гексан 20/100).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,15 (дд,  $J = 21,4, 8,5$  Гц, 2H), 8,00 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,73 (дд,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 6,87 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 6,82 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 2,94 (к,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,70 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 1,72 (п,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

Синтез гидрохлорида 8-(3-аминопропил)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (49)

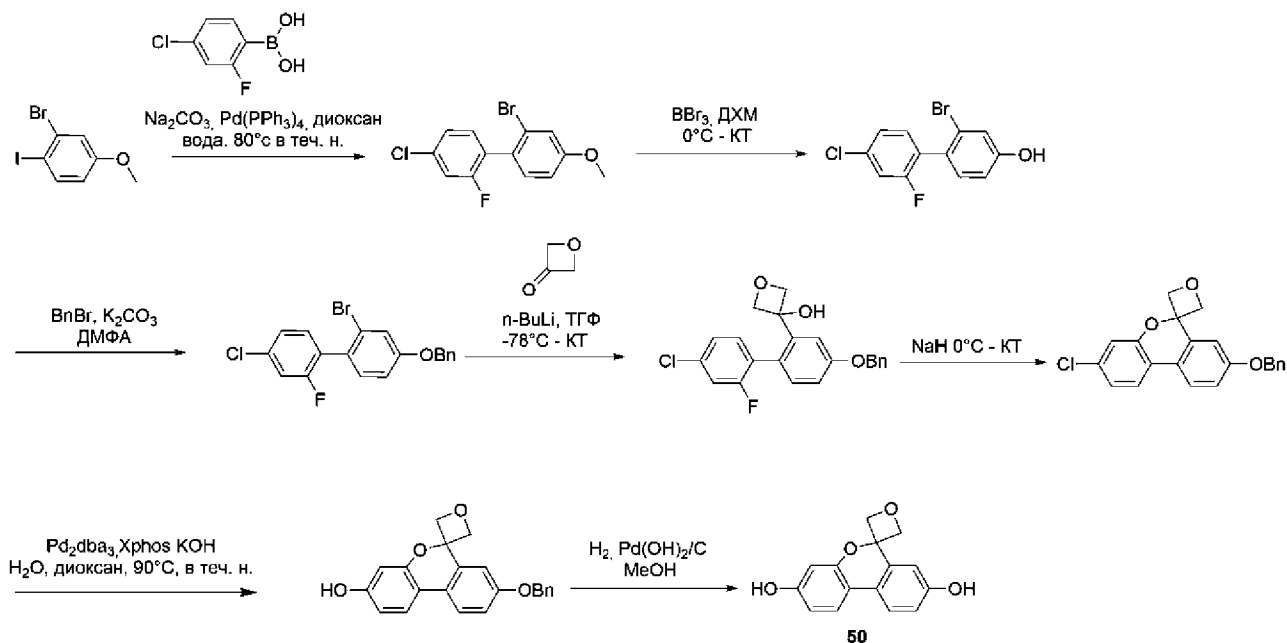


$\text{HCl}$  (4M в диоксане, 1,35 мл, 5,4 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(3-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)пропил)карбамата (100 мг, 0,270 ммоль) в диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и образовывался осадок. Растворитель концентрировали в вакууме и неочищенный продукт растирали в  $\text{Et}_2\text{O}$ , фильтровали и сушили с получением гидрохлорида (3-аминопропил)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (70 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+):  $m/z = 270$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,36 (с, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,83 (с, 3H), 7,76 (дд,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,76 (дд,  $J = 2,4, 1,2$  Гц, 1H), 2,81 (к,  $J =$

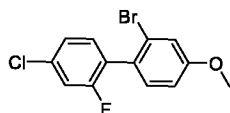
7,7, 6,4 Гц, 4H), 1,98–1,85 (м, 2H).

Н) Аналоги спироциклического (оксетан и азетидин) кольца «А»

### Синтез спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3,8-диола (50)



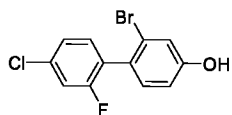
**Стадия 1:** Синтез 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-1,1'-бифенила



2-бром-1-иод-4-метоксибензол (4,00 г, 12,8 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил) бороновую  
10 кислоту (1,01 г, 23,0 ммоль) растворяли в диоксане (80 мл). Добавляли  
тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (738 мг, 0,640 ммоль), затем раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,70  
г, 25,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь  
разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия и дважды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ .  
Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в  
15 вакууме. Неочищенный продукт очищали методом ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 0-8% ДХМ/циклогексан)  
с получением 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-1,1'-бифенила (1,80 г, 45%) в виде  
бесцветного масла.  $R_f = 0,2$  (ДХМ/циклогексан 3 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24–7,14  
(м, 5H), 6,92 (дд,  $J = 8,5, 2,6$  Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

20 **Стадия 2:** Синтез 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ола

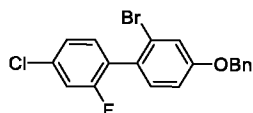




5  $\text{VBr}_3$  (1M в ДХМ, 6,97 мл, 6,97 ммоль) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-1,1'-бифенила (1,10 г, 3,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли метанол (10 мл)

10 при  $0^\circ\text{C}$  и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ола (1,10 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23–7,01 (м, 5H), 6,79 (дд,  $J = 8,4, 2,6$  Гц, 1H).

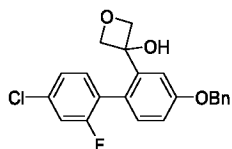
**Стадия 3:** Синтез 4-(бензилокси)-2-бром-4'-хлор-2'-фтор-1,1'-бифенила



15 Бензилбромид (0,470 мл, 3,98 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ола (1,00 г, 3,31 ммоль) и карбоната калия (0,916 г, 6,63 ммоль) в ACN (10 мл) и смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Неочищенный продукт охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом из раствора, насыщенного бикарбонатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (25 г

20 картридж с диоксидом кремния, EtOAc/циклогексан, от 0 % до 10 %) с получением 4-(бензилокси)-2-бром-4'-хлор-2'-фтор-1,1'-бифенила (1,10 г, 85%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48–7,35 (м, 5H), 7,32 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,23–7,15 (м, 4H), 6,99 (дд,  $J = 8,5, 2,6$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H).

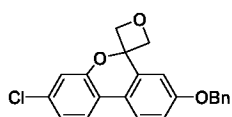
25 **Стадия 4:** Синтез 3-(4-(бензилокси)-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксетан-3-ола



30  $n\text{BuLi}$  (1,6 M в гексане, 2,58 мл, 4,13 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  к раствору 4-(бензилокси)-2-бром-4'-хлор-2'-фтор-1,1'-бифенила (900 мг, 2,29 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл). Бледно-красный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 45 минут, затем по каплям добавляли раствор оксетан-3-она (662 мг, 9,19 ммоль) и реакционной смеси давали

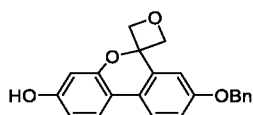
нагреться до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (25 г картриджа с диоксидом кремния, EtOAc/циклогексан, от 0% до 50%) с получением 3-(4-(бензилокси)-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксетан-3-ола (383 мг, 85%) в виде бесцветного масла.  $R_f = 0,3$  (EtOAc/гексан 50/50).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55–7,28 (м, 6H), 7,19–7,14 (м, 3H), 7,00 (дд,  $J = 8,5, 2,6$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 2,77 (с, 1H).

10 **Стадия 5:** Синтез 8-(бензилокси)-3-хлорспиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетана



NaH (70,5 мг, 1,76 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору 3-(4-(бензилокси)-4'-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксетан-3-ола (377 мг, 0,980 ммоль) в 4 мл ДМФА, и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Неочищенный продукт экстрагировали 1/2 насыщенным раствором бикарбоната и этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (картридж с диоксидом кремния 25 г, EtOAc/циклогексан от 0% до 5%) с получением 8-(бензилокси)-3-хлорспиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан] (290 мг, 81%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $R_f = 0,3$  (EtOAc/гексан 10%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,49–7,35 (м, 5H), 7,32 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,04 (дд,  $J = 8,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,01 (дд,  $J = 8,3, 2,1$  Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,08–5,01 (м, 2H), 4,90–4,78 (м, 2H).

25 **Стадия 6:** Синтез 8-(бензилокси)спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3-ола

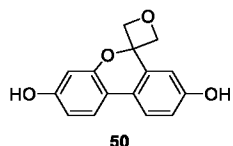


t-BuXPhos (9 мг, 0,020 ммоль) добавляли к суспензии  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (2,3 мг, 0,099 ммоль) в диоксане (1 мл), дегазировали и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли 8-(бензилокси)-3-хлорспиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан] (45 мг, 0,12 ммоль), затем раствор KOH (15 мг, 0,27 ммоль) в воде (0,3 мл) при комнатной температуре, и смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc 3 раза, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (картридж с диоксидом кремния, 25 г, EtOAc/циклогексан, от 0% до 30%) с получением 8-(бензилокси)спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3-ола (30 мг, 0,87 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества.

$R_f = 0,3$  (EtOAc/гексан 20%). МС (ЭИР+):  $m/z = 347$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,72 (с, 1H), 7,69 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,53–7,36 (м, 6H), 7,09 (дд,  $J = 8,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,56–6,43 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,86–4,80 (м, 4H).

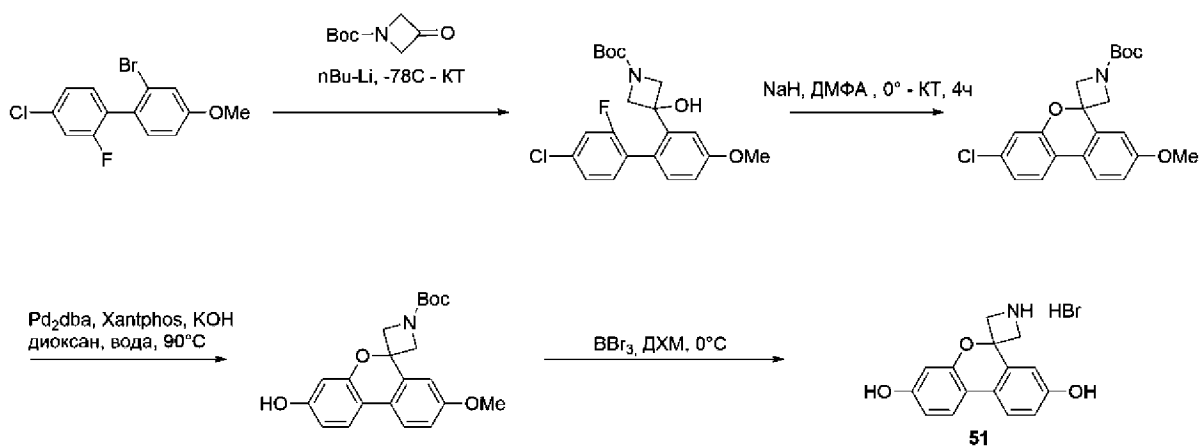
### Стадия 7: Синтез спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3,8-диола



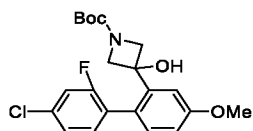
10 Суспензию 8-(бензилокси)спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3-ола (40 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (16 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (4 мл) гидрировали при атмосферном давлении при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, растворитель выпаривали и продукт дополнительно очищали фильтрованием через слой кремнезема, используя ДХМ/метанол 10%, с получением спиро[бензо[с]хромен-6,3'-оксетан]-3,8-диола (23 мг, 0,09 ммоль, 78%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

15 МС (ЭИР+):  $m/z = 257$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,66 (д,  $J = 19,6$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 6,84 (дд,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H), 6,51–6,44 (м, 2H), 4,83 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4,74 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H).

### 20 Синтез спиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-3',8'-диола (**51**)

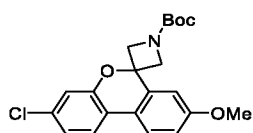


**Стадия 1:** Синтез трет-бутил-3-(4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата



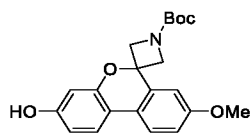
$n\text{BuLi}$  (1,6 М в гексане, 2,69 мл, 4,31 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  к раствору 4-(бензилокси)-2-бром-4'-хлор-2'-фтор-1,1'-бифенила (900 мг, 2,29 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл). Бледно-красный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 45 минут, затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (1,84 г, 10,8 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (80 г картридж с диоксидом кремния,  $\text{EtOAc}$ /циклогексан, от 0% до 50%) с получением трет-бутил-3-(4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (400 мг, 36%) в виде смеси двух соединений в виде бесцветного масла.  $R_f = 0,3$  ( $\text{EtOAc}$ /гексан 50/50).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,21–7,12 (м, 3H), 6,93 (дд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 4,18–3,97 (м, 1H), 3,95–3,87 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 2,70 (д,  $J = 14,5$  Гц, 1H), 1,39 (с, 9H).

**Стадия 2:** Синтез трет-бутил-3'-хлор-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилата



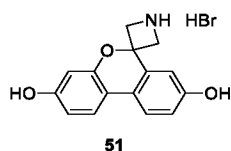
$\text{NaN}$  (12 мг, 0,30 ммоль) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору трет-бутил-3-(4'-хлор-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (67 мг, 0,16 ммоль) в 3 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{EtOAc}$ /циклогексан, от 0% до 8%) с получением трет-бутил-3'-хлор-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилата (30 мг, 47%) в виде желтоватого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,09–6,93 (м, 4H), 4,31 (д,  $J = 9,5$  Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

**Стадия 3:** Синтез трет-бутил-3'-гидрокси-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилата



3'-хлор-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилат (155 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл) и к раствору добавляли Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (9 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.), а также в tBuXPhos (38 мг, 0,080 ммоль, 0,2 экв.). Затем смесь дегазировали с помощью баллона с N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Затем порциями добавляли раствор КОН (67 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) в воде (0,3 мл) перед помещением реакционной смеси на предварительно нагретую масляную баню до 90°C. Перемешивание продолжали в течение ночи и затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили водой, водн. фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 20 г, EtOAc в гекс. 0-30%) с получением трет-бутил-3'-гидрокси-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилата (120 мг, 0,330 ммоль, 81%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. R<sub>f</sub> = 0,3 (EtOAc/гексан 20%) в виде желтоватого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,70 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 4,10 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

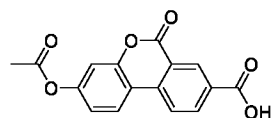
**Стадия 4:** Синтез гидробромида спиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-3',8'-диола



ВВr<sub>3</sub> (0,54 мл, 0,54 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-3'-гидрокси-8'-метоксиспиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-1-карбоксилата (100 мг, 0,270 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C, и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение на 25 ночи. К смеси добавляли метанол при 0°C, концентрировали в вакууме и наносили на силикагель, затем очищали с помощью FC-элюента MeOH/ДХМ от 0% до 8% с получением гидробромида спиро[азетидин-3,6'-бензо[с]хромен]-3',8'-диола (40 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+): m/z = 256. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,76 (д, J = 22,3 Гц, 2H), 9,42 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95–6,83 (м, 1H), 6,54 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,38 (дт, J = 12,6, 6,8 Гц, 2H), 4,24 (ддд, J = 12,2, 7,4, 4,0 Гц, 2H).

I) Аналоги сложнэфирного кольца «А» с пептидным замещением

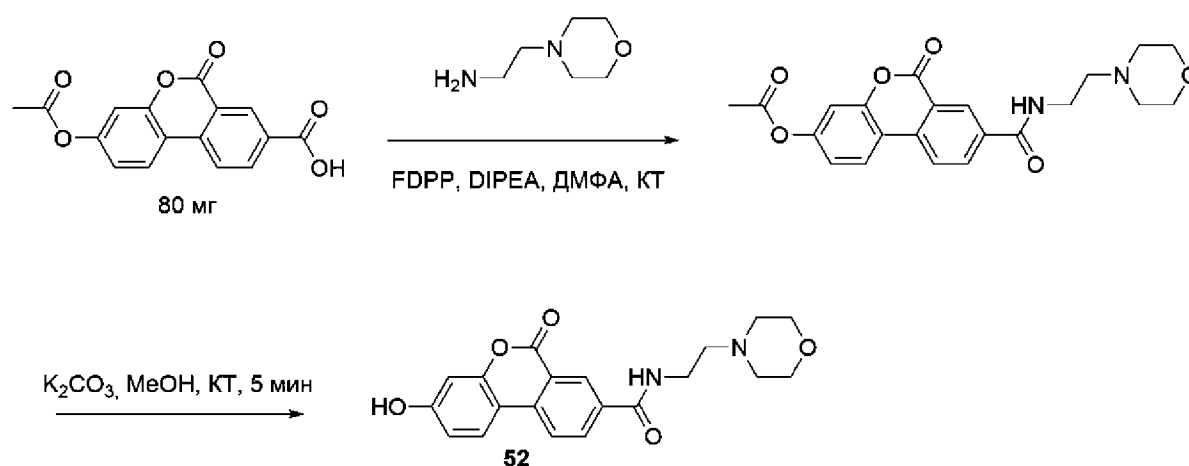
Синтез 3-ацетокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты в виде обычного промежуточного соединения



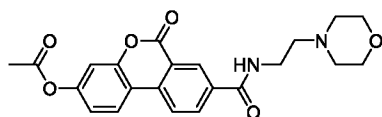
Ацетилхлорид (0,36 мл, 5,2 ммоль) добавляли при 0°C к суспензии 3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (**2** (600 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (8 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционная смесь все еще представляла собой суспензию (ничего не растворялось). К суспензии добавляли 1М HCl и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Белую суспензию отфильтровывали, а твердое вещество промывали охлажденной водой и сушили в вакууме с получением соединения (**17**) в виде белого твердого вещества (400 мг, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,39 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H).

Общая процедура связывания пептидов с использованием FDPP и снятие защиты с использованием карбоната калия

20 Синтез 8-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата (**52**)



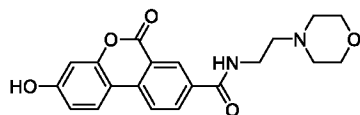
25 **Стадия 1:** Синтез 8-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата



DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) добавляли к раствору 3-ацетокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (80 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (2 мл), а затем пентафторфенилдифенилфосфинат (91 мг, 0,24 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли 2-морфолиноэтан-1-амин (28 мг, 0,21 ммоль) по каплям и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и бикарбонатом 1/2 насыщенного раствора 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 10%) с получением 8-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата (45 мг, 51%).

$R_f = 0,3$  (10% MeOH/ДХМ). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,39 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,78 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 3,63 (к, J = 5,6 Гц, 2H), 2,68 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 2,57 (с, 4H), 2,36 (с, 3H).

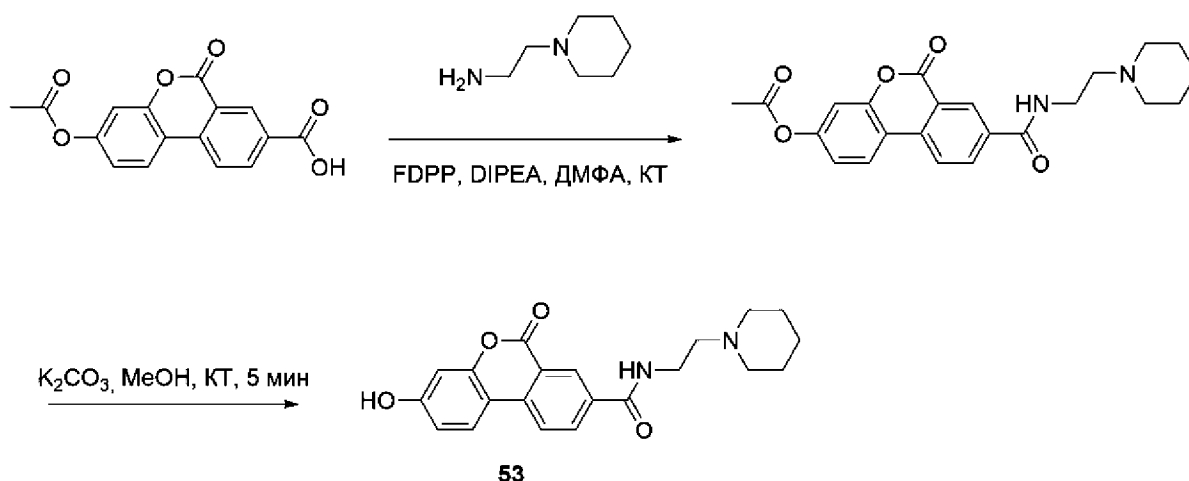
**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-N-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксамиды



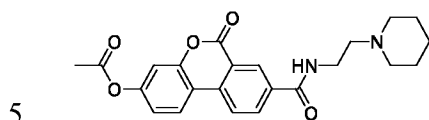
52

Карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору 8-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата (36 мг, 0,088 ммоль) в MeOH, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь загружали на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/дихлорметан от 0% до 10%) с получением 3-гидрокси-N-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксамиды UA0350 (23 мг, 71%).  $R_f = 0,2$  (10% MeOH/ДХМ). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,48 (с, 1H), 8,76 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,24–8,19 (м, 1H), 6,90–6,84 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,58 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 3,43 (к, J = 6,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 4H) (2 отсутствующих протона затенены растворителем).

Синтез 3-гидрокси-6-оксо-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксамиды (53)



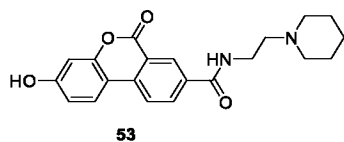
**Стадия 1:** Синтез 6-оксо-8-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбамоил)-6Н-бензо[с]хромен-3-илацетата



Соединение получали по общей методике, исходя из 3-ацетокси-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (120 мг, 0,320 ммоль), пентафторфенил-дифенилфосфината (136 мг, 0,35 ммоль), 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амина (41 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,224 мл, 1,29 ммоль), с получением после очистки методом ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 10%) 6-оксо-8-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбамоил)-6Н-бензо[с]хромен-3-илацетата 19 (65 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,3 (MeOH/ДХМ 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,40 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54–7,36 (м, 1H), 7,22–7,13 (м, 2H), 3,63 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,56 (с, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,75–1,60 (м, 4H), 1,51 (с, 2H).

15

**Стадия 2:** Синтез 3-гидрокси-6-оксо-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксамид



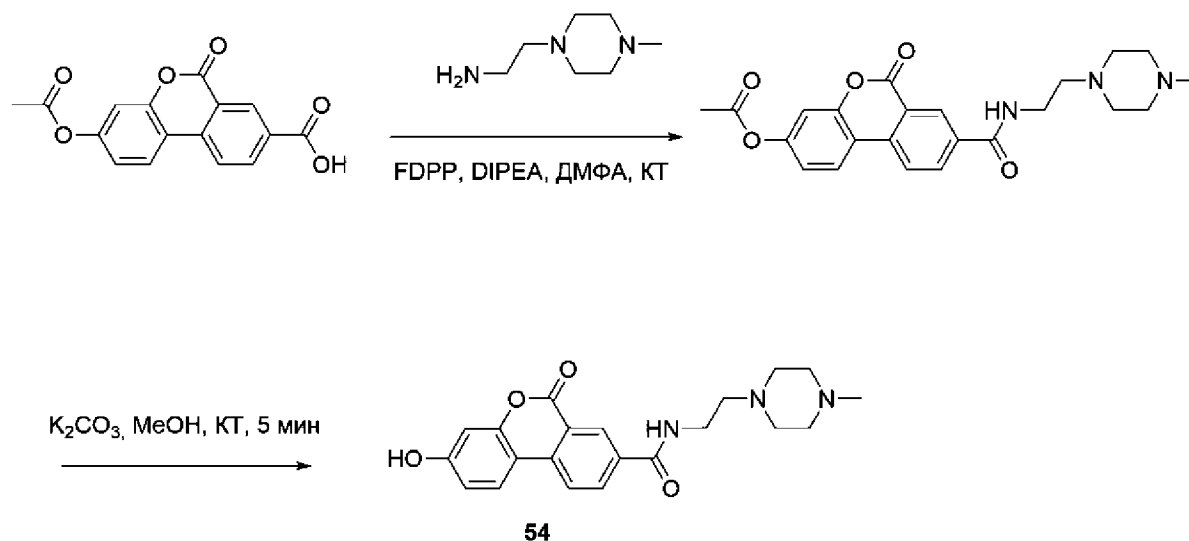
3-гидрокси-6-оксо-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксамид получали в соответствии с GP5, исходя из 6-оксо-8-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбамоил)-6Н-бензо[с]хромен-3-илацетата 19 (49 мг, 0,12 ммоль) и карбоната калия (50 мг, 0,36 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 5% до 35%) 3-гидрокси-6-оксо-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксамид



**53** (15 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,3$  (MeOH/ДХМ 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,52 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,68 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 8,29 (дд,  $J = 8,5, 1,9$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,87 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,47 (д,  $J = 21,5$  Гц, 5H), 1,65–1,19 (м, 9H).

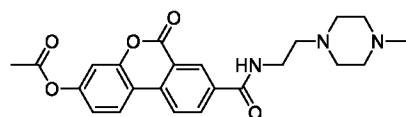
5

Синтез-гидрокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксамид (54)



10

**Стадия 1:** Синтез 8-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата

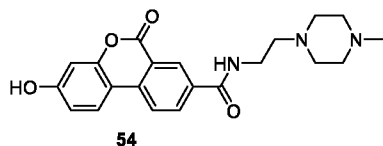


Соединение получали в соответствии с GP4, исходя из 3-ацетокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбоновой кислоты (120 мг, 0,260 ммоль), пентафторфенилдифенилфосфината (113 мг, 0,290 ммоль) и DIPEA (0,187 мл, 1,070 ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , MeOH/ДХМ от 0% до 10%) 8-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илацетата **20** (73 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,3$  элюент (MeOH/ДХМ 10 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,39 (дд,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J = 8,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,62 (к,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,73–2,58 (м, 10H), 2,37 (д,  $J = 5,2$  Гц, 6H).

20

**Стадия 2:** Синтез-гидрокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-6-оксо-6H-

бензо[с]хромен-8-карбоксамида



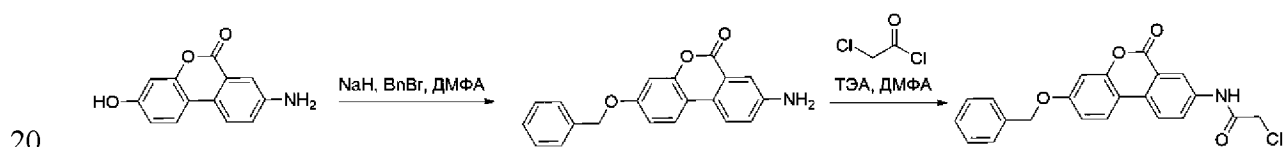
3-гидрокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксамида  
получали в соответствии с GP5, исходя из 8-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-  
5 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3-илацетата **20** (60 мг, 0,14 ммоль) и калия карбоната (39 мг, 0,28  
ммоль), с получением после очистки с помощью ЖХСД (RP-C18, MeOH/вода от 0% до 95%)  
3-гидрокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксамида  
(27 мг, 51%).

$R_f = 0,1$  элюент (MeOH/ДХМ 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,75 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H),  
10 8,68 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 8,29 (дд,  $J = 8,5, 1,9$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,9$   
Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,88 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,47–3,40 (м, 2H),  
2,48–2,30 (м, 10H), 2,20 (с, 3H).

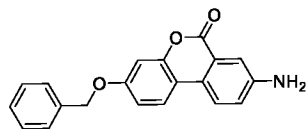
Л) Аналоги сложнэфирной группы «А» с обратным амидным замещением

15 Синтез обратных амидов был основан на обычном промежуточном продукте, описанном  
ниже.

Синтез N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамида



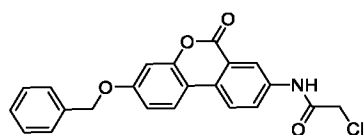
**Стадия 1:** Синтез 8-амино-3-(бензилокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



8-амино-3-гидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он **15** (864 мг, 3,80 ммоль) растворяли в ДМФА  
25 (13 мл), затем охлаждали до 0°C. Затем одной порцией добавляли NaH (152 мг, 3,80 ммоль).  
При перемешивании в течение 15 мин по каплям добавляли бензилхлорид (0,44 мл, 3,80  
ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и продолжали  
перемешивание в течение ночи. После реакцию гасили полунасыщенным раствором  
NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои

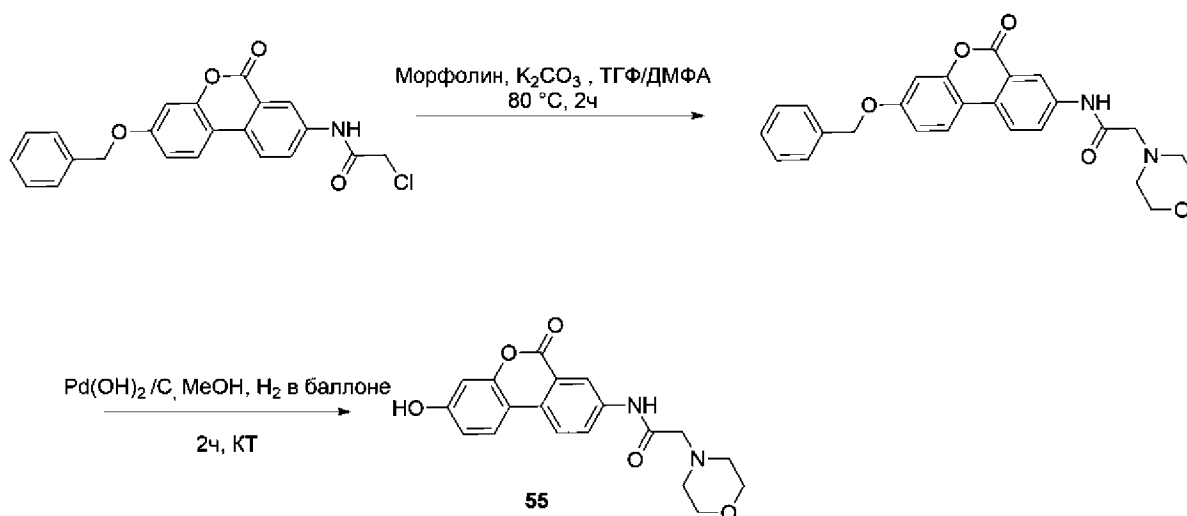
сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , этилацетат/гексан 0–50%), получая 8-амино-3-(бензилокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (738 мг, 61%) в виде твердого вещества цвета охры.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,02 (дд,  $J = 17,2, 8,7$  Гц, 2H), 7,51–7,34 (м, 6H), 7,14 (дд,  $J = 8,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,06–6,95 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 5,19 (с, 2H).

**Стадия 2:** Синтез N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамида



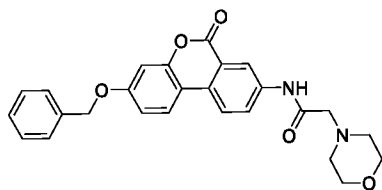
8-амино-3-(бензилокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (738 мг, 2,33 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (16 мл), содержащему ТЭА (0,324 мл, 2,56 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли хлорацетилхлорид (0,205 мл, 2,33 ммоль), поддерживая температуру от 0 до 5°C. Затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4–6 часов. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем раствор добавляли к измельченному льду, 15 отделившиеся осадки фильтровали и сушили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из метанола с получением N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамида (833 мг, 91%) в виде слегка желтоватого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,72 (с, 1H), 8,52 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,48–7,35 (м, 5H), 7,10–7,06 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,32 (с, 2H).

Синтез N-(3-(гидрокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-морфолиноацетамида (55)



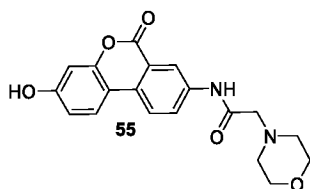
**Стадия 1:** Синтез N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-

морфолиноацетамида



5 N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамид (60 мг, 0,15 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл) и добавляли карбонат калия (42 мг, 0,30 ммоль) одной порцией. Добавляли по каплям минимальное количество ДМФА (2-3 мл) для растворения  
10 суспензии. Затем с помощью шприца добавляли морфолин (0,014 мл, 0,17 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный  
15 продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH в ДХМ 0-10%), получая N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-морфолиноацетамид (46 мг, 0,10 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,17 (с, 1H), 8,60 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,50–7,35 (м, 5H), 7,11–7,06 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,66 (т, J = 4,7 Гц, 4H), 3,19 (с, 2H), 2,55–2,52 (м, 4H).

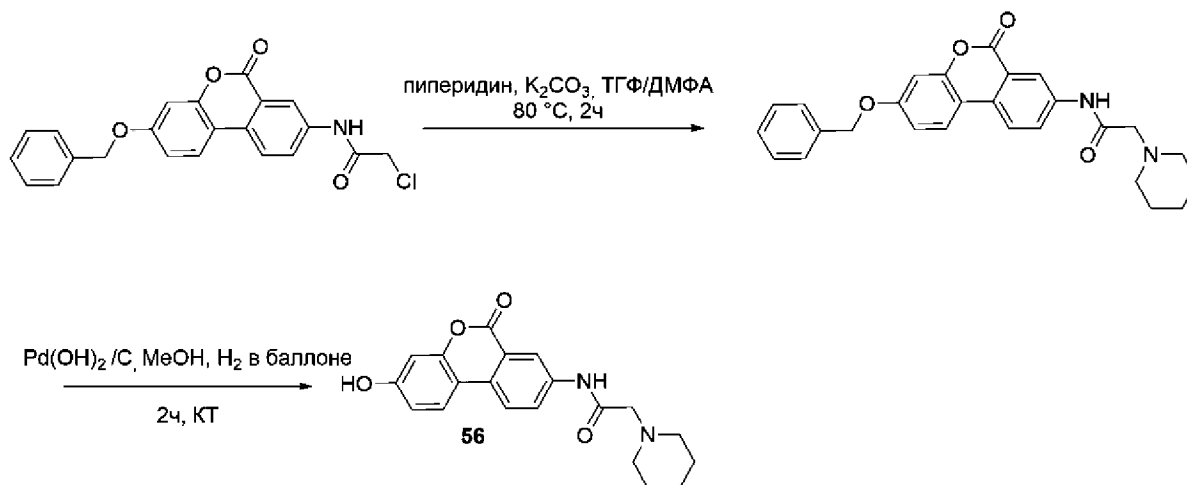
**Стадия 2:** Синтез N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-морфолиноацетамида



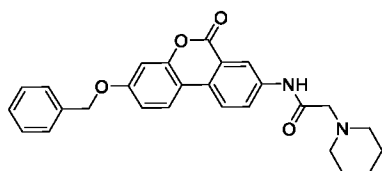
20 Раствор N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-морфолиноацетамида (40 мг, 0,090 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (7 мг, 0,009 ммоль) в MeOH (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали в вакууме с получением N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-морфолиноацетамида (25 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,26 (с, 1H), 10,14 (с, 1H),  
25 8,57 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,65 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,18 (с, 2H). (чистый, но 4 алифатических протона затенены растворителем)

Синтез N-(3-(гидрокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида

**(56)**



**Стадия 1:** Синтез N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида



5

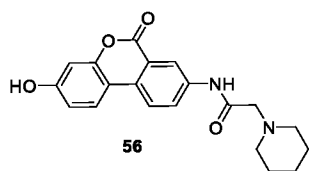
N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамид (200 мг, 0,510 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл) и добавляли карбонат калия (140 мг, 1,02 ммоль) одной порцией. Добавляли минимальное количество ДМФА (5-6 мл) для растворения суспензии. Затем с помощью шприца по каплям добавляли пиперидин (0,055 мл, 0,56 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°С в течение 2 часов. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ 0-10%) с получением N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (154 мг, 0,51 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,10 (с, 1H), 8,61 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J = 8,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,53–7,37 (м, 5H), 7,13–7,05 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,47 (д,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 1,58 (п,  $J = 5,6$  Гц, 4H), 1,41 (к,  $J = 6,0$  Гц, 2H).

10

15

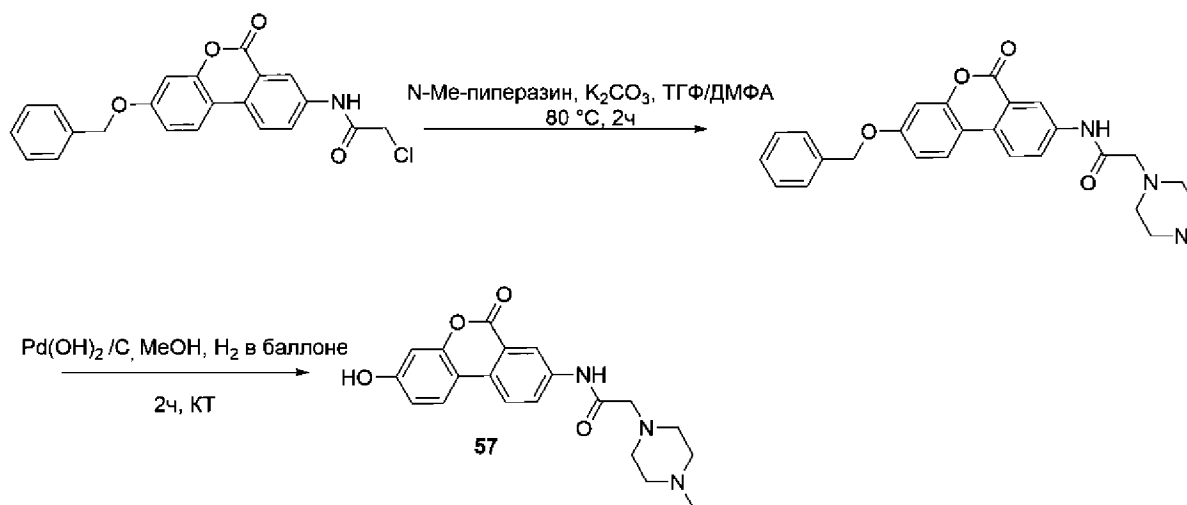
20

**Стадия 2:** Синтез N-(3-гидрокси-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида

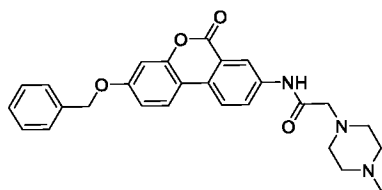


Раствор N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (154 мг, 0,350 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (34 мг, 0,035 ммоль) в MeOH (3 мл) и ДХМ (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали в вакууме с получением N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (95 мг, 77%) в виде твердого вещества темно-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,07 (с, 1H), 8,58 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 2H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,12 (с, 2H), 2,47 (д, J = 5,6 Гц, 4H), 1,59 (к, J = 5,6 Гц, 4H), 1,41 (к, J = 6,2 Гц, 2H). МС (ЭИР+): m/z = 353

Синтез N-(3-(гидрокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (57)



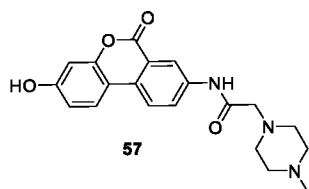
**Стадия 1:** Синтез N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида



N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-хлорацетамид (200 мг, 0,510 ммоль)

суспендировали в ТГФ (5 мл) и добавляли карбонат калия (140 мг, 1,02 ммоль) одной порцией. Добавляли минимальное количество ДМФА (5-6 мл) для растворения суспензии. Затем с помощью шприца по каплям добавляли 1-метилпиперазин (0,062 мл, 0,56 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. После полного израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ 0-20%) с получением N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (148 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 8,59 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,55–7,30 (м, 5H), 7,14–7,03 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,68-2,66 (м, 8H), 2,39 (с, 3H).

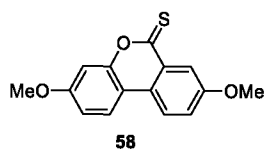
**Стадия 2:** Синтез N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида



Раствор N-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (148 мг, 0,320 ммоль) Pd(OH)<sub>2</sub>/C (40 мг, 0,032 ммоль) в MeOH (3 мл) и ДХМ (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали в вакууме с получением N-(3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (69 мг, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ЭИР+): m/z = 368.

К) Аналоги тиоэфирной группы «А»

Синтез 3,8-диметокси-6H-бензо[с]хромен-6-тиона (58)

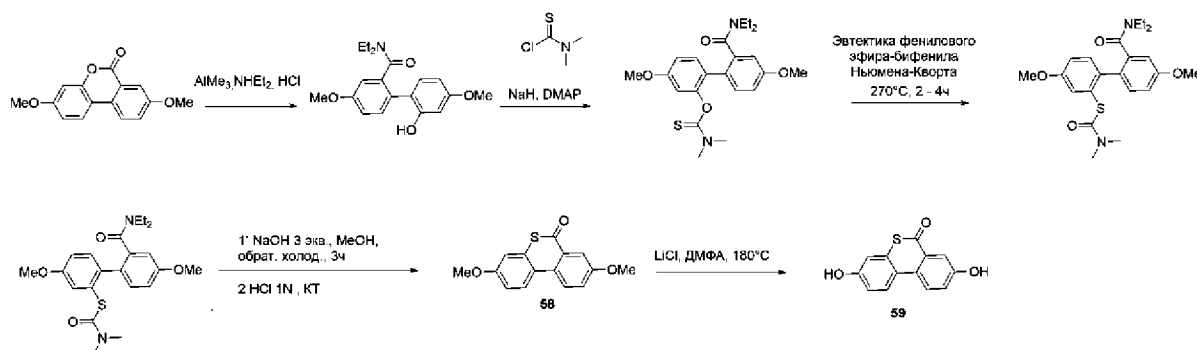


Смесь 3,8-диметокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (ранее описанного выше) (140 мг, 0,154 ммоль) и реактива Лавессона (552 мг, 1,34 ммоль) кипятили с обратным холодильником в

толуоле в течение ночи. За реакцией следили с помощью ТСХ, которая показала, что реакция не завершена, поэтому добавляли реактив Лавессона (884 мг, 2,19 ммоль) и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 25%) с получением 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]хромен-6-тиона (110 мг, 74%) в виде твердого вещества желтого цвета. R<sub>f</sub> = 0,4 (EtOAc/гексан 20%), желтое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,9, 6,7 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,99–6,95 (дд, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

10

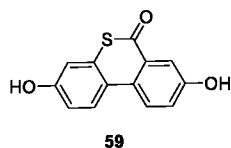
### Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромен-6-она (59)



58 получали за 4 стадии из 17 в соответствии с процедурой, описанной в Org. Lett., Vol. 7, No. 3, 2005, 411-414. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Аналитические данные полностью совпали с ранее опубликованными в литературе.

15

### Стадия 5: Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромен-6-она

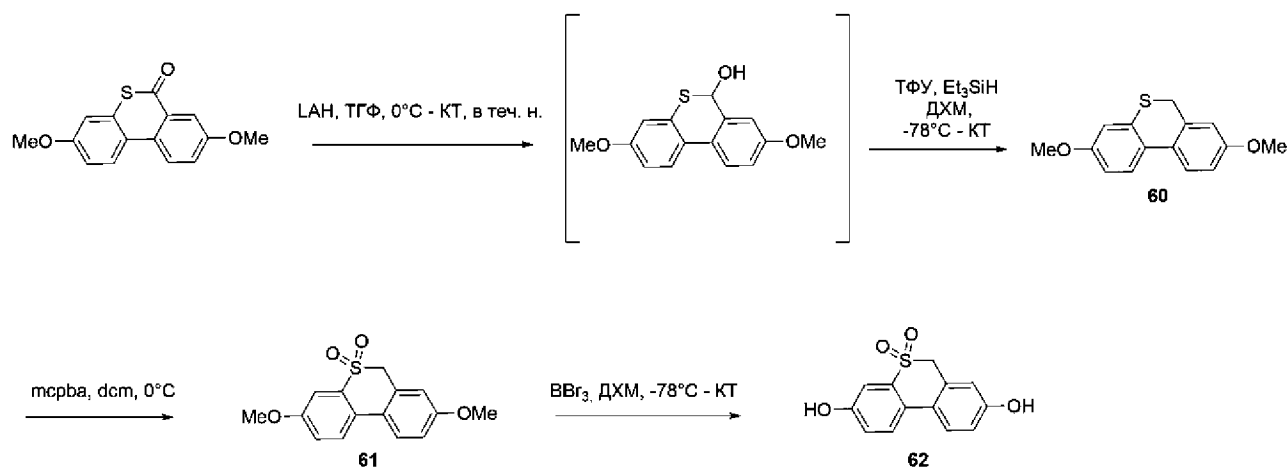


В герметичной пробирке смесь хлорида лития (65 мг, 1,5 ммоль) и 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромен-6-она (70 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) нагревали при 130°C в течение 2 дней. Растворитель выпаривали в вакууме, неочищенный продукт помещали на силикагель и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, метанол/дихлорметан от 0% до 10%) с получением 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромен-6-она (28 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,19 (с, 2H), 8,32 (дд, J = 15,6, 9,1 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 2,5 Гц, 1H).

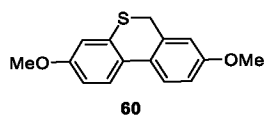
25



### Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромена 5,5-диоксида (62)



### Стадия 1: Синтез 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена (60)



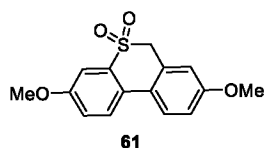
5 ЛАН (35 мг, 0,91 ммоль) добавляли к раствору 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромен-6-она (250 мг, 0,910 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Обработка: добавляли 10 мл Et<sub>2</sub>O, затем 0,05 мл MeOH, 0,025 мл 1 н NaOH, затем 3 капли воды и продолжали перемешивание в течение 15 минут. Добавляли

10 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали до -78°C, по каплям добавляли TFA (0,354 мл, 4,59 ммоль) и перемешивали 60 минут при -78°C, затем добавляли EtSi<sub>3</sub>H (0,290 мл, 1,84 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором

15 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 230 мг неочищенного материала, который растирали в Et<sub>2</sub>O с получением 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена (160 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H),

20 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 2H).

### Стадия 2: Синтез 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромен 5,5-диоксида (61)

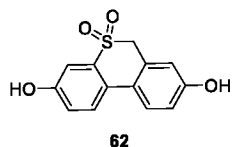


*m*-CPBA (150 мг, 0,62 ммоль) добавляли к раствору 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена

(80 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C и смеси давали нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 1М раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Водную фазу экстрагировали EtOAc, а органическую фазу дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия.

5 Органическую фазу концентрировали в вакууме и фильтровали через слой целита с использованием EtOAc, затем концентрировали с получением 5,5-диоксида 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена (66 мг, 73%) в виде желтоватого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (дд, J = 8,7, 4,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 10 3H).

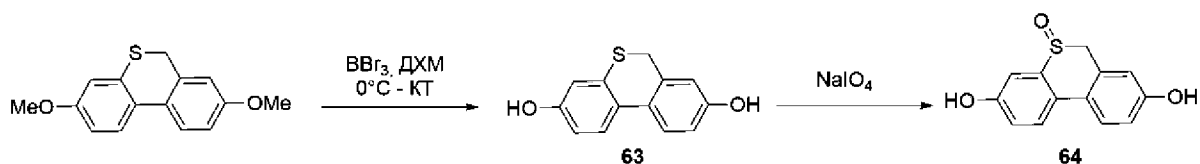
### Стадия 3: Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромена 5,5-диоксида (**62**)



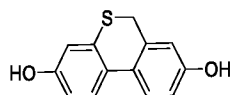
ВВr<sub>3</sub> (0,76 мл, 0,76 ммоль) добавляли к раствору 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена 5,5-диоксида (55 мг, 0,19 ммоль) в 2 мл ДХМ при -70°C и смесь оставляли нагреваться до 15 комнатной температуры в течение ночи. ТСХ показала 2 пятна. К смеси добавляли метанол при 0°C, концентрировали в вакууме и загружали на диоксид кремния, затем очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 8%) с получением 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромен-5,5-диоксида (23 мг, 46%) в виде желтоватого твердого вещества. <sup>1</sup>H 20 ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,29 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H).

### Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромена 5-оксида (**64**)

25



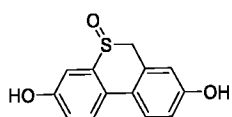
### Стадия 1: Синтез 6Н-бензо[с]тиохромен-3,8-диола (**63**)



ВВг<sub>3</sub> (0,81 мл, 0,81 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 3,8-диметокси-6Н-бензо[с]тиохромена (70 мг, 0,27 ммоль) в 4 мл ДХМ и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в метанол при 0°C и перемешивали в течение 10 минут, после чего растворитель выпаривали в вакууме.

- 5 Неочищенный продукт фильтровали через слой кремнезема с получением 6Н-бензо[с]тиохромен-3,8-диола (40 мг, 64%) в виде серого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,75 (EtOAc/гексан 50/50). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,75–6,64 (м, 4H), 5,76 (с, 1H), 3,78 (с, 2H).

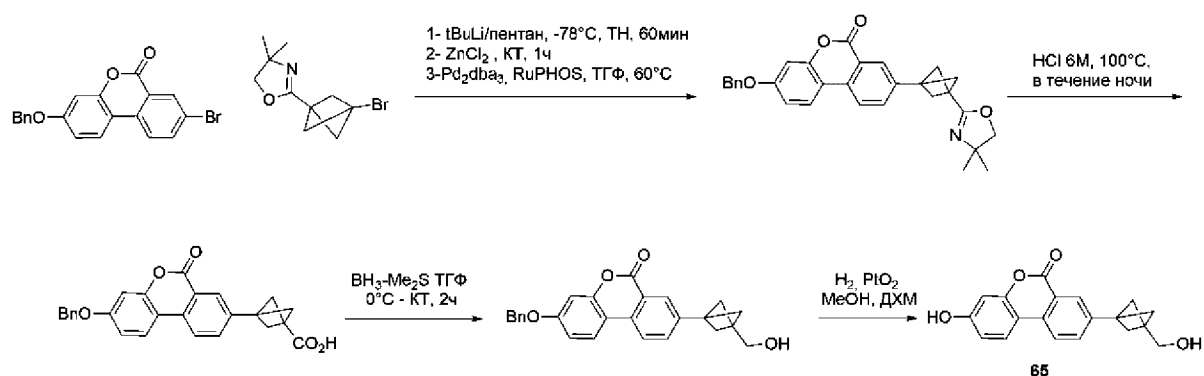
10 **Стадия 2:** Синтез 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромена 5-оксида **(64)**



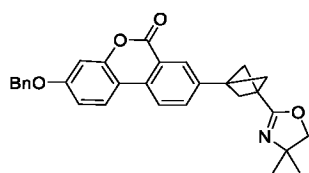
- Раствор NaIO<sub>4</sub> (26 мг, 0,12 ммоль) в 0,3 мл воды добавляли к раствору 6Н-бензо[с]тиохромен-3,8-диола (28 мг, 0,12 ммоль) в 1,5 мл MeOH при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Образовался осадок. ТСХ показывала еще исходный материал. Поэтому добавляли 0,2 экв. NaIO<sub>4</sub>, растворенного в 0,2 мл воды, и продолжали перемешивание; реакция не завершена, но остановлена. Для растворения осадка добавляли ДХМ, а неочищенный продукт наносили на кремнезем и очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 8%) с получением 3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]тиохромен-5-оксида (16 мг, 53%) в виде серого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,3 (MeOH/ ДХМ 5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,05 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 32,7, 8,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 4,21 (дд, J = 90,8, 14,2 Гц, 2H).

1) Сложноэфирная группа «А» с бициклопентановым замещением

- 25 Синтез 3-гидрокси-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (65)



**Стадия 1:** Синтез 3-(бензилокси)-8-(3-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она



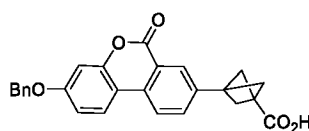
5 К охлажденному до -78°C раствору 2-(3-бромбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,4-диметил-4,5-дигидрооксазола (192 мг, 0,788 ммоль) в безводном 2,7 мл осторожно по каплям добавляли *трет*-бутиллитий (1,7 M в пентане, 0,95 мл, 1,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин. По каплям добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> [0,5 M в ТГФ] (1,78 мл, 0,89 ммоль). Реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры в течение 60 мин. Полученный раствор цинката медленно добавляли по каплям к смеси 3-(бензилокси)-8-бром-6H-бензо[с]хромен-6-она (200 мг, 0,525 ммоль), RuPhos (49 мг, 0,105 ммоль) и трис(дибезилиденацетон)дипалладия (48 мг, 0,052 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрывали и нагревали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток абсорбировали на SiO<sub>2</sub>. Очистка остатка с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 20%) с получением 3-(бензилокси)-8-(3-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (90 мг, 0,19 ммоль, 37%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,45–7,35 (м, 5H), 6,99 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 2,40 (с, 6H), 1,31 (с, 6H).

10

15

20

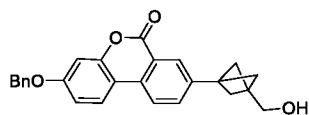
**Стадия 2:** Синтез 3-(3-(бензилокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



25

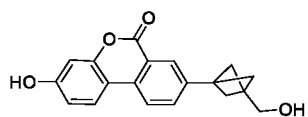
Суспензию 3-(бензилокси)-8-(3-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (110 мг, 0,236 ммоль) в 6М HCl нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и промывали водой и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FC-элюента MeOH/ДХМ от 0% до 8% с получением 3-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (70 мг, 72%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХ-МС без массы ТСХ/МС 413. R<sub>f</sub> = 0,5 (10% MeOH/ДХМ). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,45 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 13,3, 8,6 Гц, 2H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,53–7,32 (м, 5H), 7,13–7,06 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 2,33 (с, 6H).

**Стадия 3:** Синтез 3-(бензилокси)-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



Комплекс борандиметилсульфида (0,22 мл, 0,44 ммоль, 2 М в ТГФ, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(3-(бензилокси)-6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-8-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (60 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C в 2 мл ТГФ и перемешивание продолжали в течение 2 часов от 0°C до комнатной температуры. Добавляли MeOH, неочищенный продукт наносили на диоксид кремния и очищали с помощью элюента FC MeOH/ДХМ от 0% до 5% с получением 3-(бензилокси)-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (47 мг, 0,12 ммоль, 81%) в виде твердого вещества бежевого цвета. R<sub>f</sub> = 0,6 (MeOH/ДХМ 5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,6, 3,3 Гц, 2H), 7,65 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (дтдд, J = 14,5, 8,7, 6,9, 1,8 Гц, 5H), 6,99 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,07 (с, 6H).

**Стадия 4:** Синтез 3-гидрокси-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она



3-(бензилокси)-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (45 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 3 мл MeOH и 1 мл ДХМ. Добавляли PtO<sub>2</sub> (6,4 мг, 0,023

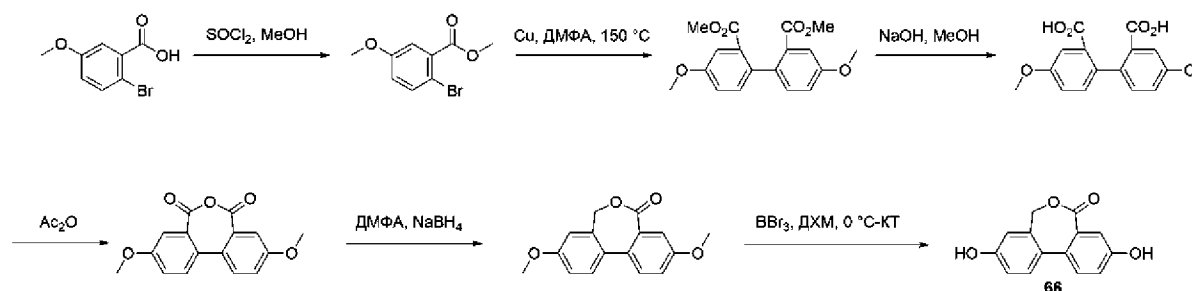
ммоль) и смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FC MeOH/ДХМ от 0% до 10% с получением 3-гидрокси-8-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (1,5 мг, 0,069 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества.  $R_f = 0,3$  (EtOAc/гексан 50 %);  $R_f = 0,5$  (MeOH/ДХМ 10 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,31 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,74 (дд,  $J = 8,2, 1,9$  Гц, 1H), 6,84 (дд,  $J = 8,7, 2,4$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,58 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,48 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 1,96 (с, 6H).

## 10 2. Синтез 7-членных аналогов Уролитина А

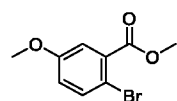
А) Аналоги лактонов и сложных эфиров группы «А»

### Синтез 3,9-дигидроксибензо[с,е]оксепин-5(7H)-она (66)

15

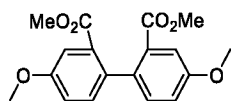


**Стадия 1:** Синтез 2-бром-5-метоксибензоата



20 2-бром-5-метоксибензойную кислоту (11,6 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в MeOH (250 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C на бане со льдом. Перемешивание при 0°C продолжали в течение 10 мин, а затем через капельную воронку по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (17,8 г, 150 ммоль, 3,00 экв.). Реакции давали нагреться до комнатной температуры и как только исходный материал больше не наблюдался (перемешивание в течение ночи), все летучие вещества выпаривали, а неочищенный остаток переносили в диэтиловый эфир и фильтровали через диоксид кремния. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением чистого метил-2-бром-5-метоксибензоата (12,3 г, 49,9 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при хранении. ЯМР соответствует предшествующей литературе.

**Стадия 2:** Синтез диметил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоксилата

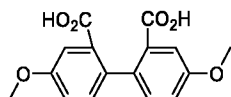


5

2-бром-5-метоксибензоат (12,3 г, 50 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДМФА (60 мл) и добавляли к раствору медный порошок (12,7 г, 200 ммоль, 4,00 экв.) одной порцией. Затем реакционную смесь нагревали до 150°C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли большим количеством воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через диоксид кремния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 330 г, EtOAc в гексане 0-30%), получая диметил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоксилат (7,5 г, 23 ммоль, 91%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (д, J = 2,7, Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,63 (с, 6H).

15

**Стадия 3:** Синтез 4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновой кислоты

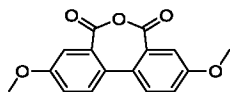


20

диметил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоксилат (7,5 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (90 мл) и 2 М водн. раствор NaOH (57 мл, 110 ммоль, 5,0 экв.) добавляли по каплям через капельную воронку. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение выходных, прежде чем ей дали охладиться до комнатной температуры, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся органический слой слегка разбавляли водой и промывали ДХМ для удаления всех органических примесей. Слои разделяли, водный слой переносили в коническую колбу и при перемешивании подкисляли до pH 1 2М KHSO<sub>4</sub>. Перемешивание продолжали в течение 30 мин, и образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и сушили в высоком вакууме с получением 4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновой кислоты (6,64 г, 22,0 ммоль, 97%) в виде сыпучего белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,43 (с, 2H), 7,33 (д, J = 2,6 Гц, 2H), 7,14–7,01 (м, 4H), 3,82 (с, 6H).

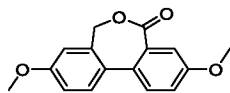
30

**Стадия 4:** Синтез 3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5,7-диона



4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновую кислоту (2,60 г, 10,1 ммоль, 1,0 экв.)  
5 суспендировали в  $As_2O$  (50 мл) и суспензию перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС, и после перемешивания в течение ночи исходный материал полностью исчезал. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали диэтиловым эфиром для облегчения сушки. Осадок на фильтре сушили в высоком вакууме с получением 3,9-диметилдибензо[с,е]оксепин-5,7-диона (2,87 г, 10,1 ммоль, 99%). ЯМР  
10 совпадал с тем, о котором сообщалось в литературе.

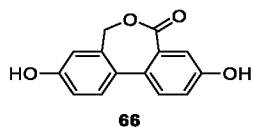
**Стадия 5:** Синтез 3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-она



3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5,7-дион (150 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали  
15 в ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0°C, после чего медленно добавляли боргидрид натрия (20 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.). Через два часа реакционную смесь выливали в водн. HCl (6M, 5 мл), который затем разбавляли водой (10 мл) и перемешивали в течение ночи. Продукт осаждали в течение ночи и фильтровали перед тем, как растворить в ДХМ (25 мл) и промыть водой (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали,  
20 концентрировали в вакууме, фильтровали через основной оксид алюминия с ДХМ и сушили, получая 3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (85 мг, 0,31 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,52 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50–7,44 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 28,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

25

**Стадия 5:** Синтез 3,9-дигидроксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-она

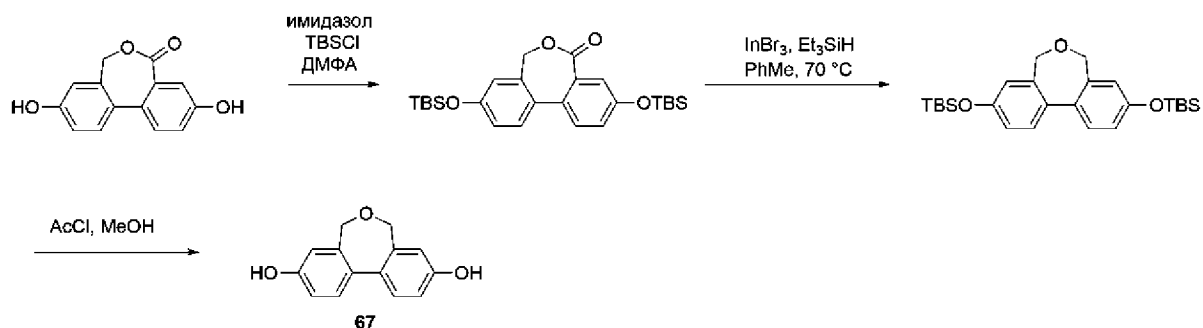


3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (75 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ  
(6 мл) и охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5  
30 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли  $VBz_3$  (0,83 мл, 1M в ДХМ, 0,83 ммоль, 3,00 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали

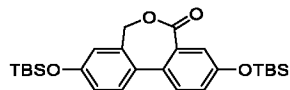


ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, MeOH в ДХМ, 0-5%) 3,9-дигидроксибензо[с,е]оксепин-5(7H)-она (19 мг, 0,8 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 19,5 Гц, 2H).

10 Синтез 5,7-дигидродибензо[с,е]оксепин-3,9-диола (67)



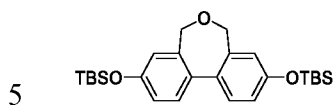
**Стадия 1:** Синтез 3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)дibenzo[с,е]оксепин-5(7H)-она



15 TBSCl (174 мг, 1,15 ммоль, 2,2 экв.) растворяли в ДХМ (9 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C на бане со льдом и перемешивали в течение 5 минут. Затем порциями медленно добавляли имидазол (89 мг, 1,3 ммоль, 2,5 экв.) и после завершения добавления продолжали перемешивание в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 3,9-дигидроксибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (127 мг, 0,520 ммоль, 1,0 экв.), которая становилась гетерогенной при добавлении субстрата. Поэтому для гомогенизации смеси добавляли ДМФА (1 мл). Перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение ночи, после чего ДХМ удаляли на роторном испарителе, а оставшийся раствор ДМФА гасили большим количеством воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который затем очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc в гексане 0-20%) с получением 3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)дibenzo[с,е]оксепин-5(7H)-она (199 мг, 0,42 ммоль, 82%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 – 7,38 (м, 3H), 7,10 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,6 Гц, 1H),

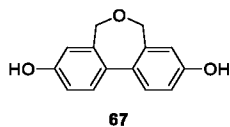
4,88 (д, 2H), 1,01 (д, J = 1,9 Гц, 18H), 0,25 (д, J = 8,8 Гц, 12H).

**Стадия 2:** Синтез 3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5,7-дигидродибензо[с,е]оксепина



3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)дibenzo[с,е]оксепин-5(7H)-он (200 мг, 0,430 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в толуоле (5 мл) и добавляли Et<sub>3</sub>SiH (0,27 мл, 1,7 ммоль, 4,0 экв.) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до 70°C на предварительно нагретой масляной бане. После перемешивания в течение 5 минут при 70°C одной порцией  
10 добавляли InBr<sub>3</sub> (15 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.). Можно было наблюдать быстрое изменение цвета на оранжевый, а также выделение газа, и перемешивание продолжали в течение 1 часа, и ТСХ больше не показывала исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и осадок промывали ДХМ. Фильтрат наносили на силикагель, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 25 г, ДХМ в гекс. 0-10%),  
15 получая 3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5,7-дигидродибензо[с,е]оксепин (194 мг, 0,430 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 4,31 (с, 4H), 1,01 (с, 18H), 0,24 (с, 12H).

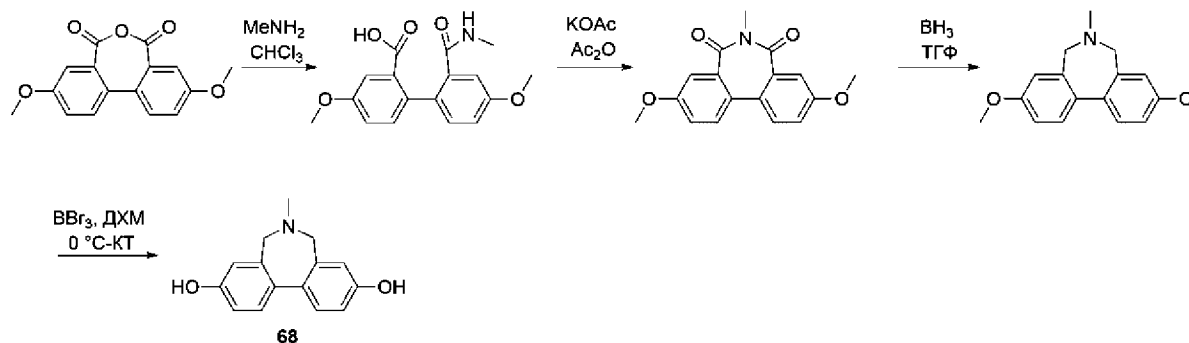
20 **Стадия 3:** Синтез 5,7-дигидродибензо[с,е]оксепин-3,9-диола



3,9-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5,7-дигидродибензо[с,е]оксепин (194 мг, 0,430 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (12 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C и через шприц добавляли по каплям AcCl (167 мг, 2,12 ммоль, 5,0 экв.). После завершения  
25 добавления реакционной смеси давали дойти до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение выходных. Реакцию гасили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл), объединенные органические слои промывали NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через диоксид кремния с промывками диэтиловым эфиром, а затем концентрировали с получением чистого 5,7-  
30 дигидродибензо[с,е]оксепин-3,9-диола (71 мг, 0,31 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,55 (с, 2H), 7,30 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,87 (дд, J = 8,2, 2,6 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 4,13 (с, 4H).

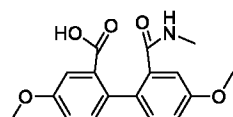
## В) Аналоги аминовой группы «А»

### Синтез 6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола (**68**)



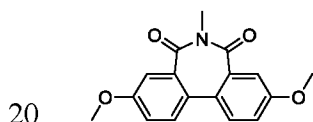
5

**Стадия 1:** Синтез 4,4'-диметокси-2'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты



3,9-диметоксидibenzo[с,е]оксепин-5,7-дион (569 мг, 2,00 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) и к полученному раствору добавляли 2М раствор MeNH<sub>2</sub> (1,20 мл, 2,40 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией. При добавлении MeNH<sub>2</sub> образовывался осадок, и с помощью ЖХ-МС можно было наблюдать полное исчезновение исходного вещества. Осадок фильтровали через стеклянную фритту (Рог.4) и остаток на фильтре сушили в вакууме с получением чистой 4,4'-диметокси-2'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (631 мг, 2,00 ммоль, 99%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЖХ-МС показала чистый продукт, который был перенесен на следующую стадию.

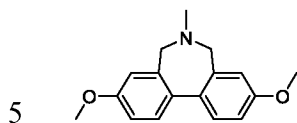
**Стадия 2:** Синтез 3,9-диметокси-6-метил-5Н-дibenzo[с,е]азепин-5,7(6Н)-диола



4,4'-диметокси-2'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (631 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.) суспендировали в Ac<sub>2</sub>O (20 мл) и добавляли KOAc (393 мг, 4,00 ммоль, 2,00 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и ЖХ-МС показала полную конверсию исходного материала, поэтому суспензию фильтровали и остаток на фильтре сушили в высоком вакууме с получением 3,9-диметокси-6-метил-5Н-дibenzo[с,е]азепин-5,7(6Н)-диола (595 мг, 2,00 ммоль, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

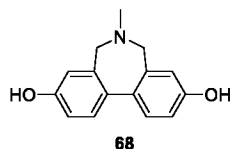
7,51 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 8,7, 2,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,54 (с, 3H).

**Стадия 3:** Синтез 3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5H-дibenzo[с,е]азепина



3,9-диметокси-6-метил-5H-дibenzo[с,е]азепин-5,7(6H)-дион (541 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ТГФ (15 мл) и при комнатной температуре.  $\text{NH}_3 \cdot \text{TGF}$  (7,28 мл, 7,28 ммоль, 1 М, 4,0 экв.) добавляли по каплям в течение 5 минут. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После реакцию гасили MeOH (200 мл) и продолжали перемешивание при 50°C в течение 30 мин. Затем летучие вещества выпаривали, а неочищенный материал очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, MeOH в EtOAc, 0-50%) с получением 3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5H-дibenzo[с,е]азепина (485 мг, 1,80 ммоль, 99%) в виде оранжево-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,97 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,37 (с, 4H), 2,48 (с, 3H).

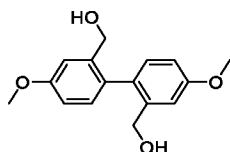
**Стадия 4:** Синтез 6-метил-6,7-дигидро-5H-дibenzo[с,е]азепин-3,9-диола



20 3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5H-дibenzo[с,е]азепин (376 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл), охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$  (6,28 мл, 1М в ДХМ, 6,28 ммоль, 4,5 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходный материал больше не наблюдался, реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, MeOH в ДХМ 0-5%) 6-метил-6,7-дигидро-5H-дibenzo[с,е]азепин-3,9-диола (190 мг, 0,790 ммоль, 56%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 – 10,62 (м, 2H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,10–6,93 (м, 4H), 3,16 (с, 4H), 2,83 (д, J = 4,6 Гц, 3H).

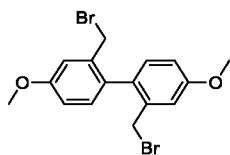
Синтез 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила в качестве обычного промежуточного соединения

**Стадия 1:** Синтез (4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-диил)диметанола



5  
LiAlH<sub>4</sub> (251 мг, 6,61 ммоль) осторожно добавляли к раствору 4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновой кислоты (ранее описанной выше) (1,00 г, 3,30 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C, затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов (реакцию контролировали с помощью ТСХ). После обработки Физером получали 850 мг (4,4'-  
10 диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-диил)диметанол (810 мг, 2,90 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 – 7,03 (м, 4H), 6,87 (дд, J = 8,3, 2,8 Гц, 2H), 4,40 – 4,28 (м, 4H), 3,86 (с, 6H), 2,20 (с, 2H).

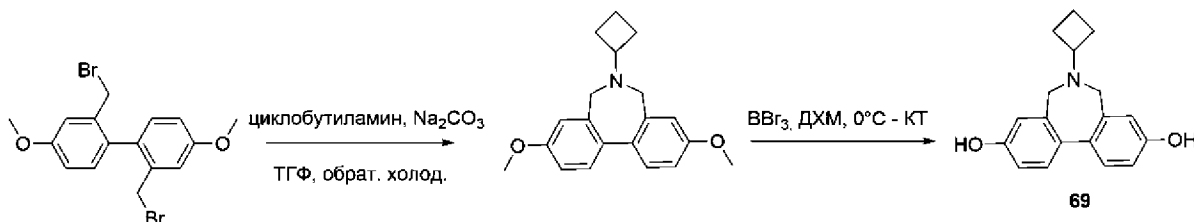
**Стадия 2:** Синтез 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила



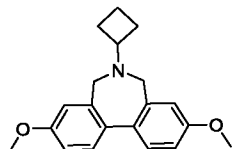
15  
К раствору (4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2,2'-диил)диметанола (0,800 г, 2,92 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (4,84 г, 14,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере аргона, порциями добавляли раствор PPh<sub>3</sub> (3,06 г, 11,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем  
20 концентрировали и очищали неочищенный продукт с помощью ЖХСД на силикагеле (EtOAc/гексан: от 0% до 10%) с получением 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (0,88 г, 2,20 ммоль, 75%) в виде бесцветного масла. R<sub>f</sub> = 0,5 (EtOAc/циклогексан 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 6,91 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 2H), 4,31 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 4,17 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H).

25

Синтез 6-циклобутил-6,7-дигидро-5H-дибензо[с,е]азепин-3,9-диола (69)

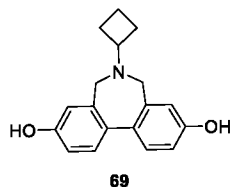


**Стадия 1:** Синтез 6-циклобутил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина



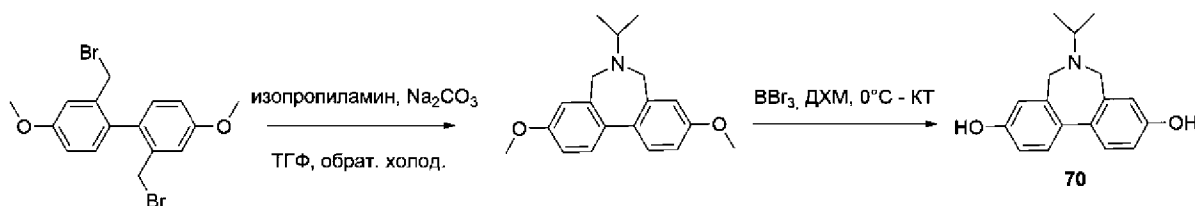
Циклобутиламин (28 мг, 0,39 ммоль) добавляли к суспензии 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (130 мг, 0,325 ммоль) и карбоната натрия (138 мг, 130 ммоль) в 2 мл ТГФ, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов в ТГФ. Реакционную смесь отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме с получением 6-циклобутил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина (100 мг, 0,323 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла.  $R_f = 0,3$  (EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,95 (дд,  $J = 8,4, 2,7$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J = 2,7$  Гц, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,28 (с, 4H), 3,12 (п,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 2,21–2,12 (м, 2H), 2,05 (д,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 1,82–1,65 (м, 2H).

**Стадия 2:** Синтез 6-циклобутил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола

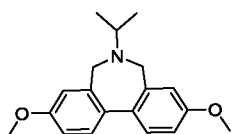


ВВг<sub>3</sub> (0,87 мл, 0,87 ммоль, 1,0 М в ДХМ) добавляли к раствору 6-циклобутил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина (90 мг, 0,29 ммоль) в 3 мл сухого ДХМ при 0°C и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли 2 мл метанола при 0°C и смесь упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (метанол/ДХМ: от 0% до 10%) с получением гидробромида 6-циклобутил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола (35 мг, 0,97 ммоль, 33%) в виде твердого вещества бежевого цвета.  $R_f = 0,3$  (MeOH/ДХМ 8 %). МС (ЭИР+):  $m/z = 282$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,72 (с, 1H), 9,85 (с, 2H), 7,37 (д,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 6,99 (дд,  $J = 5,9, 2,8$  Гц, 4H), 3,89 (с, 2H), 3,74 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,37 – 2,21 (м, 4H), 1,75 (дт,  $J = 28,5, 10,0$  Гц, 2H).

**25 Синтез 6-изопропил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола (70)**



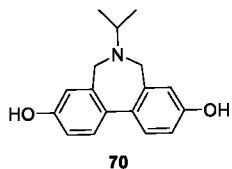
**Стадия 1:** Синтез 6-изопропил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина



Изопропиламин (27 мг, 0,45 ммоль) добавляли к суспензии 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (150 мг, 0,375 ммоль) и карбоната натрия (159 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (2 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов в ТГФ.

- 5 Реакционную смесь отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме с получением 6-изопропил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина (110 мг, 0,323 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44–7,33 (м, 2Н), 6,99 (д, J = 7,3 Гц, 4Н), 3,87 (с, 6Н), 3,65 (с, 4Н), 3,14–3,00 (м, 1Н), 1,38 (д, J = 6,4 Гц, 6Н).

10 **Стадия 2:** Синтез 6-изопропил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола

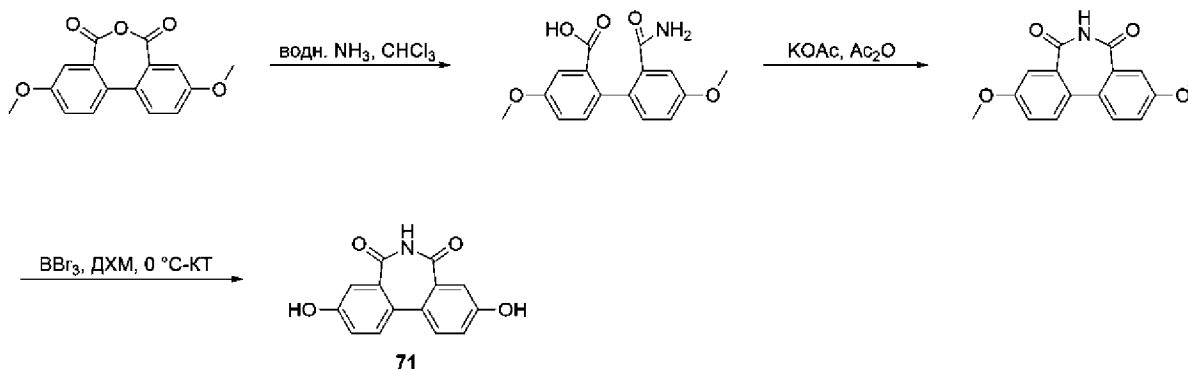


ВВr<sub>3</sub> (1,87 мл, 1,87 ммоль, 1,0 М в ДХМ) добавляли к раствору 6-изопропил-3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепина (111 мг, 0,370 ммоль) в 3 мл сухого ДХМ при 0°C и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли 2 мл метанола при 0°C и смесь

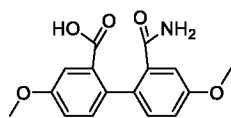
- 15 упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (метанол/ДХМ: от 0% до 10%) с получением 6-6-изопропил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-3,9-диола (35 мг, 0,97 ммоль, 35%) в виде твердого вещества бежевого цвета. R<sub>f</sub> = 0,3 (MeOH/ДХМ 8 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (с, 1Н), 9,84 (с, 2Н), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,05 (д, J = 2,6 Гц, 2Н), 6,99 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 2Н), 3,92 (с, J = 4,3
- 20 Гц, 4Н), 3,63–3,51 (м, 1Н), 1,40 (д, J = 6,5 Гц, 6Н).

С) Аналоги имидной группы «А»

Синтез 3,9-дигидрокси-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5,7(6Н)-диона (71)

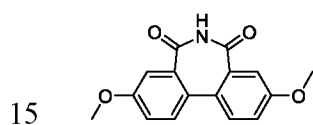


**Стадия 1:** Синтез 2'-карбамоил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты



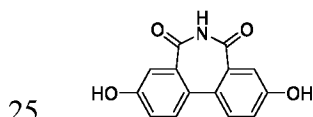
3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5,7-дион (100 мг, 0,350 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали  
5 в 25% водн. растворе NH<sub>3</sub> (0,70 мл, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) в течение 30 минут, пока полное  
исчезновение исходного материала не было подтверждено с помощью ЖХ-МС (слишком  
полярная, чтобы ее можно было контролировать с помощью ТСХ). Реакционную смесь  
фильтровали через стеклянную фритту (Por.4) и остаток на фильтре сушили в вакууме с  
10 получением чистой 2'-карбамоил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты  
(106 мг, 0,350 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС показала чистый  
продукт после фильтрации, и продукт использовали без дополнительной очистки на  
следующей стадии.

**Стадия 2:** Синтез 3,9-диметокси-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5,7(6Н)-диона



15 2'-карбамоил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (106 мг, 0,350 ммоль,  
1,0 экв.) суспендировали в As<sub>2</sub>O (4 мл) и добавляли KOAc (69 мг, 0,70 ммоль, 2,0 экв.) одной  
порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи  
перед фильтрованием через маленькую стеклянную фритту (пор. 4). Осадок сушили в  
20 вакууме с получением 3,9-диметокси-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5,7(6Н)-диона (65 мг, 0,23  
ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,69 (с, 1H),  
7,71 (дд, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H), 7,40–7,36 (м, 2H), 7,31 (дт, J = 8,8, 2,4 Гц, 2H), 3,86 (с, 6H).

**Стадия 3:** Синтез 3,9-дигидрокси-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5,7(6Н)-диона



25 3,9-диметокси-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5,7(6Н)-дион (100 мг, 0,350 ммоль, 1,0 экв.)  
растворяли в ДХМ (2 мл) и охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали  
перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли VBr<sub>3</sub>  
(1,41 мл, 1М в ДХМ, 1,41 ммоль, 4,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли  
30 на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда  
исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в

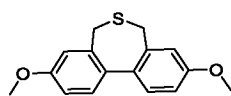


холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%) 3,9-дигидрокси-5Н-дибензо[с,е]азепин-5,7(6Н)-диона (56 мг, 0,22 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (с, 2Н), 7,13 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,93 (с, 1Н), 6,90 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1Н), 6,87–6,84 (м, 2Н), 6,77 (дд, J = 8,2, 2,6 Гц, 1Н).

Д) Аналоги тиозфирной и сульфоновой группы «А»

Синтез 5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-3,9-диола (72)

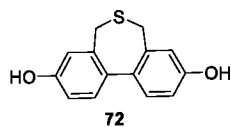
10 **Стадия 1:** Синтез 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепина



Смесь 2,2'-бис(бромметил)-4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (процедура описана выше) (220 мг, 0,55 ммоль) и сульфидгидрата натрия (69 мг, 0,71 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали при 100°C в течение 20 минут. После охлаждения смесь выливали в воду (10 мл), осадок отфильтровывали и промывали водой (2×3 мл). Осадок помещали в СНCl<sub>3</sub> (15 мл), раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали в вакууме с получением 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепина (140 мг, 0,510 ммоль, 93%) в виде желтоватого твердого вещества.

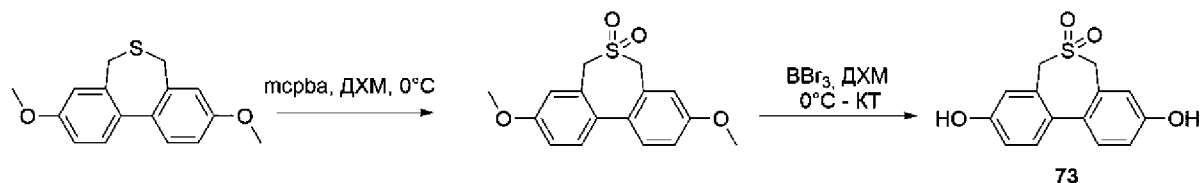
15 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,91 (дд, J = 8,3, 2,7 Гц, 2Н), 6,87 (д, J = 2,6 Гц, 2Н), 3,86 (с, 6Н), 3,56 (д, J = 12,7 Гц, 2Н), 3,27 (с, 2Н).

**Стадия 2:** Синтез 5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-3,9-диола

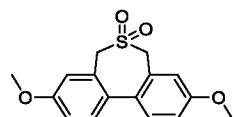


25 Раствор ВВг<sub>3</sub> (0,59 мл, 0,59 ммоль, 1 М в ДХМ) добавляли при -78°C к раствору 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепина (54 мг, 0,20 ммоль) в 2 мл ДХМ и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли метанол (5 мл) при 0°C и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, MeOH/ДХМ от 0% до 8%) с получением 5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-3,9-диола (18 мг, 0,074 ммоль, 37%) в виде твердого вещества бежевого цвета. R<sub>f</sub> = 0,3 (MeOH/ДХМ 5 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,46 (с, 2Н), 7,09–6,91 (м, 2Н), 6,78–6,67 (м, 4Н), 3,28 (с, 4Н).

### Синтез 3,9-дигидрокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксида (73)



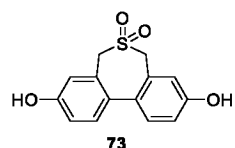
#### **Стадия 1:** Синтез 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксида



- 5 МСРВА (170 мг, 0,690 ммоль) добавляли к 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепину (90 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1М раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь дважды экстрагировали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над
- 10 сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/циклогексан, от 0% до 30%), получая 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксид (90 мг, 0,30 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,6 Гц, 2H), 4,07–3,93 (к, 4H), 3,88 (с, 6H).

15

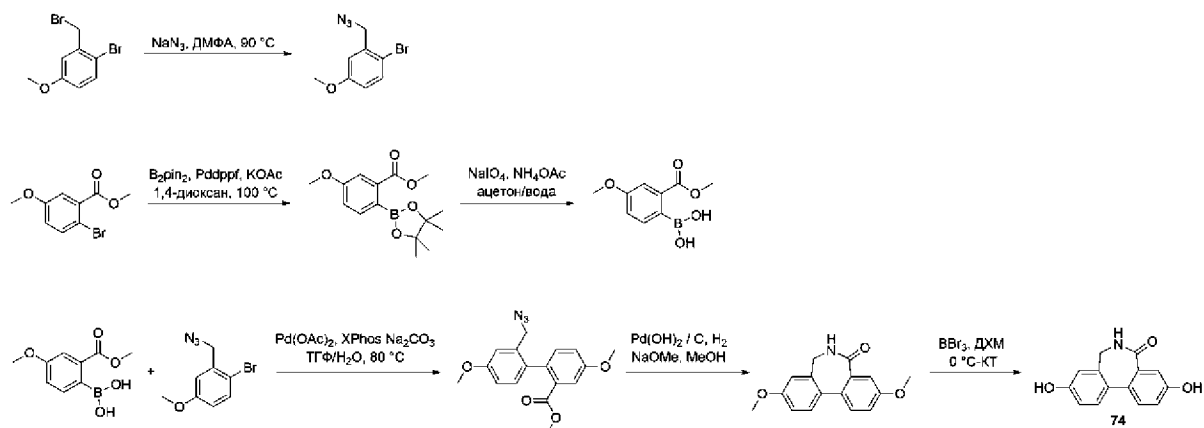
#### **Стадия 2:** Синтез 3,9-дигидрокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксида



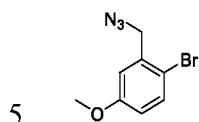
- Раствор BBr<sub>3</sub> (1,0 мл, 1,0 ммоль, 1М в ДХМ, 3,5 экв.) добавляли при 0°C к раствору 3,9-диметокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксида (90 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ
- 20 (2 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли метанол (5 мл) при 0°C и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (EtOAc/гекс. от 0% до 70%) с получением 3,9-дигидрокси-5,7-дигидродибензо[с,е]тиепин-6,6-диоксида (46 мг, 0,17 ммоль, 56%) в виде твердого вещества бежевого цвета. R<sub>f</sub> = 0,3 (MeOH/ДХМ 5 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO)
- 25 δ 9,76 (с, 2H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94–6,83 (м, 4H), 4,29 (д, J = 13,7 Гц, 2H), 3,73 (д, J = 13,7 Гц, 2H)

Е) Аналоги амидов группы «А»

### Синтез 3,9-дигидрокси-6,7-дигидро-5H-дибензо[с,е]азепин-5-она (74)



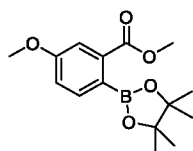
### Стадия 1: Синтез 2-(азидометил)-1-бром-4-метоксибензола



1-бром-2-(бромметил)-4-метоксибензол (5,00 г, 17,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (60 мл) и добавляли  $\text{NaN}_3$  (5,81 г, 89,3 ммоль, 5,0 экв.) одной порцией. Затем реакционную смесь нагревали до  $90^\circ\text{C}$  и продолжали перемешивание в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили водой (300 мл) и экстрагировали циклогексаном ( $3 \times 75$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением чистого 2-(азидометил)-1-бром-4-метоксибензола (4,32 г, 17,8 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 6,76 (дд,  $J = 8,8, 3,0$  Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

15

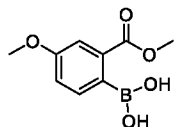
### Стадия 2: Синтез 5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата



20 Метил-2-бром-5-метоксибензоат (10,0, 40,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (140 мл). К этому раствору добавляли  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (11,4 г, 44,9 ммоль, 1,1 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,49 г, 2,04 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{KOAc}$  (12,0 г, 122 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь тщательно дегазировали в течение 10 мин с помощью баллона с  $\text{N}_2$  перед помещением реакционной смеси в предварительно нагретую масляную баню до  $85^\circ\text{C}$  для перемешивания в течение ночи. После полного израсходования исходного материала реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем гасили водой. Слои разделяли и водн. фазу

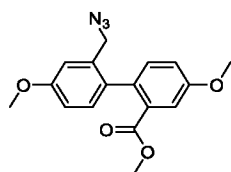
экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (SiO<sub>2</sub>, 240 г, EtOAc в гексане 0-15%) с получением метил-5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (9,51 г, 32,6 ммоль, 78%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,88 (дд, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 1,23 (с, 12H).

### Стадия 3: Синтез (4-метокси-2-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты



10 5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,33 г, 4,55 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси ацетона (23 мл) и воды (23 мл) и NH<sub>4</sub>OAc (1,05 г, 13,7 ммоль, 3,0 экв.), а также NaIO<sub>4</sub> (2,92, 13,7 ммоль, 3,0 экв.) добавляли одной порцией. После завершения добавления смесь слегка нагревалась и перемешивание продолжали в течение ночи. После исчезновения исходного вещества (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали, 15 белый осадок промывали ацетоном, а маточный раствор концентрировали с получением чистой (4-метокси-2-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (590 мг, 2,81 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные совпали с литературными.

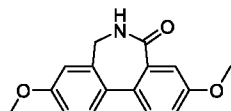
### Стадия 4: Синтез 2'-(азидометил)-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата



20 Во флакон Biotage MW объемом 20 мл загружали (4-метокси-2-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (563 мг, 2,68 ммоль, 1,10 экв.), 2-(азидометил)-1-бром-4-метоксибензол (590 мг, 2,44 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (27 мг, 0,12 ммоль, 0,05 экв.), XPhos (116 мг, 0,24 ммоль, 0,1 экв.) и все реагенты растворяли в ТГФ (15 25 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью баллона с N<sub>2</sub> в течение 10 мин, а затем по каплям добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (775 мг, 7,31 ммоль, 3,0 экв.) в воде (5 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 80°C на масляной бане и продолжали перемешивание в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционной смеси давали остыть до комнатной 30 температуры и гасили водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

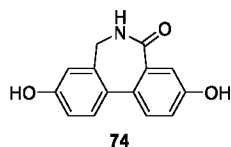
концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 25 г, EtOAc в гекс. 0-20%), получая метил-2'-(азидометил)-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат (367 мг, 1,12 ммоль, 46%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,08 (дд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6,87 (дд,  $J = 8,4, 2,7$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J = 3,1$  Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,63 (с, 3H).

**Стадия 5:** Синтез 3,9-диметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[с,е]азепин-5-она



10 2'-(азидометил)-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (8 мл) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (16 мг, 0,02 ммоль, 0,15 экв.), а также в NaOMe (33 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору, который трижды дегазировали  $\text{N}_2$  с последующим трехкратным обменом атмосферы водородом. Реакционную смесь  
15 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре перед фильтрованием через слой целита и очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc в гекс. 0-30%) с получением 3,9-диметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[с,е]азепин-5-она (22 мг, 0,08 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,53 (с, 1H), 7,45 (т,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,28 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,11 (дд,  $J = 8,6, 2,7$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 12,2, 3,8$  Гц, 2H), 3,84 (дд,  $J = 9,5, 3,6$  Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,18 (д,  $J = 14,8$  Гц, 1H).

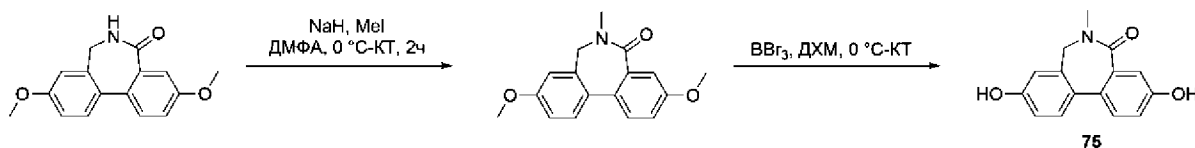
**Стадия 6:** Синтез 3,9-дигидрокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[с,е]азепин-5-она



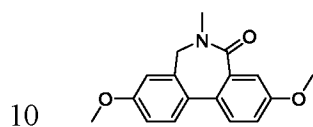
25 3,9-диметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[с,е]азепин-5-он (64 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$  (0,95 мл, 1M в ДХМ, 0,95 ммоль, 4,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в  
30 холодный метанол при  $0^\circ\text{C}$  (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%) с получением 3,9-дигидрокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-она (25 мг, 0,10 ммоль, 44%) в виде оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,39 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J = 8,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J = 8,4, 2,3$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 3,80 (ддд,  $J = 35,6, 14,6, 6,1$  Гц, 2H).

### Синтез 3,9-дигидрокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-она (75)

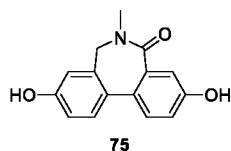


### Стадия 1: Синтез 3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-она



3,9-диметокси-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-он (80 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (3,0 мл), раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 10 минут, а затем добавляли 60% NaH в петролейном масле (14 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали до полного прекращения выделения газообразного водорода, после чего по каплям добавляли MeI (0,13 г, 0,89 ммоль, 3,0 экв.). После этого реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов до исчезновения исходного материала (по данным ТСХ). Реакцию гасили ледяной водой (10 мл), водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром ( $3 \times 10$  мл), органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-она (84 мг, 0,30 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (дд,  $J = 16,3, 8,4$  Гц, 2H), 7,14 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,90–6,81 (м, 2H), 4,10–3,75 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,90 (с, 3H)

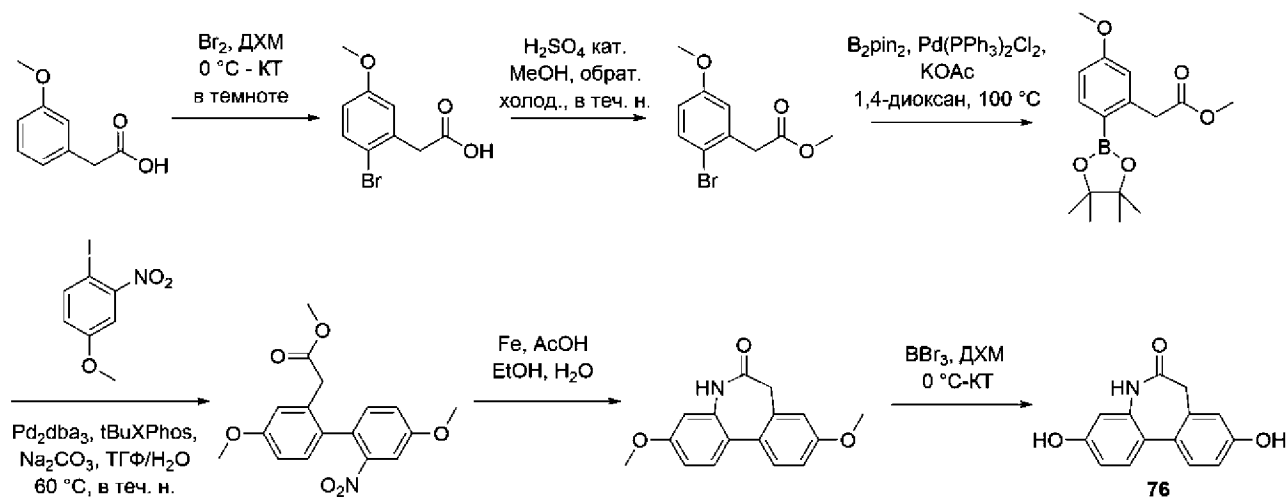
### Стадия 2: Синтез 3,9-дигидрокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-она



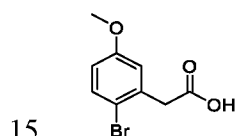
3,9-диметокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenзо[с,е]азепин-5-он (84 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (1 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на ледяной бане и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$

(1,20 мл, 1М в ДХМ, 1,20 ммоль, 4,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%), получая 3,9-дигидрокси-6-метил-6,7-дигидро-5Н-дibenzo[с,е]азепин-5-он (40 мг, 0,16 ммоль, 52%) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 (с, 2Н), 7,35 (дд, J = 16,3, 8,4 Гц, 2Н), 7,14 (д, J = 2,7 Гц, 1Н), 6,96 (дд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1Н), 6,90–6,81 (м, 2Н), 4,20–3,85 (м, 2Н), 3,02 (с, 3Н).

### Синтез 3,9-дигидрокси-5,7-дигидро-6Н-дibenzo[б,д]азепин-6-она (76)



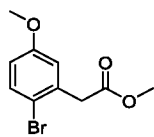
### Стадия 1: Синтез 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты



Бром (1,92 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты (2,00 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0°C. После завершения добавления брома реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, прикрывая от света алюминиевой фольгой. Темно-красный раствор обесцвечивали раствором тиосульфата натрия (1 М), промывали водой (50 мл) и отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×25 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха с получением 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты (2,80 г, 11,0 ммоль, 95%) в виде бледно-красного твердого вещества.

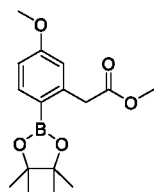
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (с, 1H), 7,45 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 6,72 (дд,  $J = 8,8, 3,0$  Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

**Стадия 2:** Синтез 2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетата



- 5 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусную кислоту (6,63 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (90 мл) и добавляли каталитическое количество концентрированной серной кислоты (0,2 мл) к смеси, затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл).
- 10 Органические слои промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 240 г, EtOAc в гекс. 0-20%) с получением метил-2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетата (6,44 г, 24,9 ммоль, 92%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J = 8,8, 3,0$  Гц,
- 15 1H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

**Стадия 3:** Синтез 2-(5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата

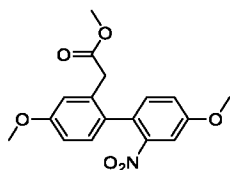


- 20 Метил-2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетат (2,00 г, 7,72 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и добавляли туда  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (3,53 г, 13,9 ммоль, 1,8 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (542 мг, 0,770 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (3,03 г, 30,9 ммоль, 4,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут с помощью баллона с  $\text{N}_2$ , а затем помещали на предварительно нагретую масляную баню при  $100^\circ\text{C}$  на ночь. После перемешивания в
- 25 течение ночи смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили с насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , который экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 120 г, EtOAc в гекс. 0-20%) с получением
- 30 метил-2-(5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (1,32 г, 4,31 ммоль, 56%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,



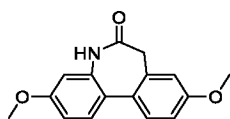
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J = 8,3, 2,5$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 1,30 (с, 12H).

**Стадия 4:** Синтез 2-(4,4'-диметокси-2'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-ил)ацетата



5 Метил-2-(5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат (670 мг, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) и 1-йодо-4-метокси-2-нитробензол (733 мг, 2,63 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в ТГФ (2 мл) и к этому раствору добавляли  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (100 мг, 0,110 ммоль, 0,05 экв.), а также  $t\text{BuXPhos}$  (93 мг, 0,22 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь дегазировали в течение 10 мин с помощью баллона с  $\text{N}_2$  перед добавлением по каплям раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (696 мг, 6,56 ммоль, 3,0 экв.) в воде (4 мл). После этого реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи (до полного исчезновения исходного материала при ТСХ), затем давали ей остыть до комнатной температуры и гасили насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 40 г,  $\text{EtOAc}$  в гексане 0-35%) с получением метил-2-(4,4'-диметокси-2'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-ил)ацетата (490 мг, 1,48 ммоль, 68%) в виде зеленого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6,83 (дд,  $J = 8,4, 2,7$  Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,48–3,33 (м, 2H).

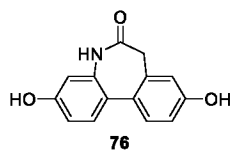
**Стадия 5:** Синтез 3,9-диметокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она



25 Метил-2-(4,4'-диметокси-2'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-ил)ацетат (485 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл),  $\text{AcOH}$  (2 мл) и  $\text{EtOH}$  (3 мл) и к смеси добавляли порошкообразный  $\text{Fe}$  (818 мг, 14,6 ммоль, 10,0 экв.), который перемешивали в течение 2 часов до тех пор, пока ТСХ больше не показывала исходного материала. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении ( $\text{AcOH}$  удаляли азеотропной перегонкой с циклогексаном) и очищали с помощью ЖХСД ( $\text{SiO}_2$ , 40 г,  $\text{EtOAc}$  в гекс. 0-85%) с получением 3,9-диметокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она (150 мг, 0,560 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,93

(с, 1H), 7,50 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,00–6,94 (м, 2H), 6,85 (дд,  $J = 8,7$ , 2,6 Гц, 1H), 6,72 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

**Стадия 6:** Синтез 3,9-дигидрокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она

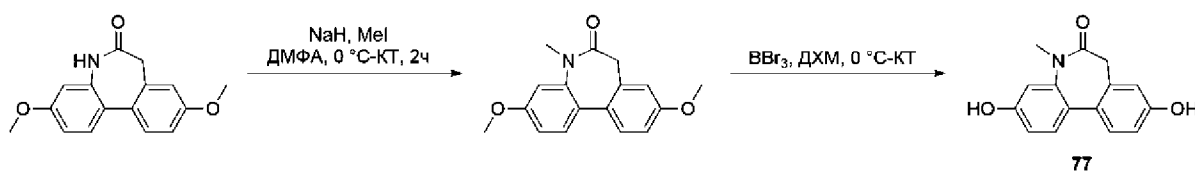


3,9-диметокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-он (70 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл), охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$  (1,30 мл, 1M в ДХМ, 1,30 ммоль, 5,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%) с получением 3,9-дигидрокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она (35 мг, 0,15 ммоль, 56%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,82 (с, 1H), 9,56 (с, 2H), 7,33 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,77 (дд,  $J = 8,4$ , 2,5 Гц, 1H), 6,69 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 6,63 (дд,  $J = 8,5$ , 2,5 Гц, 1H), 6,55 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 3,20 (с, 2H).

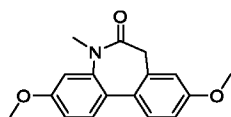
10

15

20 **Синтез 3,9-дигидрокси-5-метил-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она (77)**



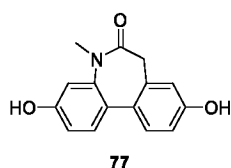
**Стадия 1:** Синтез 3,9-диметокси-5-метил-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-она



25 3,9-диметокси-5,7-дигидро-6H-добензо[b,d]азепин-6-он (85 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (3,2 мл), раствор охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 10 минут, а затем добавляли 60% NaH в петролейном масле (14 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали до полного прекращения выделения газообразного водорода, после чего по каплям добавляли MeI

(0,060 г, 0,38 ммоль, 1,2 экв.). После этого реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов до исчезновения исходного материала (по данным ТСХ). Реакцию гасили ледяной водой (10 мл), водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл) и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3,9-диметокси-5-метил-5,7-дигидро-6Н-дibenzo[b,d]азепин-6-она (60 мг, 0,21 ммоль, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 2H), 6,98–6,85 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,56–3,39 (дд, 2H), 3,33 (с, 3H).

10 **Стадия 1: Синтез 3,9-дигидрокси-5-метил-5,7-дигидро-6Н-дibenzo[b,d]азепин-6-она**



3,9-диметокси-5,7-дигидро-6Н-дibenzo[b,d]азепин-6-он (58 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл), охлаждали до 0°C на бане со льдом и продолжали перемешивание в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли ВВг<sub>3</sub> (0,82 мл, 1М в ДХМ, 0,82 ммоль, 4,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли на бане со льдом и давали ей нагреться до комнатной температуры в течении 2 ч. Когда исходного материала больше не наблюдали, реакционную смесь по каплям добавляли в холодный метанол при 0°C (10 мл) и перемешивали еще в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали и наносили на силикагель для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, MeOH в ДХМ 0-5%), получая 3,9-дигидрокси-5-метил-5,7-дигидро-6Н-дibenzo[b,d]азепин-6-он (30 мг, 0,12 ммоль, 57%) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,74 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 2H), 6,82–6,71 (м, 4H), 3,31–3,20 (м, 2H), 3,15 (с, 3H).

25 **Пример 2: Синтез дополнительных репрезентативных соединений**

Реакции не проводили в инертной атмосфере, если не указано иное, и все растворители и коммерческие реагенты использовали в том виде, в каком они были получены.

Очистка с помощью хроматографии относится к очистке с использованием системы очистки COMBIFLASH® Companion или системы очистки Biotage SP1. Если продукты были очищены с использованием картриджа Isolute® SPE Si II, «картридж Isolute SPE Si» относится к предварительно заполненной полипропиленовой колонке, содержащей несвязанный активированный диоксид кремния с частицами неправильной формы со

средним размером 50 мкм и номинальной пористостью 60Å. Фракции, содержащие требуемый продукт (идентифицированный с помощью анализа ТСХ и/или ЖХ-МС), объединяли, органическую фракцию извлекали выпариванием с получением конечного продукта. Там, где использовалась тонкослойная хроматография (ТСХ), это относится к пластинам для ТСХ с силикагелем, обычно силикагель 3 × 6 см на пластинах из алюминиевой фольги с флуоресцентным индикатором (254 нм) (например, Fluka 60778). Микроволновые эксперименты проводили с использованием Biotage Initiator 60<sup>TM</sup>, в котором используется одномодовый резонатор и динамическая настройка поля. Могут быть достигнуты температуры от 40 до 250°C и давление до 30 бар.

Спектры ЯМР были получены на Bruker Avance 400 МГц, 5-мм датчик QNP H, C, F, P, один градиент Z, двухканальный прибор с TopSpin 2.1 или на Bruker Avance III 400 МГц, 5-мм датчик BBFO Plus, один градиент Z, двухканальный прибор с TopSpin 3.0.

#### *Аналитические условия ЖХ-МС*

**Способ 1:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity SQD2, соединенном с бинарным насосом Waters Acquity UPLC/детектором с фотодиодной матрицей. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием колонки Acquity UPLC HSS C18 1,7 мкм, 100 x 2,1 мм, поддерживаемой при 40°C и скорости потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель А), и 5% MeCN, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель В) в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95%.

**Способ 2:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity SQD2, соединенном с бинарным насосом Waters Acquity UPLC/детектором с фотодиодной матрицей. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм 100 x 2,1 мм. колонка поддерживает температуру 40°C и скорость потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,03% водного раствора аммиака (растворитель А) и 5% MeCN, содержащего 0,03% водного раствора аммиака (растворитель В) в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В в течение следующих 5,4 минут. Конечную систему растворителей поддерживали постоянной еще в течение 0,8 мин.

**Способ 3:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity ZQ,

соединенном с бинарным насосом Waters Acquity UPLC/детектором с фотодиодной матрицей. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием колонки Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм, 100 x 2,1 мм, поддерживаемой при 40°C и скорости потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель А), и 5% MeCN, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель В), в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В в течение следующих 5,6 мин. Конечную систему растворителей поддерживали постоянной еще в течение 0,8 мин.

**Способ 4:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity ZQ, соединенном с бинарным насосом Waters Acquity UPLC/детектором с фотодиодной матрицей. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием колонки Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм, 100 x 2,1 мм, поддерживаемой при 40°C и скорости потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,03% водного аммиака (растворитель А), и 5% MeCN, содержащего 0,03% водного аммиака (растворитель В), в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В в течение следующих 4 минут. Конечную систему растворителей поддерживали постоянной еще в течение 0,8 мин.

**Способ 5:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity ZQ, соединенном с UPLC Waters Acquity Н-класса с диодно-матричным детектором и QDa. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием колонки Acquity UPLC CSH 1,7 мкм, 50 x 2,1 мм, поддерживаемой при 40°C и скорости потока 1,0 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 97% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель А), и 3 % MeCN, содержащего 0,1 % муравьиной кислоты (растворитель В), в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 1% растворителя А и 99% растворителя В в течение следующих 1,4 мин. Конечную систему растворителей поддерживали постоянной еще в течение 0,5 мин.

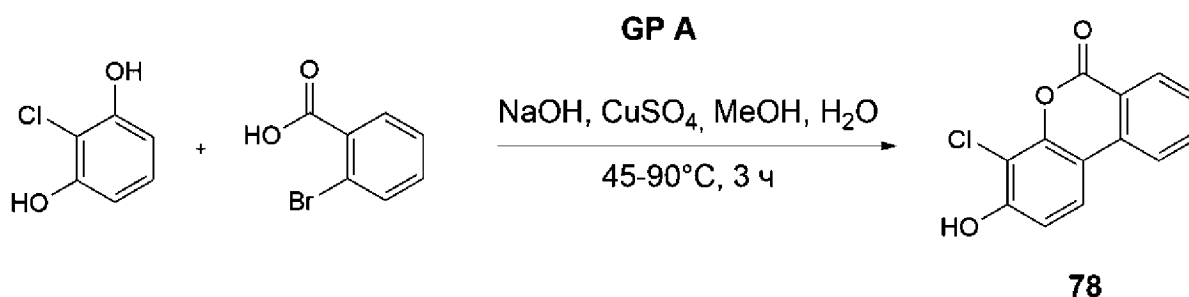
**Способ 6:** Эксперименты проводили на масс-спектрометре Waters Acquity ZQ, соединенном с UPLC Waters Acquity Н-класса с диодно-матричным детектором и QDa. Спектрометр имел источник электрораспыления, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение было достигнуто с использованием

колонки Acquity VEN UPLC 1,7 мкм, 50 x 2,1 мм, поддерживаемой при 40°C и скорости потока 0,8 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 97% 7,66 mM аммиака в воде (растворитель А) и 3% 7,66 mM аммиака в содержащем MeCN (растворитель В) в течение первых 0,4 минуты с последующим градиентом до 3% растворителя А и 97% растворителя В в течение следующих 1,6 мин. Конечную систему растворителей поддерживали постоянной еще в течение 0,5 мин.

А) Аналоги сложноэфирной группы «А»

#### Общая процедура А

#### 10 4-Хлор-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (78)

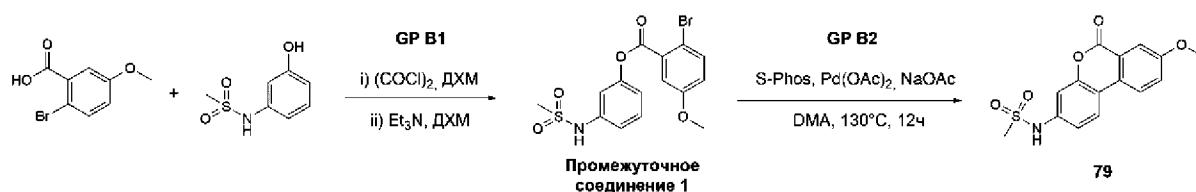


К суспензии 2-бромбензойной кислоты (500 мг, 2,49 ммоль) в воде (8,0 мл) добавляли 2-хлоррезорцин (719 мг, 4,97 ммоль), а затем гидроксид натрия (219 мг, 5,47 ммоль).  
15 Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 15 мин. Смесь дегазировали в течение 10 минут, пропуская через нее газообразный азот, после чего добавляли сульфат меди (20 мг, 0,124 ммоль). Дегазирование повторяли еще в течение 5 минут, после чего реакционную смесь нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при  
20 пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества розового цвета (330 мг, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,10 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,22 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,93 (1H, дд, J=7,5, 7,5 Гц), 7,66-7,58 (1H, м), 7,05 (1H, д, J=8,7 Гц); ЖХМС (Способ 2): R<sub>t</sub>=3,71 мин; m/z=247,1, 248,9 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### Общая процедура В

#### N-(8-метокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-ил)метансульфонамид (79)



### GP B1

#### 3-(Метилсульфонамидо)фенил 2-бром-5-метоксибензоат (промежуточное соединение 1)

5 К суспензии 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (642 мг, 2,78 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (0,27 мл, 3,06 ммоль) и 1 каплю ДМФА. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученную смесь повторно растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли суспензию *N*-(3-гидроксифенил)метансульфонамида (520 мг, 2,78 ммоль) в ДХМ (5 мл), а затем ТЭА (0,58

10 мл, 4,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl. Органические экстракты фильтровали через ПТФЭ и концентрировали *in vacuo*, а неочищенный продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния (ISCO 12 г), используя 0-50% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с

15 получением продукта 3-(метилсульфонамидо)фенил-2-бром-5-метоксибензоата в виде бесцветного масла (1 г, 90%). ЖХМС (Способ 5): R<sub>t</sub> 1,43 мин; m/z 398,0/400,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,52 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,41 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,19-7,08 (3H, м), 6,98 (1H, дд, J=8,9, 3,1 Гц), 6,77 (1H, с), 3,87 (3H, с), 3,07 (6H, с).

### GP B2

#### 20 *N*-(8-метокси-6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-ил)метансульфонамид (79)

Смесь 3-(метилсульфонамидо)фенил-2-бром-5-метоксибензоата (промежуточное

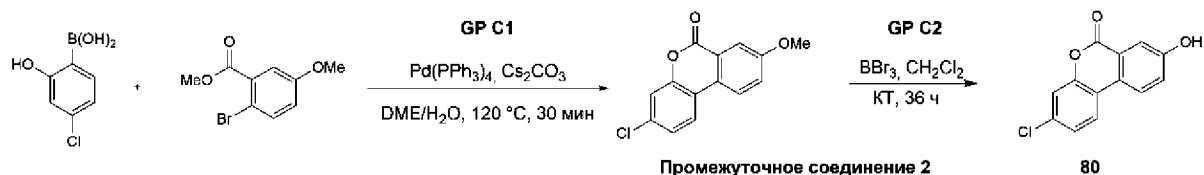
соединение 1) (900 мг, 2,26 ммоль), SPhos (92 мг, 0,225 ммоль), ацетата палладия (II) (50 мг, 0,225 ммоль) и ацетата натрия (369 мг, 4,5 ммоль) в ДМА (45 мл) помещали в герметичную

25 пробирку, дегазировали и продували аргоном (x3). Смесь нагревали до 130°C в течение 3 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (400 мл), экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и выпаривали *in vacuo* при 80°C для удаления остаточного ДМА. Неочищенную смесь

перекристаллизовывали из MeCN с получением продукта *N*-(8-метокси-6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-ил)метансульфонамида в виде твердого вещества кремового цвета (200

30 мг, 27%). ЖХМС (Способ 3): R<sub>t</sub>=3,85 мин; m/z=320,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (1H, с), 8,30 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,9, 2,8 Гц), 7,22-7,19 (2H, м), 3,92 (3H, с), 3,11 (3H, с).

### 3-Хлор-8-гидрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он (80)



#### 5 GP C1

#### 3-Хлор-8-метокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он (промежуточное соединение 2)

К раствору 4-хлор-2-гидроксибензилбороновой кислоты (253 мг, 1,47 ммоль) в DME (8,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли метил-2-бром-5-метоксибензоат (300 мг) и карбонат цезия (1,60 г, 4,90 ммоль), а затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (141 мг, 0,122 ммоль).

10 Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in vacuo*. Очистка остатка хроматографией на диоксиде кремния с элюированием 5-15% EtOAc в циклогексане с последующим растиранием в MeOH и сушкой в вакуумной печи давала

15 указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (112 мг, 35%). ЖХМС (Способ 1).  $R_t=5,51$  мин;  $m/z=261,0, 263,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц;  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 7,91 (1H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,81 (1H, д,  $J=2,8$  Гц), 7,44-7,36 (2H, м), 7,31 (1H, дд,  $J=8,6, 2,0$  Гц), 3,95 (3H, с);

#### 20 GP C2

#### 3-Хлор-8-гидрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он (80)

К раствору 3-хлор-8-метокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-она (промежуточное соединение 2) (70 мг, 0,268 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли раствор трибромида бора в ДХМ (1,0 М, 5,4 мл, 5,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

25 комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли воду (20 мл) и смесь разбавляли ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали и водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в смеси MeOH/ДХМ и

30 концентрировали *in vacuo*. Очистка объединенных остатков хроматографией на диоксиде кремния с элюированием 2-4% MeOH в ДХМ давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (28 мг, 42%). ЖХМС (Способ 1):  $R_t=4,55$  мин;  $m/z=247,1,$

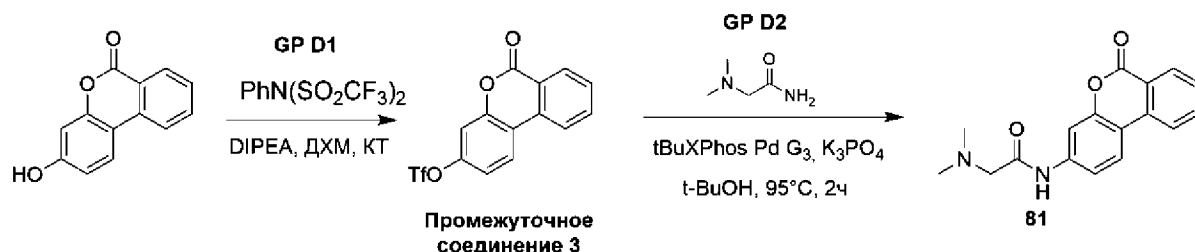


249,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц: ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (1H, с), 8,35-8,31 (2H, м), 7,63-7,61 (2H, м), 7,51-7,42 (2H, м).

## Общая процедура D

5

### 2-(Диметиламино)-*N*-(6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-ил)ацетамид (81)



#### GP D1

### 6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение 3)

10 Смесь 6-гидрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-она (2,50 г, 11,78 ммоль), *N*-фенил-*бис*(трифторметансульфонимид) (5,05 г, 14,1 ммоль) и DIPEA (4,1 мл, 23,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. Добавляли каталитическое количество DMAP и смесь перемешивали в течение 48 часов. Полученный

15 красный раствор промывали 1М раствором HCl (50 мл), слой ДХМ сушили (фритта ПТФЭ) и упаривали. Неочищенный остаток перекристаллизовывали из ДХМ/циклогексана с получением продукта в виде твердого вещества кремового цвета. Маточные растворы очищали хроматографией на силикагеле с использованием 20-100% ДХМ в циклогексане в качестве элюента. Это дало дополнительно 1,22 г продукта (общий выход 2,86 г, 71%).

20 ЖХМС (Способ 5): R<sub>t</sub>=1,60 мин (m/z не обнаружено – плохая ионизация). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (1H, дд, J=1,3, 8,0 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92-7,87 (1H, м), 7,69-7,64 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,30 (1H, дд, J=2,5, 8,9 Гц).

#### GP D2

### 25 2-(Диметиламино)-*N*-(6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-ил)ацетамид (81)

Смесь 6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-3-илтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 3) (344 мг, 1,0 ммоль), 2-(диметиламино)ацетамида (153 мг, 1,5 ммоль), tBuXPhos-Pd-G3 (24 мг, 0,03 ммоль) и трехосновного фосфата калия (318 мг, 1,5 ммоль) в флаконе с перегородкой дегазировали (откачка и промывка аргоном 3 цикла). С помощью

30 шприца добавляли теплый дегазированный (продуваемый аргоном) трет-бутанол (8,5 мл) и затем смесь нагревали при 95°C в течение 2 часов. Охлажденную смесь разбавляли водой

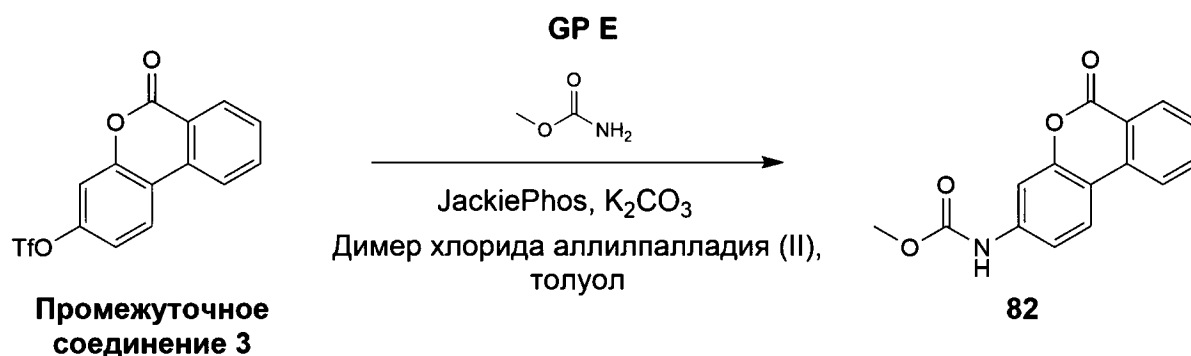
(15 мл), полученную смесь фильтровали и сушили *in vacuo* с получением твердого вещества серого цвета. Его переносили в ДХМ (15 мл) и фильтровали через 2-граммовый флэш-картридж Si (II), который затем дополнительно элюировали 2% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (Способ 3):  $R_t=2,72$  мин;  $m/z=296,9$   $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,14 (1H, с), 8,37 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,29 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 8,23 (1H, дд,  $J=1,1, 7,9$  Гц), 7,96-7,90 (1H, м), 7,88 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 7,68 (1H, дд,  $J=2,1, 8,7$  Гц), 7,66-7,60 (1H, м), 3,13 (2H, с), 2,30 (6H, с).

10

### Общая процедура E

#### Метил-(6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-ил)карбамат (82)



15

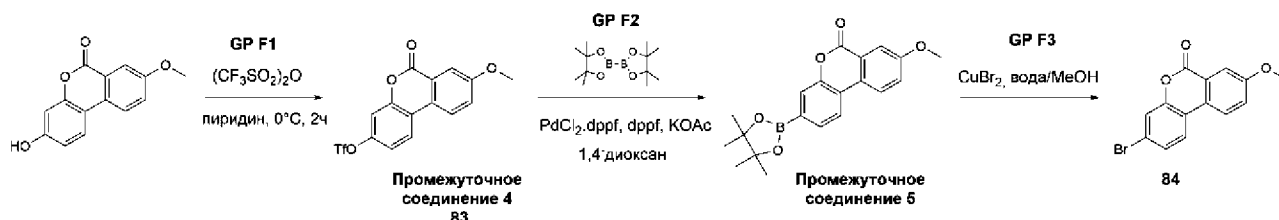
Смесь 6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 3) (250 мг, 0,73 ммоль), метилкарбамата (82 мг, 1,09 ммоль), димера хлорида аллилпалладия(II) (2,7 мг, 0,007 ммоль), JackiePhos (29 мг, 0,036 ммоль) и  $K_2CO_3$  (301 мг, 2,18 ммоль) в толуоле (6,0 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин. Затем реакционный сосуд герметизировали и смесь нагревали при  $110^\circ C$  в течение 1 часа. Охлажденную реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), что давало суспензию в водной фазе. Органическую фазу отделяли, а водную фазу промывали ДХМ (20 мл). Водную фазу фильтровали и извлеченное темное твердое вещество помещали в 6% MeOH в ДХМ. Этот раствор фильтровали через 5-граммовый флэш-картридж Si (II), который затем дополнительно элюировали 6% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (129 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (Способ 3):  $R_t=4,05$  мин;  $m/z=269,9$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,12 (1H, с), 8,32 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,28 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 8,22 (1H, дд,  $J=1,1, 7,9$  Гц), 7,95-7,89 (1H, м), 7,65-7,58 (2H, м), 7,45 (1H,

25

дд, J=2,1, 8,7 Гц), 3,72 (3H, с).

## Общая процедура F

### 5 3-Бром-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (84)



#### GP F1

### 8-Метокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илтрифторметансульфонат (83) (промежуточное соединение 4)

- 10 3-Гидрокси-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (1 г, 4,13 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл) и смесь охлаждали в ледяной воде. По каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоикислоты (1 мл, 6,19 ммоль) и полученную коричневую смесь перемешивали при от 0°C до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*, а остаток растворяли в ДХМ и промывали 1М раствором HCl,
- 15 соевым раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток пропускали через слой кремнезема (12 г) и продукт элюировали 50-100% ДХМ в циклогексане с получением соединения в виде белых кристаллов (1,2 г, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,80 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,8, 8,8 Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 4,00 (3H, с); ЖХМС
- 20 (Способ 1): R<sub>t</sub>=5,64 мин; m/z=375,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### GP F2

### 8-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 5)

- 25 Смесь 8-метокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 4) (1,0 г, 2,67 ммоль), ацетата калия (393 мг, 4,0 ммоль), комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (65 мг, 0,08 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценом (44 мг, 0,08 ммоль) и диоксаном (20 мл) барботировали аргоном. Добавляли бис(пинаколато)дибор (746 мг, 2,94 ммоль) и после
- 30 дополнительного периода дегазирования смесь нагревали при 90°C в атмосфере аргона в течение 19 часов. Охлажденную смесь распределяли между эфиром (25 мл) и водой (25 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали эфиром (2×25 мл). Объединенный

органический экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на картридже Si-(II) 20 г, элюируя ДХМ, затем 10% EtOAc в ДХМ. Полученный продукт растирали с циклогексаном (10 мл), затем сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г, 81%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (Способ 5): R<sub>t</sub>=1,65 мин; m/z=353,1 [M+H]<sup>+</sup> и R<sub>t</sub>=1,11 мин; m/z=271,1 [M-Pin+H]<sup>+</sup>.

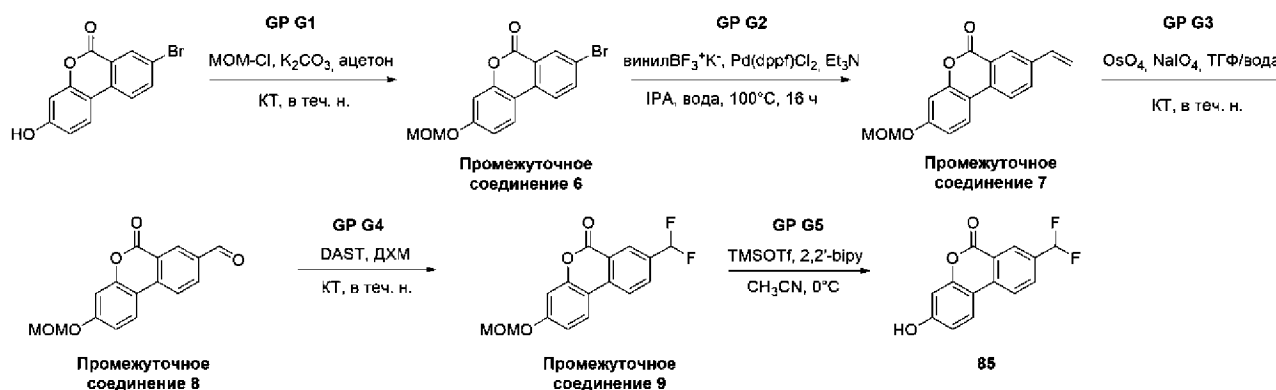
### GP F3

#### 3-Бром-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (84)

10 Суспензию 8-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 5) (352 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали раствором бромида меди (II) (670 мг, 3,0 ммоль) в воде (10 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждали. Холодную смесь экстрагировали эфиром (2×25 мл), затем ДХМ (2×25 мл) и объединенную органическую фазу фильтровали через гидрофобную фритту, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на картридже Si-(II) 5 г и элюировали смесью [1:1] ДХМ/циклогексан, затем ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,80 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,46-7,39 (2H, м), 3,95 (3H, с); ЖХМС (Способ 5), R<sub>t</sub>=1,53 мин; m/z=304,8, 306,8 [M+H]<sup>+</sup>.

### Процедура G

#### 8-(Диформетил)-3-(метоксиметокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (85)



#### GP G1

##### 8-Бром-3-(метоксиметокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 6)

8-Бром-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (1,0 г, 3,44 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,42 г, 10,31 ммоль) и хлорметилметиловый эфир (0,39 мл, 5,15 ммоль) суспендировали в ацетоне (10 мл) и

5 смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли дополнительную аликвоту хлорметилметилового эфира (0,39 мл, 5,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и диспергировали между ДХМ и водой. Слой ДХМ промывали соляным раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и выпаривали с получением  
5 продукта в виде белого твердого вещества (1 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (1H, c), 7,9-7,88 (3H, м), 7,07-7,02 (2H, м), 5,25-5,24 (2H, м), 3,51 (3H, c).

## GP G2

### 3-(Метоксиметокси)-8-винил-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 7)

10 Смесь 8-бром-3-(метоксиметокси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 6) (1 г, 2,98 ммоль), винилтрифторбората калия (520 мг, 3,88 ммоль), ТЭА (1,2 мл, 8,95 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (122 мг, 0,15 ммоль) в изопропанол (20 мл) и воде (10 мл) помещали в герметичную пробирку, вакуумировали и продували аргоном (x3). Смесь нагревали при 90°C в атмосфере аргона в  
15 течение 2 часов. Охлажденную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток диспергировали между EtOAc и водой. Слой EtOAc промывали соевым раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-50% ДХМ в циклогексане в качестве элюента, с получением продукта в виде  
20 белого твердого вещества (705 мг, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,0, 8,4 Гц), 7,07-7,02 (2H, м), 6,81 (1H, дд, J=10,9, 17,6 Гц), 5,91 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,40 (1H, д, J=11,0 Гц), 5,25 (2H, c), 3,51 (3H, c).

## GP G3

25 **3-(Метоксиметокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбальдегид (промежуточное соединение 8)**

К раствору 3-(метоксиметокси)-8-винил-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное  
соединение 7) (700 мг, 2,48 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли четырехокись осмия (0,25 мл, 0,025 ммоль), затем раствор перйодата натрия (1,59 г, 7,44 ммоль), и полученный раствор  
30 перемешивали в течение 18 часов, что дало белую суспензию. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток распределяли между ДХМ и водой, и слой ДХМ промывали водным раствором сульфита натрия, соляным раствором, затем сушили (фритта ПТФЭ) с получением белого твердого вещества (700 мг, количественно). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11 (1H, c), 8,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 8,4 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,04-  
35 8,00 (1H, м), 7,10-7,07 (2H, м), 5,27 (2H, c), 3,52 (3H, c); ЖХМС (Способ 6): R<sub>t</sub>=1,41 мин;

$m/z=284,2 [M+1]^+$ .

#### GP G4

#### 8-(Дифторметил)-3-(метоксиметокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 9)

Суспензию 3-(метоксиметокси)-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-8-карбальдегида (промежуточное соединение 8) (190 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (3 мл) помещали в атмосферу аргона. Добавляли по каплям DAST (0,26 мл, 2,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и слой ДХМ промывали солевым раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя 0-70% ДХМ в циклогексане в качестве элюента, с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (175 мг, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 258114)  $\delta$  8,49 (1H, д,  $J=1,1$  Гц), 8,12 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,98 (1H, д,  $J=8,5$  Гц), 7,96-7,92 (1H, м), 7,09-7,05 (2H, м), 6,76 (1H, т,  $J=56,1$  Гц), 5,26 (2H, с), 3,51 (3H, с); ЖХМС (Способ 6):  $R_t=1,55$  мин ( $m/z$  не обнаружено – плохая ионизация).

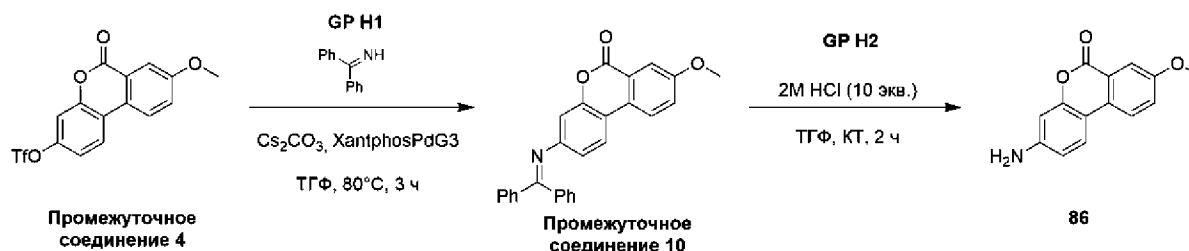
#### GP G5

#### 8-(Дифторметил)-3-гидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (85)

Раствор 8-(дифторметил)-3-(метоксиметокси)-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 9) (65 мг, 0,21 ммоль) и 2,2'-бипиридила в  $\text{MeCN}$  помещали в герметичную пробирку в атмосфере аргона и охлаждали в ледяной воде. Добавляли трифторметилтрифторметансульфонат (0,08 мл, 0,42 ммоль) и раствор перемешивали в течение 18 часов. Полученную смесь перемешивали с водой (0,5 мл) в течение 30 мин., затем концентрировали *in vacuo* и остаток распределяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Слой  $\text{EtOAc}$  промывали солевым раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя в качестве элюента 0-5%  $\text{MeOH}$  в ДХМ, с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя 0-50%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,50 (1H, с), 8,41 (1H, д,  $J=8,5$  Гц), 8,35 (1H, д,  $J=1,1$  Гц), 8,21 (1H, д,  $J=8,9$  Гц), 8,04 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,21 (1H, т,  $J=55,6$  Гц), 6,88 (1H, дд,  $J=2,4, 8,7$  Гц), 6,78 (1H, д,  $J=2,4$  Гц). ЖХМС (Способ 3):  $R_t=4,03$  мин;  $m/z=260,9 [M-H]^+$ .

#### 35 Процедура Н

### 3-Амино-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (86)



#### GP N1

### 3-((Дифенилметилден)амино)-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 10)

В стеклянный флакон загружали смесь 8-метокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 4) (300 мг, 0,802 ммоль), бензофенонимина (0,20 мл, 1,20 ммоль), карбонат цезия (392 мг, 1,20 ммоль) и XPhos-Pd-G3 (76 мг, 0,080 ммоль) в ТГФ (4,0 мл). Реакционную смесь вакуумировали и продували азотом (x 3) и нагревали при 80°C в течение 2 часов. Охлажденную смесь распределяли между EtOAc (x 2) и водой, объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 5-95% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с получением продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, 77%).<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,72-7,66 (2H, м), 7,53-7,46 (4H, м), 7,36-7,31 (2H, м), 7,33 (1H, набл. с), 7,27-7,21 (2H, м), 6,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,73 (1H, дд, J=2,0, 8,4 Гц), 3,89 (3H, с). ЖХМС (Способ 5): R<sub>t</sub>=1,94 мин; m/z=406,3 [M+H]<sup>+</sup>.

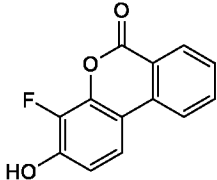
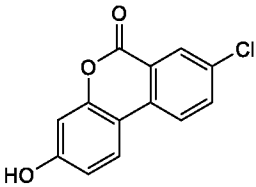
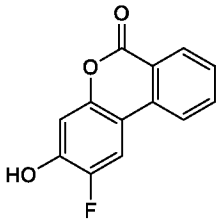
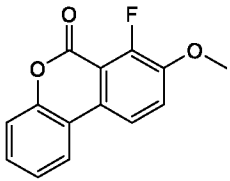
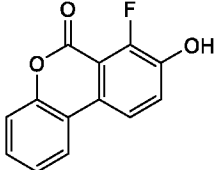
#### GP N1

### 3-Амино-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он (86)

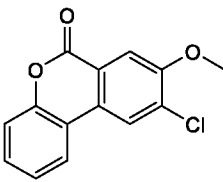
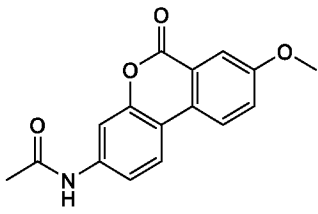
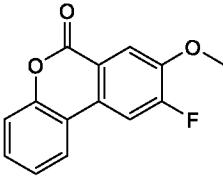
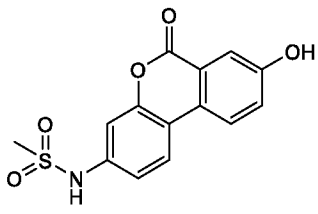
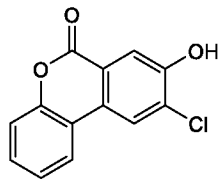
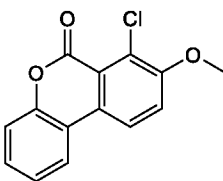
Раствор 3-((дифенилметилден)амино)-8-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 10) (250 мг, 0,617 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) обрабатывали 2 М HCl (3,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, который затем растворяли в MeOH и наносили на картридж SCX-2, уравновешенный MeOH; после промывки MeOH/ДХМ указанное в заголовке соединение элюировали, используя 7M NH<sub>3</sub> в MeOH, с получением продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (50 мг, 34%).<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,15 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=2,8, 8,8 Гц), 6,67 (1H, дд, J=2,3, 8,6 Гц), 6,54 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,82 (2H, с), 3,92 (3H, с); ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub>=3,91 мин; m/z=242,3[M+H]<sup>+</sup>.

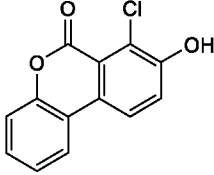
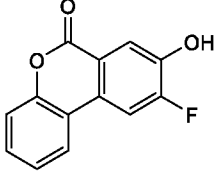
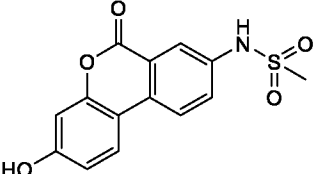
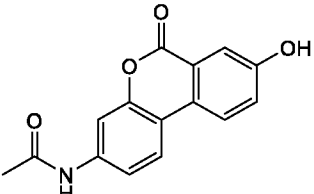
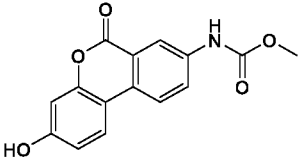
Следующие примеры в таблице 1 были приготовлены с использованием способов, аналогичных описанным выше, с использованием указанных общих процедур (GP).

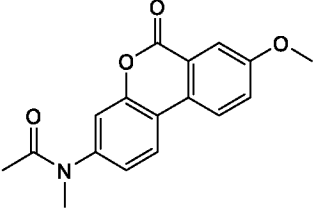
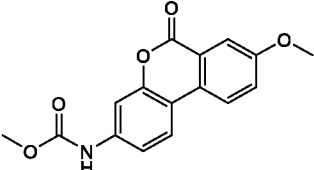
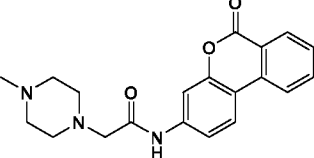
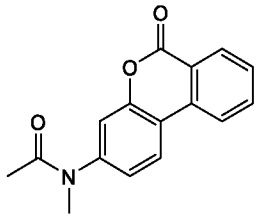
5 Таблица 1.

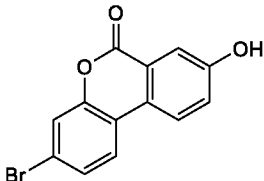
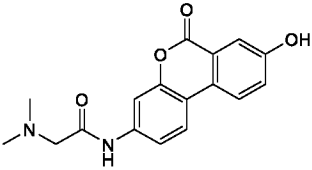
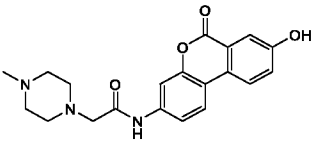
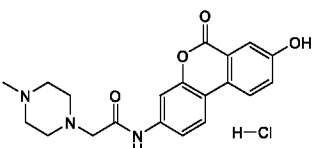
Прим.	Структура	Общая процедура	Данные $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$	ЖХМС m/z (M+N)	ВЭЖХ $R_t$ (мин)/метод контроля качества
(11)		A	10,81 (1H, c), 8,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,27 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,06–7,94 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=7,2, 7,2 Гц), 7,05 (1H, дд, J=8,0, 8,0 Гц)	231,1	3,96/1
(87)		A	10,48 (1H, c), 8,36 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,98 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,91 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,82 (1H, д, J=2,3 Гц)	245,1, 247,1	4,52/1
(88)		A	10,91 (1H, c), 8,39–8,33 (1H, м), 8,29–8,23 (2H, м), 7,95 (1H, дд, J=7,5, 7,5 Гц), 7,70–7,66 (1H, м), 6,99 (1H, д, J=3,7 Гц)	231,1	3,07/2
(89)		C	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,98 (1H, дд, J=1,5, 7,9 Гц), 7,88 (1H, дд, J=1,7, 9,0 Гц), 7,52–7,42 (2H, м), 7,35–7,28 (3H, м), 4,01 (3H, c)	245,2	4,60/1
(90)		C	10,72 (1H, c), 8,26–8,23 (1H, м), 8,13–8,10 (1H, м), 7,58–	231,2	3,96/1

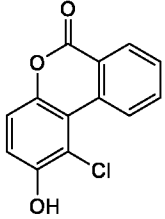
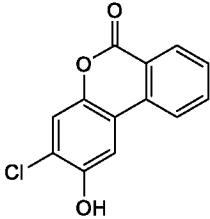
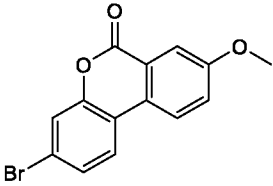
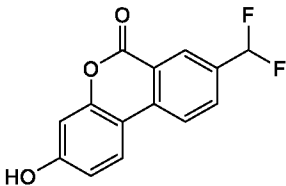
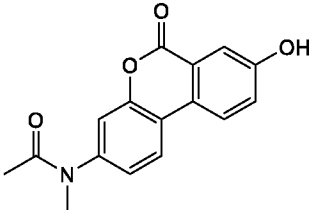


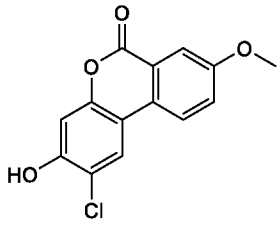
			7,48 (2H, м), 7,40-7,36 (2H, м)		
(91)		C	8,14 (1H, с), 7,94 (1H, дд J=1,5, 8,0 Гц), 7,86 (1H, с), 7,50-7,45 (1H, м), 7,40-7,32 (2H, м), 4,05 (3H,с)	260,9	5,06/3
(92)		A/D	10,29 (1H, с), 8,24 (2H, дд, J=8,9, 28,4 Гц), 7,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J =2,7 Гц), 7,55-7,46 (2H, м), 3,91 (3H, с), 2,10 (3H, с)	284,0	3,72/3
(93)		C1	8,40 (1H, д, J=12,5 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,4, 7,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,58-7,53 (1H, м), 7,44-7,38 (2H, м), 4,01 (3H, с)	244,9	4,70/3
(94)		A/D/C2	10,38-10,35 (1H, м), 10,15 (1H, с), 8,21-8,17 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,36 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,20-7,17 (2H, м), 3,09 (3H, с)	305,8	3,06/3
(95)		C	11,30, (1H, ушир. с.), 8,52 (1H, с), 8,32 (1H, дд J=1,2, 8,0 Гц), 7,76 (1H, с), 7,53-7,47 (1H, м), 7,41-7,34 (2H, м)	246,9	4,31/3
(96)		C1	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,08 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,98 (1H, дд J=1,3, 8,0 Гц), 7,48-7,42 (2H, м), 7,36-7,30 (2H, м), 4,05 (3H, с)	260,9	4,58/3

(97)		C	10,98 (1H, c), 8,28 (1H, д J=8,9 Гц), 8,25-8,21 (1H, м), 7,54 (1H, д J=8,8 Гц), 7,52-7,46 (1H, м), 7,39-7,33 (2H, м)	246,9	3,94/3
(98)		C	11,00 (1H, c), 8,32 (1H, д, J=12,0 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,3, 8,0 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,54-7,49 (1H, м), 7,41-7,35 (2H, м)	230,3	3,96/3
(99)		A/D2	10,29-10,19 (2H, м), 8,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,69 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,84 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,76-6,75 (1H, м), 3,07-3,06 (3H, м)	305,9	3,07/3
(100)		A/D/C2	10,27 (1H, c), 8,19-8,12 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,54 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,46 (1H, дд, J=2,0, 8,7 Гц), 7,35 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 2,09 (3H, c)	269,9	2,94/3
(101)		A/E	10,26 (1H, c), 10,07 (1H, c), 8,35 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,07 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,92 (1H, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,74 (1H, д, J=2,4 Гц), 3,71 (3H, c)	285,9	3,38/3

(102)		A/E	8,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,68 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,8, 8,9 Гц), 7,50 (1H, с), 7,38 (1H, дд, J=2,1, 8,5 Гц), 3,93 (3H, с), 3,24 (3H, с), 1,92 (3H, с)	297,9	3,84/3
(103)		A/E	10,06 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,20 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,8, 8,9 Гц), 7,42 (1H, дд, J=2,1, 8,7 Гц), 3,91 (3H, с), 3,72 (3H, с)	299,8	4,18/3
(104)		A/D	10,09 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,0, 7,9 Гц), 7,96-7,91 (1H, м), 7,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,66-7,60 (2H, м), 3,17 (2H, с), 2,54 (ушир. с., часть, скрытая растворителем), 2,39 (4H, ушир. с.), 2,18 (3H, с)	352,0	3,76/4
(105)		E	8,46 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,42 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,2, 7,9 Гц), 8,01-7,95 (1H, м), 7,74-7,68 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,41 (1H, дд, J=2,2, 8,5 Гц), 3,25 (3H, с), 1,94 (3H, ушир. с.)	268,0	3,77/4

(106)		F/C2	10,5 (1H, c), 8,29 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,19 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,68 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,57 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,0, 8,6 Гц), 7,38 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц)	288,9	4,02/4
(107)		F/D2 (от бромиды прим. 35)	10,34 (1H, c), 10,06 (1H, c), 8,19 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,63 (1H, дд, J=1,9, 8,6 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,35 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 4,34 (1H, т, J=5,0 Гц), 3,48-3,40 (1H, м), 3,12 (2H, c), 2,29 (6H, c), 1,06 (1,8 H, т, J=7,0 Гц)	313,0	2,99/4
(108)		F/D2 (от бромиды прим. 35)	10,34 (1H, c), 10,01 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,81 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,59-7,53 (2H, м), 7,35 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 3,16 (2H, c), 2,53 (ушир. с. затемнен растворителем), 2,40 (4H, ушир. с.), 2,18 (3H, c)	368,0	2,27/3
(108)*		F/D2 (от бромиды прим. 35)	11,30-10,20 (3H, м), 8,25-8,16 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,58-7,53 (2H, м), 7,38, 1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 4,15-3,0 (ушир. м., сигналы,	368,0	2,80/4

			скрытые водой), 2,80 (3H, c)		
(109)		B/C2	10,47 (1H, c), 9,39 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,36 (1H, дд, J=1,4, 7,8 Гц), 8,03-7,97 (1H, м), 7,79-7,74 (1H, м), 7,33 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,23 (1H, д, J=9,0 Гц)	246,9	4,01/3
(110)		B/C2	10,50 (1H, ушир. с.), 8,26 (1H, дд, J=2,2, 7,9 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,00-7,94 (1H, м), 7,75 (1H, с), 7,74-7,68 (1H, м), 7,56 (1H, с)	246,9	3,04/4
(111)		F	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,80 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,46-7,39 (2H, м), 3,95 (3H, с)	304,8, 306,8	5,30/3
(85)		A/G	(CDCl <sub>3</sub> ) 10,50 (1H, с), 8,41 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,35 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,21 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,06-8,02 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=55,5 Гц), 6,88 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,78 (1H, д, J=2,4 Гц)	260,9	4,03/3
(112)		A/E	10,46 (с, 1H), 8,32- 8,26 (м, 2H), 7,58 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).	283,9	3,06/3

(113)		A	11,05 (1H, ушир. с.), 8,35 (1H, с), 8,33 (1H, об д J=8,4 Гц), 7,64 (1H, д J=2,8 Гц), 7,53 (1H, дд J=2,8, 8,8 Гц), 6,97 (1H, с), 3,94 (3H, с)	276,9	3,00/4
-------	---	---	--	-------	--------

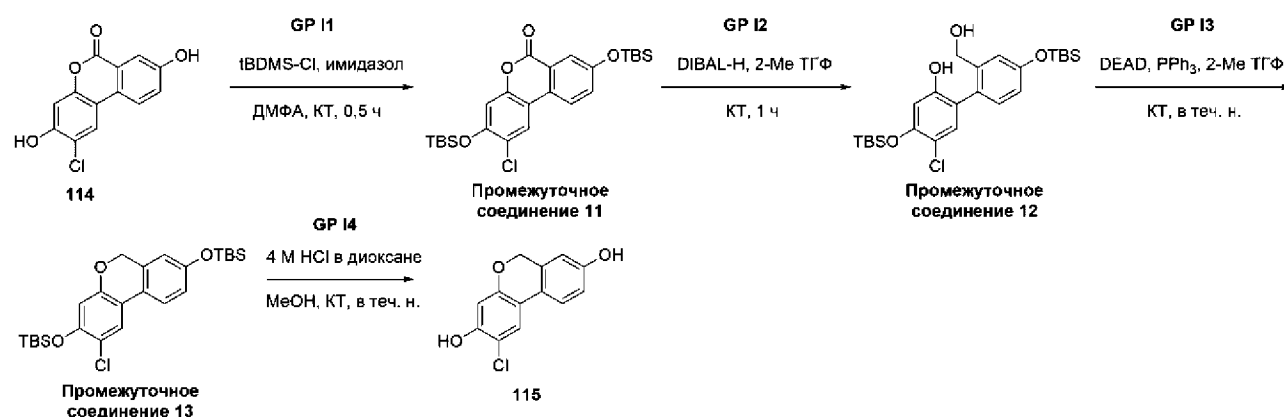
\* = соль была приготовлена после обработки 1,1 экв. водного раствора HCl и лиофилизации. Спектры ЯМР получали в *d*<sub>6</sub>-ДМСО, если не указано иное.

5 В) Аналоги эфирной и амидной группы «А»

**Процедура I**

**2-Хлор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (114) и**

**2-хлор-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол (115)**



**2-Хлор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (114)**

2-Хлор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали из соединения 113 с использованием общей методики С2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (1H, ушир. с.), 8,24 (1H, с), 8,19 (1H, д J=8,8 Гц), 7,51 (1H, д J=2,6 Гц), 7,31 (1H, дд J=2,7, 8,7 Гц), 6,91 (1H, с);

ЖХМС (Способ 3): R<sub>t</sub>=3,52 мин; m/z=260,9 [M-H]<sup>-</sup>.

**GP II**

**3,8-бис((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6Н-бензо[с]хромен-6-он**

20 **(промежуточное соединение 11)**

Суспензию 2-хлор-3,8-дигидрокси-6Н-бензо[с]хромен-6-она (114) (2,37 г, 9,04 ммоль) в ДМФА (15 мл) обрабатывали имидазолом (2,46 г, 36,14 ммоль), затем TBDMSCl и

полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (x 3) и водой, и объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (фритта ПТФЭ) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя 0-25% ДХМ в циклогексане в качестве элюента, с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,0 г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (1H, с), 7,85 (1H, д J=8,7 Гц), 7,76 (1H, д J=2,6 Гц), 7,31 (1H, дд J=2,7, 8,7 Гц), 6,89 (1H, с), 1,05 (9H, с), 1,01 (9H, с), 0,28 (6H, с), 0,26 (6H, с).

## 10 GP 12

### **4,4'-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлор-2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ол (промежуточное соединение 12)**

К раствору 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6H-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 11) (385 мг, 0,784 ммоль) в 2-Ме ТГФ (10 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1,0 М в ТГФ; 1,60 мл, 1,60 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь охлаждали на бане со льдом, затем гасили добавлением 15% водного раствора NaOH (0,1 мл), а затем воды (0,16 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали через Celite® и слой промывали ДХМ, и объединенный органический слой концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества желтого цвета (388 мг, количественно). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (1H, с), 7,04 (1H, д J=8,3 Гц), 6,98 (1H, с), 6,88 (1H, с), 6,79 (1H, д J=7,7 Гц), 6,42 (1H, с), 4,27 (2H, м), 1,23 (1H, м), 1,02 (9H, с), 0,98 (9H, с), 0,20 (6H, с), 0,19 (6H, с).

## 25 GP 13

### **((2-Хлор-6H-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-бутилдиметилсилан) (промежуточное соединение 13)**

К раствору 4,4'-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлор-2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ола (промежуточное соединение 12) (388 мг, 0,783 ммоль) и трифенилфосфина (308 мг, 1,17 ммоль) в 2-Ме ТГФ (5,0 мл) добавляли по каплям DEAD (0,18 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-50% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с получением чистого продукта. Анализ ЖХ-МС дал желаемый продукт плюс ~70% полностью лишённого защиты диола. Неочищенную реакционную смесь без очистки направляли на следующую стадию.

## GP I4

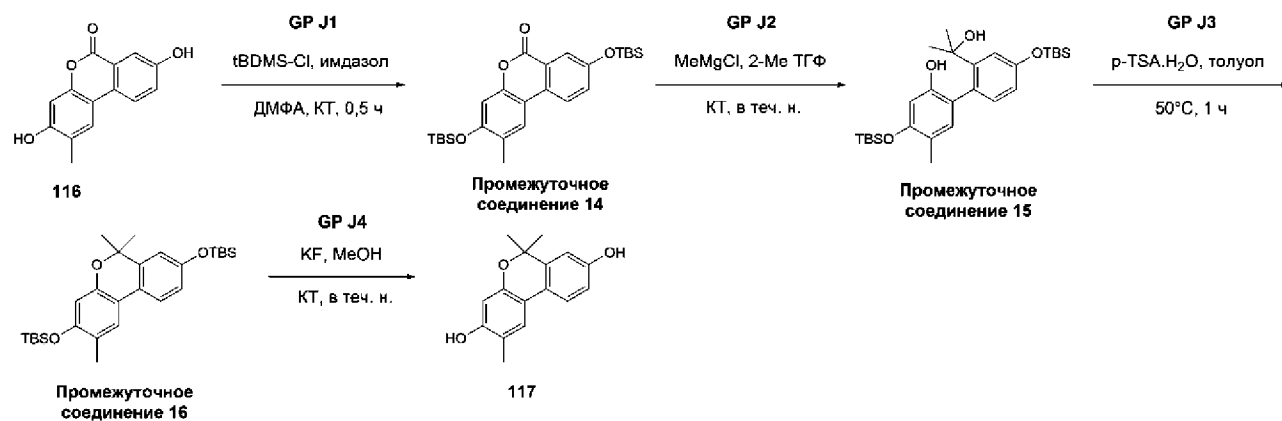
### 2-Хлор-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол (115)

Раствор неочищенного ((2-хлор-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-  
5 бутилдиметилсилан) (промежуточное соединение 13) (0,783 ммоль) в MeOH (5,0 мл)  
обрабатывали 4 М раствором HCl в диоксане (1,96 мл, 7,83 ммоль) и реакционную смесь  
перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь  
концентрировали *in vacuo* и остаток распределяли между ДХМ (x2) и водой. Объединенный  
10 органический экстракт промывали соляным раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и  
концентрировали *in vacuo*, а неочищенный остаток очищали хроматографией на  
силикагеле, используя в качестве элюента 0-50% EtOAc в циклогексане, с получением  
указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (60 мг, выход  
31%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (1H, ушир. с.), 9,60 (1H, ушир. с.), 7,66 (1H, с),  
7,54 (1H, д J=8,3 Гц), 6,74 (1H, д J=7,5 Гц), 6,62 (1H, с), 6,53 (1H, с), 4,99 (2H, с); ЖХМС  
15 (Способ 3): R<sub>t</sub>=3,57 мин; m/z=246,9 [M-H]<sup>-</sup>.

## Процедура J

### 3,8-Дигидрокси-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-он (116) и

### 2,6,6-триметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол (117)



20

### 3,8-Дигидрокси-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-он (116)

3,8-Дигидрокси-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали с использованием общих  
процедур А и С2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (2H, ушир. с.), 8,11 (1H, д J=8,9 Гц),  
7,92 (1H, с), 7,50 (1H, д J=2,7 Гц), 7,31 (1H, дд J=2,7, 8,7 Гц), 6,74 (1H, с), 2,21 (3H, с); ЖХМС  
25 (Способ 3): R<sub>t</sub>=3,45 мин; m/z=242,9 [M+1]<sup>+</sup>.

## GP J1

### 3,8-бис((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-он



**(промежуточное соединение 14)**

3,8-*бис*((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали из 3,8-дигидрокси-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-один (**120**) с использованием общей процедуры II

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (1H, д J=8,7 Гц), 7,76 (1H, д J=2,7 Гц), 7,71 (1H, с), 7,28 (1H, дд J=2,6, 8,8 Гц), 6,78 (1H, с), 2,29 (3H, с), 1,03 (9H, с), 1,01 (9H, с), 0,27 (6H, с), 0,26 (6H, с).

**GP J2**

- 10 **4,4'-*бис*((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-ол (промежуточное соединение 15)**

К раствору 3,8-*бис*((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-6Н-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 14) (300 мг, 0,637 ммоль) в 2-Ме ТГФ (6,0 мл) добавляли  $\text{MeMgCl}$  (3,0 М в ТГФ; 0,64 мл, 1,92 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 15 комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (x 2), затем сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (320 мг, количественный показатель).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (1H, д J=2,5 Гц), 6,94 (1H, д J=8,2 Гц), 6,86 (1H, с), 6,75 (1H, дд J=2,5, 8,2 Гц), 6,43 (1H, с), 20 5,08 (1H, с), 2,13 (3H, с), 2,04 (1H, с), 1,53 (3H, с), 1,42 (3H, с), 1,03 (9H, с), 1,01 (9H, с), 0,26 (3H, с), 0,25 (3H, с), 0,24 (6H, с).

**GP J3**

- 25 **((2,6,6-триметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)*бис*(окси))*бис*(трет-бутилдиметилсилан) (промежуточное соединение 16)**

Раствор 4,4'-*бис*((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-ола (промежуточное соединение 15) (320 мг, 0,637 ммоль) в толуоле (5,0 мл) обрабатывали  $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  и полученную смесь нагревали в течение 1 ч при 50°C. Полученный раствор очищали непосредственно хроматографией на диоксиде кремния, 30 используя ДХМ в качестве элюента, с получением продукта в виде бесцветного масла (280 мг, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (1H, д J=8,4 Гц), 6,38 (1H, с), 6,77 (1H, дд J=2,4, 8,4 Гц), 6,68 (1H, д J=2,4 Гц), 6,39 (1H, с), 2,19 (3H, с), 1,57 (6H, с), 1,02 (9H, с), 0,99 (9H, с), 0,23 (6H, с), 0,21 (6H, с). ЖХМС (Способ 3):  $R_t=3,57$  мин;  $m/z=246,9$  [M-H] $^-$ .

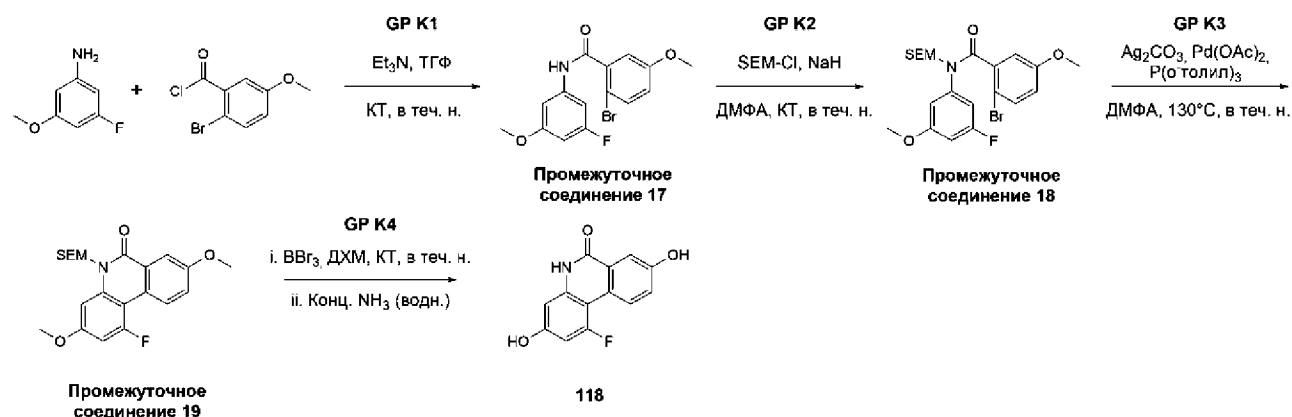
- 35 **GP J4**

## 2,6,6-Триметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол (117)

Суспензия ((2,6,6-триметил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-бутилдиметилсилан) (промежуточное соединение 16) (270 мг, 0,557 ммоль) в MeOH (5,0 мл) обрабатывали твердым KF (97 мг, 1,67 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь абсорбировали HMN и очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-30% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с получением получистого продукта в виде бледно-желтого масла (121 мг). Дальнейшая очистка путем растирания из смеси ДХМ и н-пентана давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (91 мг, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (1H, с), 9,32 (1H, с), 7,47 (1H, д J=8,4 Гц), 7,38 (1H, с), 6,71 (1H, дд J=2,3, 8,4 Гц), 6,66 (1H, д J=2,3 Гц), 6,31 (1H, с), 2,09 (3H, с), 1,50 (6H, с); ЖХМС (Способ 3): R<sub>t</sub>=3,80 мин; m/z=257,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Процедура К

### 15 1-Фтор-3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-он (118)



### GP K1

### 2-Бром-N-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метоксибензамид (промежуточное соединение 17)

К раствору 2-бром-5-метоксибензоилхлорида (694 мг, 2,78 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли триэтиламин (0,58 мл, 4,17 ммоль), а затем 5-метоксианилин (393 мг, 2,78 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем распределяли между водой и ДХМ (x 2), объединенный органический экстракт сушили и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя 0-100% ДХМ в циклогексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (700 мг, выход 71%). ЖХМС (Способ 6): R<sub>t</sub>=1,53 мин; m/z=354,2/356,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## GP K2

### 2-Бром-N-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метокси-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензамид (промежуточное соединение 18)

5 Раствор 2-бром-N-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метоксибензамида (промежуточное соединение 17) (300 мг, 1,09 ммоль) в сухом ДМФА (3,0 мл) обрабатывали NaN (60 масс.%; 87 мг, 2,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до прекращения выделения газа. К реакционной смеси добавляли SEM-Cl (0,72 мл, 3,27 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (x 3) и объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-30% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (430 мг, выход 97%). ЖХМС (Способ 6):  $R_t=1,89$  мин;  $m/z=482,3/484,3$   $[M+H]^+$ .

15

## GP K3

### 1-Фтор-3,8-диметокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фенантридин-6(5H)-он (промежуточное соединение 19)

20 В микроволновую пробирку загружали раствор 2-бром-N-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метокси-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензамида (промежуточное соединение 18) (830 мг, 1,71 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл). Добавляли  $AgCO_3$  (945 мг, 3,43 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (58 мг, 0,257 ммоль) и три(о-толил)фосфин (156 мг, 0,514 ммоль) и полученную смесь дегазировали в атмосфере аргона перед нагреванием 18 ч при 130°C. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, затем распределяли между водой и EtOAc (x 3) и объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-50% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, с получением получистого продукта (270 мг). Дальнейшая очистка путем растирания из смеси ДХМ и н-пентана давала более чистый продукт, но требовалась дополнительная очистка хроматографией на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в циклогексане в качестве элюента, чтобы получить чистое указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (186 мг, 27%).

30  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,52 (1H, дд  $J=2,5, 9,1$  Гц), 7,98 (1H, д  $J=3,0$  Гц), 7,33 (1H, м), 7,04 (1H, м), 6,66 (1H, дд  $J=2,5, 14,9$  Гц), 5,83 (2H, с), 3,95 (3H, с), 3,90 (3H, с), 3,76 (2H, тт  $J=7,9$  Гц), 0,97 (2H, т,  $J=8,1$  Гц), -0,02 (9H, с).

35

## GP K4

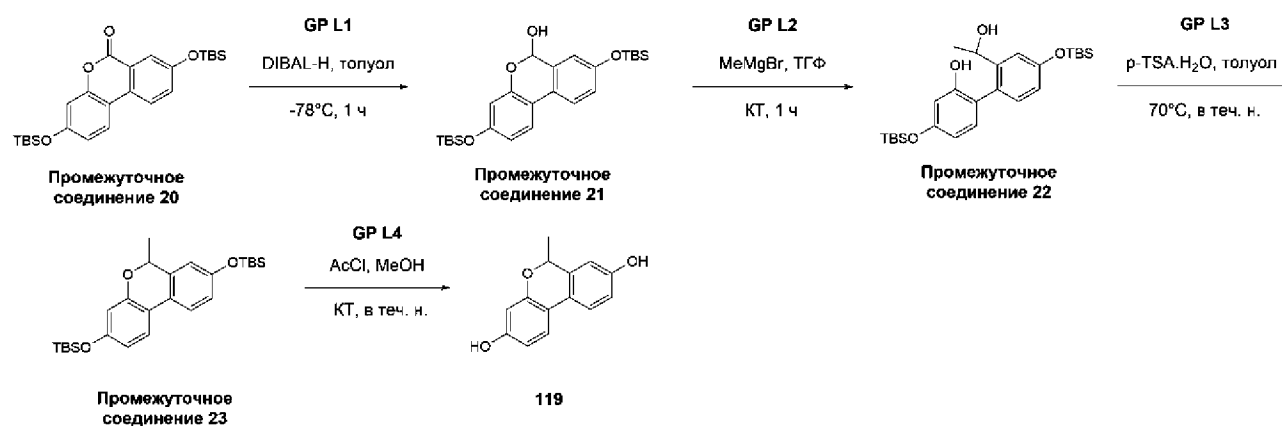
### 1-Фтор-3,8-дигидроксифенантридин-6(5H)-он (118)

5 Раствор 1-фтор-3,8-диметокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фенантридин-6(5H)-она (промежуточное соединение 19) (86 мг, 0,213 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) обрабатывали по каплям  $\text{VBr}_3$  и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно гасили водой, затем подвергали азеотропной перегонке с  $\text{MeOH}$  (x 4), что давало промежуточный гидроксиметиламид после частичного снятия защиты с защитной группы SEM в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (Способ 6):  $R_t=1,09$  мин;  $m/z=276,0$   $[M+1]^+$ .

15 Промежуточный гидроксиметиламид обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака (3,0 мл) и полученный мутный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем подвергали азеотропной перегонке с  $\text{MeOH}$  (x 4), что давало неочищенный продукт в виде серого твердого вещества. Дальнейшая очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой на C18-диоксиде кремния с использованием 3-97%  $\text{MeCN}$  в воде (+0,1% муравьиной кислоты) давала чистое указанное в заголовке соединение в виде серо-белого твердого вещества после лиофилизации (52 мг, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (1H, ушир. с.), 10,05 (2H, ушир. с.), 8,28 (1H, д J=9,2 Гц), 7,66 (1H, д J=2,3 Гц), 7,25 (1H, м), 6,64 (1H, с), 6,49 (1H, д J=15,3 Гц); ЖХМС (Способ 3):  $R_t=2,98$  мин;  $m/z=246,0$   $[M+1]^+$ .

## Процедура L

### 6-Метил-6H-бензо[с]хромен-3,8-диол (119)



25

## GP L1

3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6H-бензо[с]хромен-6-он (промежуточное соединение 20)

3,8-бис((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он получали по общей методике II. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,85–7,80 (м, 1H), 7,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,86–6,80 (м, 2H), 1,02 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,26 (с, 6H), 0,24 (с, 6H).

5

## GPL2

### 3,8-бис((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-ол (промежуточное соединение 21)

К раствору 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-она (промежуточное соединение 20) (912 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (20 мл) в инертной атмосфере и при -78°C очень медленно добавляли DIBAL-H (1M в толуоле, 2,10 мл, 2,10 ммоль). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды при -78°C в соответствии с обработкой по Физеру с последующей обычной обработкой по Физеру. Фильтрация через диоксид кремния и удаление растворителей *in vacuo* давали желаемый лактол в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (921 мг, количественно). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (дд, J = 8,9, 6,9 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,62–6,58 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,25–0,18 (м, 12H).

## 20 GPL3

### 4,4'-бис((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ол (промежуточное соединение 22)

К раствору 3,8-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6Н-бензо[с]хромен-6-ола (промежуточное соединение 21) (458 мг, 1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в инертной атмосфере и при 0°C добавляли MeMgBr (3M в Et<sub>2</sub>O, 1,0 мл). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O; эфирные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через силикагель с промывкой Et<sub>2</sub>O и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (475 мг, количественно). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (д, J = 2,6 Гц, 0,4H), 7,12 (д, J = 2,6 Гц, 0,6H), 7,07 (с, 0,4H), 7,04 (с, 0,6H), 6,96 (д, J = 8,1 Гц, 0,4H), 6,90 (д, J = 8,5 Гц, 0,6H), 6,86–6,78 (м, 1H), 6,52–6,43 (м, 2H), 4,79 (к, J = 6,4 Гц, 0,4H), 4,73 (к, J = 6,5 Гц, 0,6H), 1,36 (д, J = 6,4 Гц, 1,2H), 1,30 (д, J = 6,4 Гц, 1,8H), 1,01 (с, 7,2H), 1,00 (с, 10,8H), 0,25 (с, 4,8H), 0,24 (с, 7,2H).

## 35 GPL4

**((6-Метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-бутилдиметилсилан)  
(промежуточное соединение 23)**

К раствору 4,4'-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2'-(1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-2-ола (промежуточное соединение 22) (470 мг, 0,98 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли моногидрат PTSA (19,0 мг, 0,19 ммоль) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ночи. Реакционную смесь фильтровали через диоксид кремния с промывкой ДХМ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией (двуокись кремния, 0-25% ДХМ/циклогексан) с получением желаемого эфира в виде белого твердого вещества (411 мг, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (дд, J = 8,5, 4,1 Гц, 2H), 6,80 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,61 (дд, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,52 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,17 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,98 (с, 9H) 0,92–0,84 (м, 3H), 0,21 (с, 6H), 0,20 (с, 6H).

**GP L5**

15 **6-Метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диол (119)**

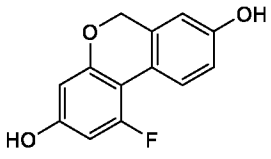
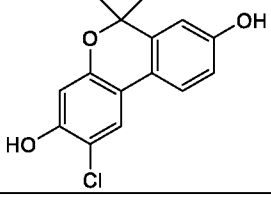
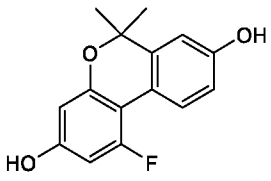
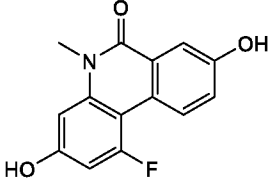
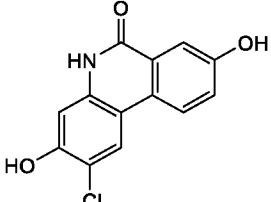
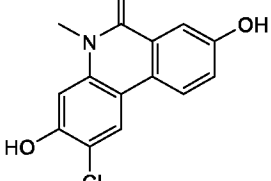
К раствору ((6-метил-6Н-бензо[с]хромен-3,8-диил)бис(окси))бис(трет-бутилдиметилсилана) (промежуточное соединение 23) (411 мг, 0,90 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) при 0°C медленно добавляли ацетилхлорид (96 мл, 1,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток очищали 20 колоночной хроматографией (двуокись кремния, 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (202 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,47 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 7,49 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 6,73 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,43 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,14 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

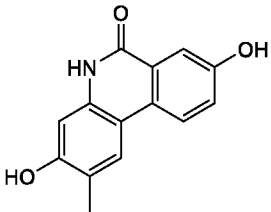
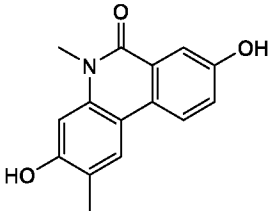
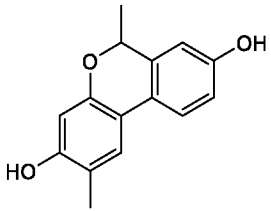
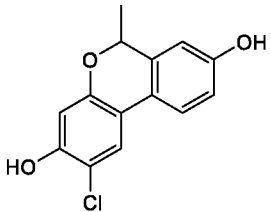
25

Следующие примеры в таблице 2 были приготовлены с использованием методов, аналогичных описанным выше, с использованием указанных общих процедур (GP).

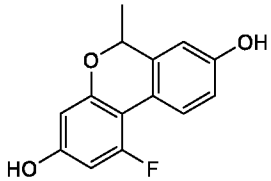
**Таблица 2.**

Прим.	Структура	Общая процедура	Данные <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ	ЖХМС m/z (M+H)	ВЭЖХ R <sub>t</sub> (мин)/метод контроля качества
(120)		I	9,42 (2H, ушир. с.), 7,46 (1H, д J=8,4 Гц), 7,39 (1H, с), 6,72 (1H, м), 6,59 (1H, с),		3,46/3

			6,36 (1H, c), 4,91 (2H, c), 2,10 (3H, c)		
(121)		I	9,79 (2H, ушир. с.), 7,60 (1H, д J=8,1 Гц), 6,77 (1H, дд J=2,5, 8,5 Гц), 6,67 (1H, д J=2,4 Гц), 6,30 (1H, дд J=2,3, 13,5 Гц), 6,24 (1H, м), 4,95 (2H, c)	231,1 [M-H] <sup>-</sup>	3,41/3
(122)		J	аналитические данные в процессе		
(123)		J	9,76 (2H, очень ушир. с.), 7,64 (1H, д J=8,2 Гц), 6,78-6,72 (1H, набл. м), 6,74 (1H, c), 6,27 (1H, дд J=2,3, 13,7 Гц), 6,18 (1H, м), 1,50 (6H, c)	259,0 [M-H] <sup>-</sup>	3,78/3
(124)		K	10,18 (2H, ушир. с.), 8,32 (1H, д J=9,2 Гц), 7,73 (1H, д J=2,4 Гц), 7,25 (1H, м), 6,75 (1H, c), 6,62 (1H, д J=15,3 Гц), 3,64 (3H, c)	260,0	2,32/4
(125)		K	11,51 (1H, ушир. с.), 10,58 (1H, ушир. с.), 10,04 (1H, ушир. с.), 8,21 (1H, д J=8,9 Гц), 8,19 (1H, c), 7,58 (1H, д J=2,7 Гц), 7,21 (1H, д J=2,7, 8,8 Гц), 6,95 (1H, c)	259,9 [M-H] <sup>-</sup>	3,12/3
(126)		K	10,52 (1H, очень ушир. с.), 10,07 (1H, ушир. с.), 8,30 (1H, c), 8,26 (1H, д J=8,9 Гц), 7,64 (1H, д J=2,6	276,0	3,34/3

			Гц), 7,22 (1H, д J=2,6, 8,7 Гц), 7,04 (1H, с), 3,62 (3H, с)		
(127)		К	11,34 (1H, с), 9,81–9,76 (2H, ушир. с.), 8,15 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,90 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,20 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 6,77 (1H, с), 2,19 (3H, с)	242,0	3,05/3
(128)		К	9,87 (2H, ушир. с.), 8,19 (1H, д J= Гц), 8,03 (1H, с), 7,64 (1H, д J=2,7 Гц), 7,21 (1H, д J=2,7, 8,8 Гц), 6,88 (1H, с), 3,62 (3H, с), 2,24 (3H, с)	256,0	3,26/3
(129)		L	9,57-9,26 (2H, ушир. с.), 9,59 (1H, ушир. с.), 7,47 (1H, д J=8,4 Гц), 7,39 (1H, с), 6,73 (1H, дд J=2,4, 8,4 Гц), 6,59 (1H, д J=2,3 Гц), 6,35 (1H, с), 5,09 (1H, к J=6,5 Гц), 2,10 (3H, с), 1,43 (1H, д J=6,5 Гц)	242,0	3,63/4
(130)		L	10,18 (1H, ушир. с.), 9,59 (1H, ушир. с.), 7,66 (1H, с), 7,55 (1H, д J=8,5 Гц), 6,74 (1H, дд J=2,5, 8,4 Гц), 6,61 (1H, д J=2,4 Гц), 6,51 (1H, с), 5,18 (1H, к J=6,5 Гц), 1,43 (1H, д J=6,5 Гц)	263,9	3,76/3

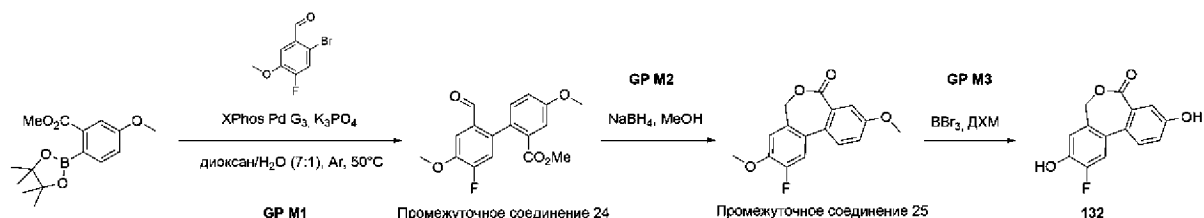


(131)		L	10,31-9,25 (2H, 2 x ушир. с.), 7,62 (1H, д J=8,3 Гц), 6,76 (1H, дд J=2,5, 8,5 Гц), 6,66 (1H, д J=2,5 Гц), 6,28 (1H, дд J=2,3, 13,6 Гц), 6,23-6,20 (1H, м), 5,18 (1H, к J=6,5 Гц), 1,45 (1H, д J=6,5 Гц)	245,0 [M-H] <sup>-</sup>	2,87/4
-------	---	---	--	-----------------------------	--------

Спектры ЯМР получали в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, если не указано иное.

## Процедура М

### 5 10-фтор-3,9-дигидроксибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (132)



#### GP M1

#### Метил-5'-фтор-2'-формил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат (промежуточное соединение 24)

- 10 Смесь 2-бром-4-фтор-5-метоксибензальдегида (250 мг, 1,07 ммоль), метил-5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (345 мг, 1,18 ммоль) и фосфата калия (683 мг, 3,22 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) помещали в пробирку и дегазировали продувкой аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли XPhos-Pd-G3 (45 мг, 0,05 ммоль) и смесь герметизировали, дегазировали и продували аргоном. Смесь нагревали
- 15 при 50°C в течение 1 часа. Полученную охлажденную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc (x 3) и объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-25% EtOAc в циклогексане в качестве элюента с получением
- 20 указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого масла (280 мг, выход 82%).
- <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,66 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,14–7,08 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,99 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,67 (3H, с).

#### GP M2

### 10-Фтор-3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (промежуточное соединение 25)

К раствору метил-5'-фтор-2'-формил-4,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (промежуточное соединение 24) (270 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (4 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (32 мг, 0,85 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин, затем гасили водой и упаривали. Полученную смесь разбавляли водой и EtOAc; это приводило к образованию большого осадка на поверхности раздела, который отделяли фильтрованием и растворяли в большом объеме этилацетата, а объединенный органический экстракт концентрировали *in vacuo*. Твердый остаток растворяли в смеси CHCl<sub>3</sub>/MeOH и упаривали до половины объема, после чего продукт кристаллизовался в виде белого твердого вещества; маточные растворы адсорбировали на HMN и очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% EtOAc в ДХМ в качестве элюента с получением дополнительного продукта. Две партии продукта объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, выход 61%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,44 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,33 (1H, д, J=11,9 Гц), 7,21 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,2 Гц), 5,03–4,89 (2H, м), 3,96 (3H, с), 3,91 (3H, с).

### GP M3

#### 10-фтор-3,9-дигидроксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (132)

10-Фтор-3,9-диметоксидибензо[с,е]оксепин-5(7H)-он (промежуточное соединение 25) (145 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в ДХМ (10 мл) и по каплям добавляли трибромид бора (2 мл, 1 М раствор в ДХМ, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученный желтый раствор перемешивали в течение ночи с получением желтой суспензии. Смесь охлаждали в ледяной воде и по каплям добавляли изопропанол (5 мл), чтобы погасить реакцию. Растворители удаляли в вакууме. Полученный бежевый порошок растворяли в MeOH, адсорбировали на HMN и очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-30% EtOAc в ДХМ с получением нечистого продукта, который повторно очищали на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (25 мг, 19%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,59–9,60 (2H, м), 7,50 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,11 (1H, дд, J=2,7, 8,6 Гц), 5,10–4,74 (2H, м). ЖХМС (Способ 3): R<sub>t</sub>=2,96 мин; m/z=259,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Дополнительные соединения получают в соответствии со способами, адаптированными из вышеописанных процедур.

### **Пример 3: Анализ жизнеспособности клеток**

Жизнеспособность клеток определяли с использованием анализа CellTiter-Glo® 2.0. Анализ w обеспечивает однородный метод определения количества жизнеспособных  
5 клеток в культуре путем количественного определения количества присутствующей АТФ, что указывает на наличие метаболически активных клеток.

В 1-й день миобласты C2C12 (ATCC #CRL-1772) высевали в планшеты 96w с белыми стенками и прозрачным дном по 8000 клеток/лунку в обычной среде DMEM с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS) и пенициллина-стрептомицина (100 ЕД/мл). На 2-й день клетки обрабатывали 0,1% ДМСО (носитель, n=6 на планшет), Toin-2 в качестве положительного контроля (n=6 на планшет) и испытываемыми соединениями на 8-точечной кривой концентрация-реакция, начиная с 50 мкМ с 2-кратными разведениями (n=1 на планшет и на концентрации). Всего было  
10 получено 3 биологических повтора для каждого тестируемого соединения и концентрации с использованием трех разных 96-луночных планшетов с одной и той же схемой обработки. На 3-й день добавляли реагент CellTiter-Glo (2x исходный раствор) (Promega), перемешивали две минуты на орбитальном встряхивателе и инкубировали 10 минут при комнатной температуре в темноте перед измерением люминесценции с помощью ридера PHERAstar (0,25 с). Процент эффективности (PE) каждой концентрации тестируемого  
15 соединения соответствует ингибированию сигнала по сравнению с носителем (0,1% ДМСО) и рассчитывался следующим образом:  $PE = 100 - \left( \frac{h}{h_0} \right) \times 100$ .

### **Пример 4: Противовоспалительный анализ**

Противовоспалительное действие соединений определяли путем измерения  
25 выработки цитокина IL-6 при стимуляции липополисахаридом (LPS).

В 1-й день клетки RAW264,7 (ATCC #TIB-71) высевали в планшеты 96w (без покрытия) в количестве 20 000 клеток/лунку в обычной среде DMEM с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS) и пенициллином-стрептомицина (100 ЕД/мл). На 2-й день клетки обрабатывали 0,1% ДМСО (носитель, n=6  
30 на планшет), 50 мкМ уролитина А (положительный контроль, n=6 на планшет) и испытываемыми соединениями на 8-точечной кривой концентрация-реакция, начиная с 50 мкМ с 2-кратными разведениями (n=1 на планшет и на концентрации). Всего было получено 2 биологических повтора для каждого тестируемого соединения и концентрации с использованием двух разных 96-луночных планшетов с одной и той же схемой обработки.  
35 Через два часа после добавления соединения к клеткам добавляли LPS в конечной

концентрации 1000 нг/мл. На 3-й день собирали супернатанты клеточных культур через 24 ч после обработки LPS. Образцы супернатантов разбавляли в 10 раз и определяли количество IL-6 с использованием MSD U-PLEX® Mouse IL-6 в соответствии с инструкциями поставщика (MesoScale Discoveries; K15069L-2). Процент эффективности (PE) каждой концентрации тестируемого соединения соответствует ингибированию сигнала по сравнению с носителем (0,1% ДМСО) и рассчитывался следующим образом:  
5  $=100 - ((h) / (h)) \times 100$ .

### **Пример 5: Анализ митоза**

10 Как было показано ранее, обработка миобластов C2C12 UA приводила к индукции митоза, характеризующейся фрагментацией митохондрий и уменьшением их содержания (Ryu et al., Nat Med 2016). Индукцию митоза определяли с помощью фенотипического анализа с многопараметрической визуализацией путем окрашивания формы и содержимого митохондрий с использованием иммуноокрашивания TOMM20.

15 В 1-й день миобласты C2C12 (ATCC #CRL-1772) высевали в планшеты 96w в количестве 2000 клеток/лунку в обычной среде DMEM с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS) и пенициллином-стрептомицином (100 ЕД/мл). На 2-й день клетки обрабатывали 0,1% ДМСО (носитель, n=6 на планшет), 50 мкМ UA (положительный контроль) и тестируемыми соединениями на 8-  
20 точечной кривой концентрация-ответ, начиная с 50 мкМ с 2-кратными разведениями (n=1 на планшет и на концентрации). Всего было получено 3 биологических повтора для каждого тестируемого соединения и концентрации с использованием трех разных 96-луночных планшетов с одной и той же схемой обработки. На 3-й день после 24-часовой обработки клетки фиксировали 3,7% формальдегидом, промывали PBS и хранили при 4°C. На 4-й день  
25 клетки сначала блокировали 3% BSA, 2% FBS, 0,2% Triton-X100 в PBS перед иммуноцитохимическим окрашиванием с использованием антител кролика к Tom20 (CST; 1:300) и антител осы к кролику (Cy5) и DAPI-окрашивания для подсчета ядер. Визуализацию DAPI и Cy5 проводили на 5-й день на IN Cell 6000 (GE Healthcare). Сигнал измеряли с использованием анализа с многопараметрической визуализацией области  
30 Tom20, нормализованного по количеству ядер (площадь/ядро) (20x). Процент эффективности (PE) каждой концентрации тестируемого соединения соответствовал индукции, нормализованной к положительному контролю (50 мкМ UA), и рассчитывался следующим образом:  $=100 - ((-)/(-h)) \times 100$ .

### **Пример 6: Анализ окисления жирных кислот**

Миобласты C2C12 культивировали в среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), включающей 25 мМ глюкозы, 10% фетальной телячьей сыворотки и 1% PenStrep. Дифференцировку индуцировали в течение четырех дней в среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), включающей 25 мМ глюкозы, 2% лошадиной сыворотки и 1% PenStrep. Дыхание, вызванное окислением жирных кислот, оценивали в миотрубках C2C12 с использованием анализатора внеклеточного потока XF96. После полной дифференцировки в 96-луночной планшете миотрубки C2C12 обрабатывали в среде с ограничением субстрата на основе DMEM, содержащей 0,5 мМ глюкозы, 1 мМ GlutaMAX, 0,5 мМ карнитина, в течение 24 часов. Клетки обрабатывали 0,1% ДМСО (носитель, n=6), 50 мкМ UA (положительный контроль, n=6) и тестируемыми соединениями на 3-точечной кривой концентрация-реакция, начиная с 50 мкМ, с 2-кратными разведениями (n=4 на планшет и на концентрации).

За 20 минут до анализа клетки дважды промывали средой для анализа (111 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 1,25 мМ CaCl<sub>2</sub>, 2 мМ MgSO<sub>4</sub>, 1,2 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2,5 мМ глюкозы, 0,5 мМ карнитина и 5 мМ HEPES, доводили до pH 7,4 при 37°C в день анализа). Затем клетки инкубировали в течение 20 мин в инкубаторе без CO<sub>2</sub>. Непосредственно перед началом анализа в клетки добавляли субстрат XF Palmitate-BSA FAO (Seahorse Bioscience) в конечной концентрации пальмитата 166 мкМ.

Скорость потребления кислорода определяли на базовом уровне и после добавления FCCP в концентрации 1 мкМ. Процент эффективности (PE) каждой концентрации тестируемого соединения на базовом уровне соответствует индукции, нормализованной к положительному контролю (50 мкМ UA), и рассчитывался следующим образом: 
$$= ((\text{сигнальное соединение} - h) / (-h)) \times 100.$$

## 25 **Пример 7: Фармакокинетические анализы**

*Микросомальная стабильность печени: формат периода полувыведения/собственного клиренса*

Стабильность тестируемого соединения (1 мкМ) измеряли после инкубации при 37°C с микросомами печени (0,5 мг белка/мл для всех видов) в присутствии кофактора NADPH. Инкубации готовили дважды, аликвоты отбирали через 0, 5, 10, 20 и 40 минут, реакцию останавливали и соединение экстрагировали добавлением растворителя. Исчезновение исходного соединения контролировали с помощью ЖХ-МС/МС, а период полувыведения определяли в течение времени инкубации. Значение периода полураспада использовали для расчета внутреннего клиренса *in vitro*, выраженного в мкл/мин/мг белка.

35

### *Стабильность криоконсервированных гепатоцитов: период полураспада/внутренний клиренс*

Стабильность криоконсервированных гепатоцитов: формат периода полужизни/внутреннего клиренса. Стабильность испытуемого соединения (1 мкМ) измеряли после инкубации при 37°C с криоконсервированными гепатоцитами в суспензии при плотности клеток 0,5 миллиона клеток на мл (0,25 миллиона клеток на мл для мыши). Инкубации готовили в двух экземплярах, аликвоты отбирали в семь моментов времени в течение 120 минут, реакции останавливали и соединение экстрагировали добавлением растворителя. Исчезновение исходного соединения отслеживали с помощью ЖХ-МС/МС и определяли период полувыведения в ходе инкубации. Полученное значение периода полувыведения использовали для расчета внутреннего клиренса *in vitro*, выраженного в мкл/мин/миллион клеток.

### 15 **Пример 8: Анализ растворимости**

Используя исходный раствор испытуемого соединения в 100% ДМСО, готовили дубликаты разведения при номинальной концентрации 200 мкМ в 0,1 М фосфатно-солевом буфере (PBS) при pH 7,4 с конечным содержанием ДМСО 2%. Калибровочные стандарты тестируемого соединения готовили при 200 мкМ и 10 мкМ в 100% ДМСО. Разведения PBS и ДМСО уравнивали на встряхиваемой платформе при комнатной температуре в течение двух часов перед фильтрованием с использованием планшета для определения растворимости Multiscreen HTS (Millipore).

Фильтраты анализировали с помощью ЖХ-УФ-МС, и концентрацию соединения в фильтрате PBS определяли путем сравнения пика УФ-поглощения с пиком двух калибровочных стандартов ДМСО. Масс-спектрометрию использовали для подтверждения присутствия ожидаемого молекулярного иона в измеренном УФ-пике. Эффективный диапазон анализа составляет 5-200 мкМ.

### 30 **Пример 9: Биодоступность испытуемых соединений в плазме после перорального введения мышам**

#### *Протокол № 1 для отбора проб *in vivo**

Самцам мышей CD-1 вводили либо однократную внутривенную, либо однократную пероральную дозу тестируемого соединения при целевых уровнях доз 1 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно.

35 Для внутривенной доставки испытуемые соединения готовили в смеси 20% ДМСО,

30% ПЭГ400, 50% воды. Для пероральной доставки испытуемые соединения готовили в растворе ДМСО 15%, 85% (0,5% метилцеллюлозы/0,25% Tween 80 в воде). Для обоих составов тестируемое соединение сначала растворяли в ДМСО, а затем разбавляли водой для достижения желаемой концентрации дозы. После приготовления дозированные носители непрерывно перемешивали перед их введением. Мыши имели свободный доступ к пище и воде на протяжении всего исследования.

У животных, которым вводили внутривенно, цельную кровь собирали через 5 минут, 15 минут, 1 час, 2 часа и 4 часа, в то время как у животных, которым вводили перорально, собирали через 30 минут, 1 час, 4 часа, 6 часов.

#### *Протокол № 2 для отбора проб in vivo*

Самцам мышей CD-1 вводили либо однократную пероральную дозу одного испытуемого соединения за один раз при целевом уровне дозы 10 мг/кг, либо однократное внутривенное введение кассеты, содержащей до 5 испытуемых соединений за раз в номинальной целевой дозе 0,5 мг/кг.

Для внутривенной доставки испытуемые соединения готовили в смеси 20% ДМСО, 30% ПЭГ400, 50% воды. Для пероральной доставки испытуемые соединения готовили в растворе ДМСО 15%, 85% (0,5% метилцеллюлозы/0,25% Tween 80 в воде). Для обоих составов тестируемое соединение сначала растворяли в ДМСО, а затем разбавляли водой для достижения желаемой концентрации дозы. После приготовления дозированные носители непрерывно перемешивали перед их введением. Мыши имели свободный доступ к пище и воде на протяжении всего исследования.

У животных, которым вводили внутривенно, цельную кровь собирали через 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа и 8 часов, а у животных, которым вводили перорально, собирали через 15 минут, 4 часа и 24 часа.

#### *Анализ проб*

Репрезентативные аликвоты образцов плазмы разбавляли соответствующим образом контрольной матрицей, чтобы убедиться, что концентрации тестируемого соединения находятся в пределах диапазона калибровочной кривой, затем экстрагировали путем осаждения белков матрицы смесью ацетонитрил/вода, содержащей аналитический внутренний стандарт. Исследуемые образцы анализировали на наличие тестируемого соединения по ряду стандартов калибровки и контроля качества, приготовленных в контрольной матрице, соответствующей видам и полу. Репрезентативные аликвоты лекарственных составов, взятых во время дозирования (в трех экземплярах),

последовательно разбавляли ДМСО, а затем вносили в аликвоту контрольной мышьиной плазмы.

#### *Анализ данных*

5 Фармакокинетический анализ выполняли с использованием средних данных, некомпартментного анализа и номинальной дозы тестируемого вещества, вводимого мышам. Площадь под кривой зависимости плазмы от времени до последней измеряемой концентрации,  $AUC_{0-last}$  (ч.нг/мл или ч.нг/г) или до бесконечности  $AUC_{0-\infty}$  (ч.нг/мл или ч.нг/г) были рассчитаны по методу линейного увеличения/логарифма вниз. Концентрации  
10 ниже предела количественного определения устанавливали равными нулю. Биодоступность определяли путем расчета отношения AUC после перорального введения к AUC после внутривенного введения и выражали в процентах.

Определенные соединения настоящего изобретения показали неожиданно  
15 улучшенную биодоступность независимо от их растворимости в воде. Биодоступность соединений ограничена скоростью их сольватации. Следовательно, можно ожидать, что соединение с более высокой растворимостью в воде обеспечит улучшенную растворимость и повышенную биодоступность. Примечательно, что, как показано на фиг. 9, соединение,  
указанное в строке б, обеспечивает неожиданно улучшенную биодоступность, несмотря на  
20 низкую растворимость в воде.

#### **Пример 10: Измерение проникновения в мышцы и ткани головного мозга у мышей**

##### *Протокол отбора проб in vivo*

Самцам мышей CD-1 вводили однократную пероральную дозу тестируемого  
25 соединения при целевом уровне дозы 10 мг/кг. Тестируемые соединения готовили в растворе ДМСО 15%, 85% (0,5% метилцеллюлоза/0,25% Tween 80 в воде). Тестируемое соединение сначала растворяли в ДМСО, а затем разбавляли водой для достижения желаемой концентрации дозы. После приготовления дозированные носители непрерывно перемешивали перед их введением. Мыши имели свободный доступ к пище и воде на  
30 протяжении всего исследования.

Мозговые и мышечные ткани собирали в разные моменты времени, включая 15 минут, 2 часа, 4 часа и 8 часов. Мозг и ткань скелетных мышц удаляли и промывали физиологическим раствором. Образцы промокали сухим мгновенным замораживанием в жидком азоте.

35



### *Анализ проб*

Репрезентативные аликвоты образцов ткани разбавляли соответствующим образом контрольной матрицей, чтобы гарантировать, что концентрации тестируемого соединения находятся в пределах диапазона калибровочной кривой, затем экстрагировали путем осадения белков матрицы смесью ацетонитрил/вода, содержащей аналитический внутренний стандарт. Исследуемые образцы анализировали на наличие тестируемого соединения по ряду стандартов калибровки и контроля качества, приготовленных в контрольной матрице, соответствующей видам и полу. Репрезентативные аликвоты лекарственных составов, взятых во время дозирования (в трех экземплярах), последовательно разбавляли ДМСО, а затем вносили в аликвоту контрольной ткани мыши. Концентрации в мышцах и головном мозге были скорректированы с учетом коэффициента разбавления при гомогенизации, и результаты представлены в виде нг/г ткани.

### *Анализ данных*

Фармакокинетический анализ выполняли с использованием средних данных, некомпартментного анализа и номинальной дозы тестируемого вещества, вводимого мышам. Для каждого испытуемого соединения рассчитывали средние концентрации в тканях на момент времени и определяли  $C_{max}$  (нг/г ткани) (максимальная концентрация).

### **Пример 11: Антиферроптотический анализ**

Антиферроптотическую активность соединений определяли путем измерения жизнеспособности клеток после совместной обработки индуктором ферроптоза 1S,3R-RSL3 (CAS №:1219810-16-8; далее RSL3). Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа CellTiter-Glo® 2.0. Анализ обеспечивает однородный метод определения количества жизнеспособных клеток в культуре путем количественного определения количества присутствующей АТФ, что указывает на присутствие метаболически активных клеток.

В 1-й день миобласты C2C12 (ATCC #CRL-1772) высевали в планшеты 96w с белыми стенками и прозрачным дном по 1 500 клеток/лунку в обычной среде DMEM с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS) и пенициллина-стрептомицина (100 ЕД/мл). На 2-й день клетки обрабатывали 0,1% ДМСО (носитель, n=8 на планшет), RSL3 при 1,25 мкМ в качестве положительного контроля (n=8 на планшет) и тестируемыми соединениями на 5-точечной кривой концентрация-реакция, начиная с от 50 мкМ с 2-кратными разведениями (n=4 на планшет и на концентрации), в присутствии или в отсутствие RSL3 1,25 мкМ. На 3-й день добавляли реагент CellTiter-Glo

(2x исходный раствор) (Promega), перемешивали две минуты на орбитальном встряхивателе и инкубировали 10 минут при комнатной температуре в темноте перед измерением люминесценции с помощью ридера FLUOstar OPTIMA (0,25 с). Процент эффективности (PE) каждой концентрации тестируемого соединения соответствует сохранению клеточной жизнеспособности по сравнению с RSL3 1,25 мкМ отдельно и каждой концентрацией тестируемого соединения отдельно:

$$PE = \left( \frac{\text{сигнал (соединение [n мкМ] + RSL3 [1,25 мкМ])} - \text{средний сигнал (RSL3 [1,25 мкМ])}}{\text{средний сигнал (соединение [n мкМ])}} \right) * 100$$

10 Оценка 0% означает, что соединение не обладает какой-либо антиферроптотической активностью. Оценка 100% означает, что соединение полностью восстанавливает жизнеспособность клеток и обладает максимально возможной антиферроптотической активностью.

## 15 **ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ**

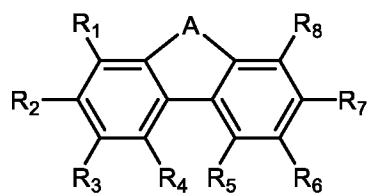
Все патенты США и публикации заявок на патенты США и РСТ, цитируемые здесь, настоящим включены в качестве ссылки.

## **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

20 Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных здесь. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia):



(Ia)

5 где



X<sub>1</sub> выбран из O и S;

Y<sub>1</sub> представляет собой O;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H и галогена;

10 R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из H, CN, OH, CF<sub>3</sub>, галогена и алкила;

один из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой H, OH или OAc и другой из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой галоген, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

15 каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C(O)-алкила, гидроксипалкила, аминокалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

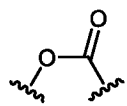
каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминокалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила

25 и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> каждый представляет собой O, R<sub>2</sub> представляет собой OH и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>7</sub> не представляет собой OBn, если X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> каждый представляет собой O, R<sub>7</sub> представляет собой OH и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>2</sub> не представляет собой OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>,

30 или его фармацевтически приемлемая соль.



2. Соединение по п. 1, где А представляет собой
3. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>2</sub> представляет собой Н.
- 5 4. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>2</sub> представляет собой ОН.
5. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>2</sub> представляет собой ОАс.
6. Соединение по любому из пп. 3-5, где
- 10 R<sub>2</sub> выбран из галогеналкила, замещенного циклоалкила, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub> и C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;  
 R<sub>9</sub> выбран из ОН, замещенного циклоалкила и гетероциклоалкила;  
 R<sub>10</sub> выбран из алкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и
- 15 R<sub>11</sub> представляет собой Н и R<sub>12</sub> представляет собой алкилгетероциклоалкил.
7. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>7</sub> представляет собой Н.
8. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>7</sub> представляет собой ОН.
- 20 9. Соединение по п. 1 или 2, где R<sub>7</sub> представляет собой ОАс.
10. Соединение по любому из пп. 7-9, где
- 25 R<sub>7</sub> выбран из галогеналкила, замещенного циклоалкила, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub> и C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;  
 R<sub>9</sub> выбран из ОН, замещенного циклоалкила и гетероциклоалкила;  
 R<sub>10</sub> выбран из алкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и
- 30 R<sub>11</sub> представляет собой Н и R<sub>12</sub> представляет собой алкилгетероциклоалкил.
11. Соединение по п. 6 или 10, где замещенный циклоалкил в каждом случае независимо замещен ОН, галогеном или гидроксипалкилом.
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый

представляет собой Н.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой Н.

5

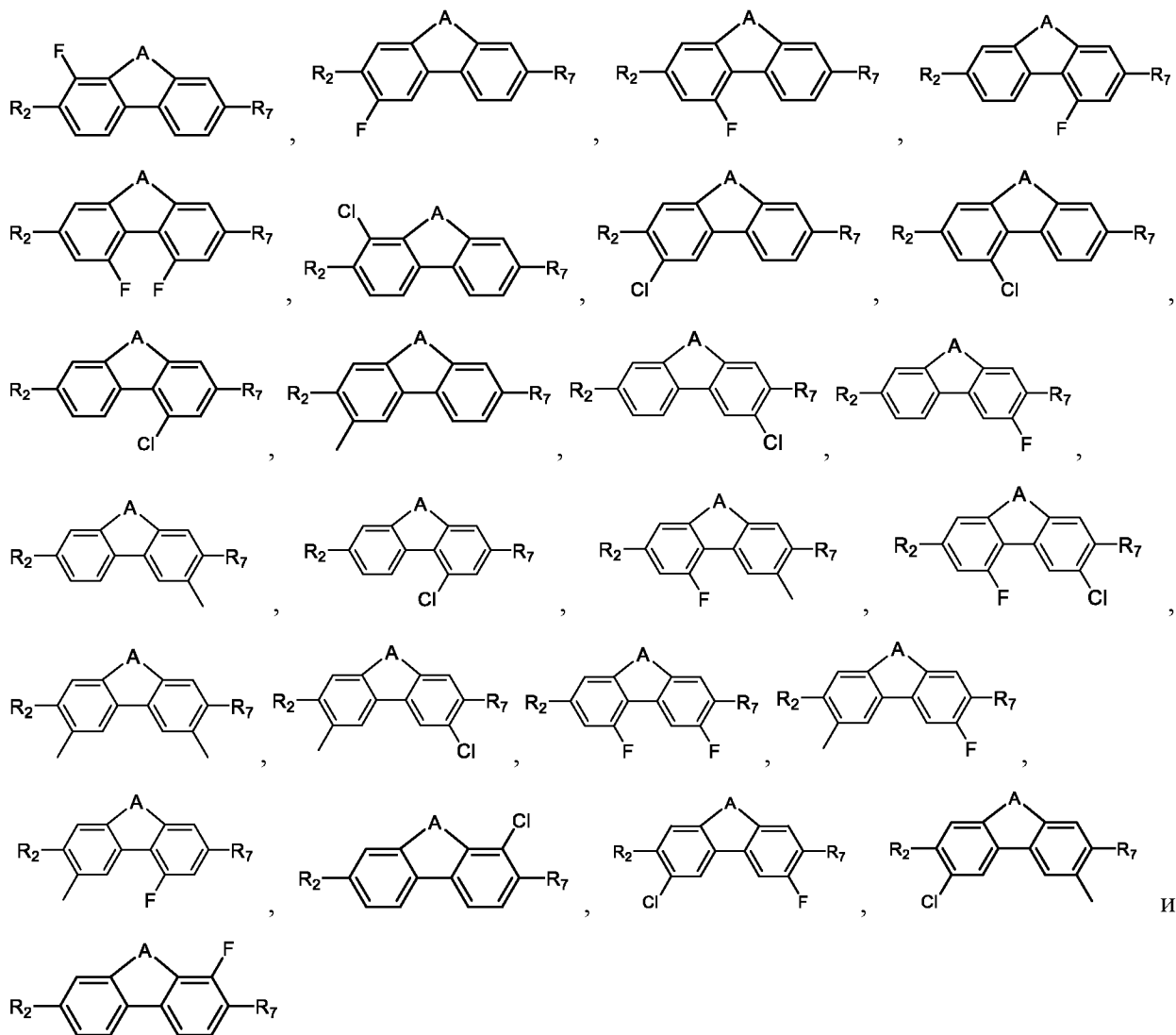
14. Соединение по любому из пп. 1-11, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляют собой Н.

15. Соединение по п. 13, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

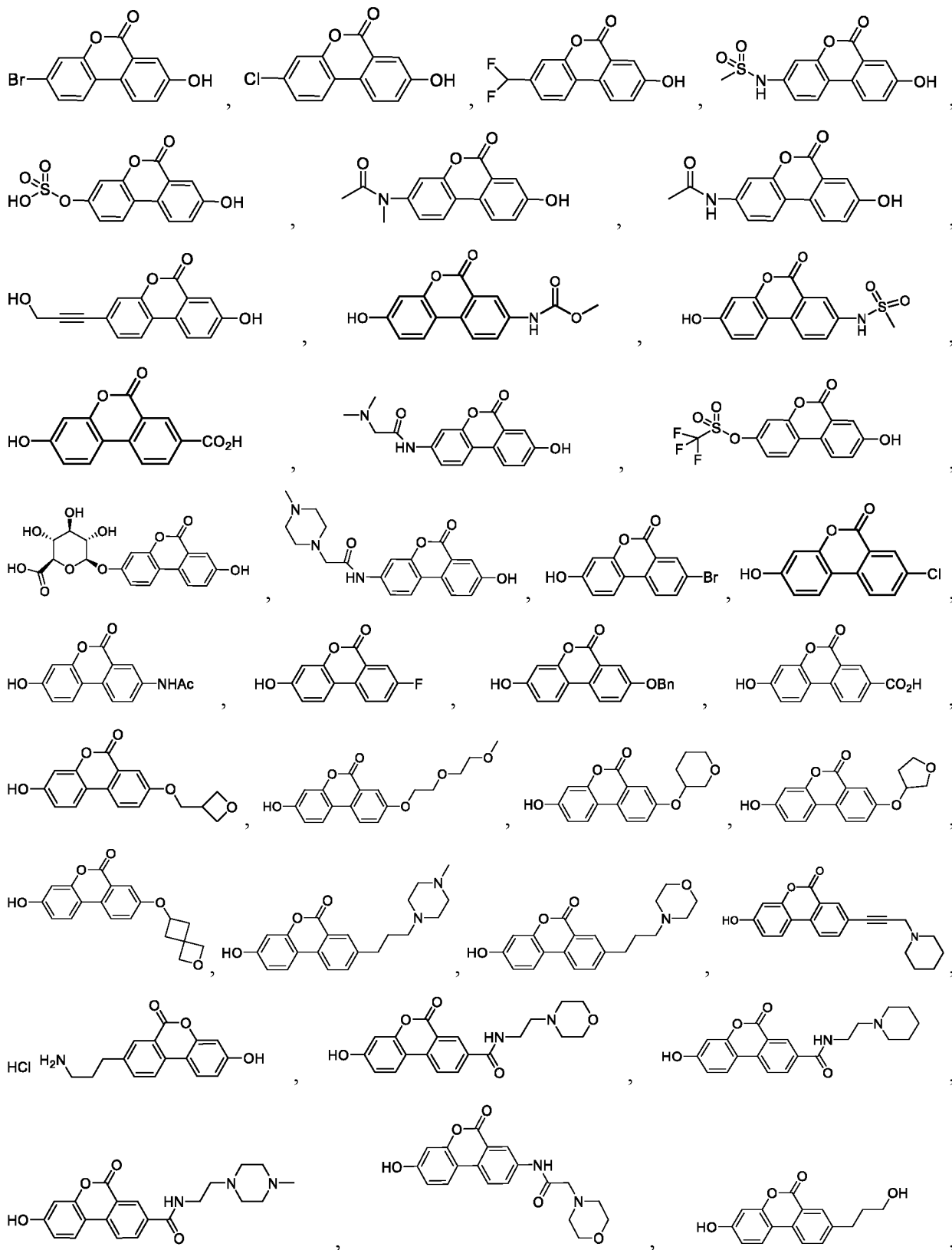
10

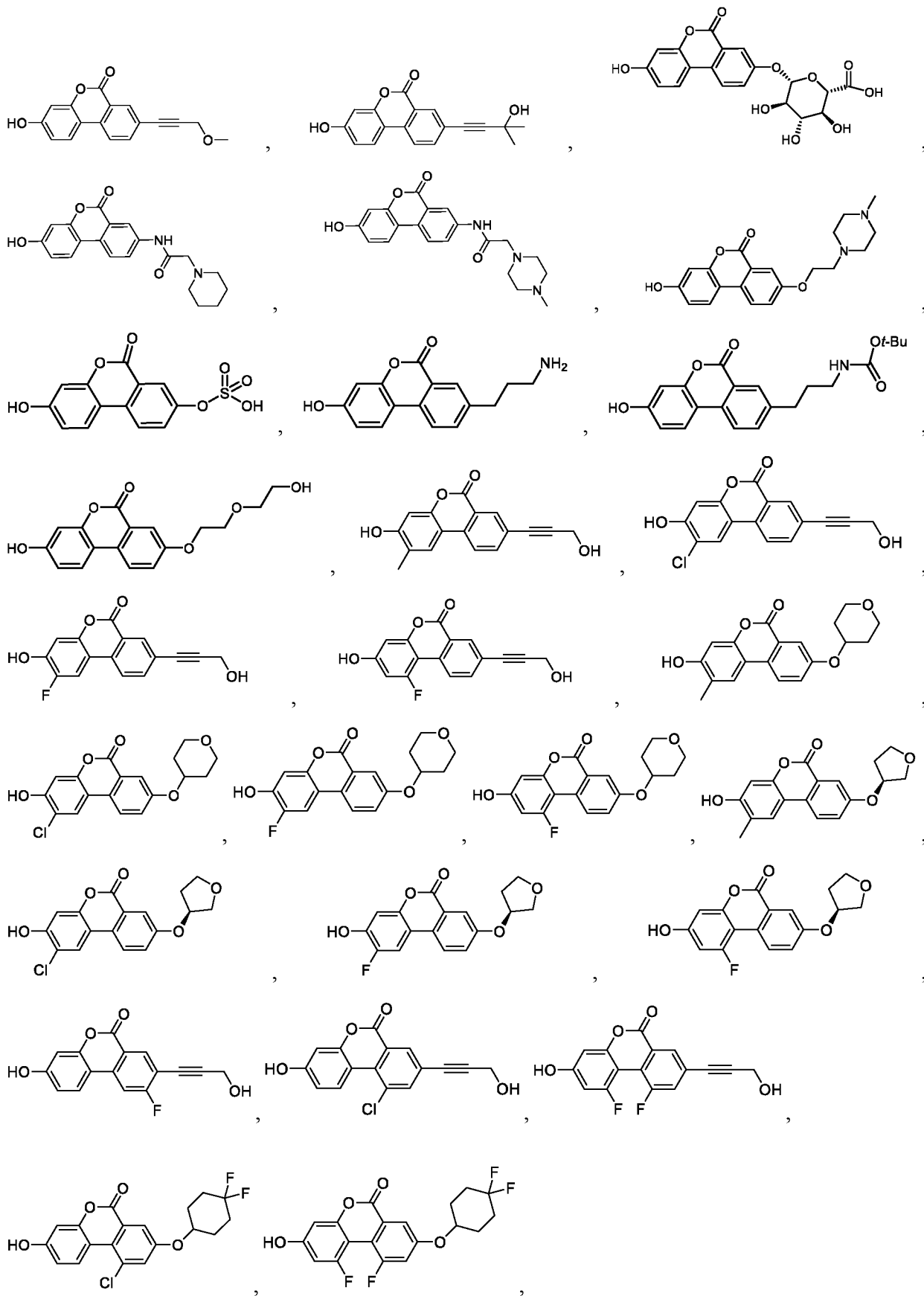
16. Соединение по п. 14, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой независимо алкил или галоген.

15 17. Соединение по п. 15 или 16, где соединение выбрано из:

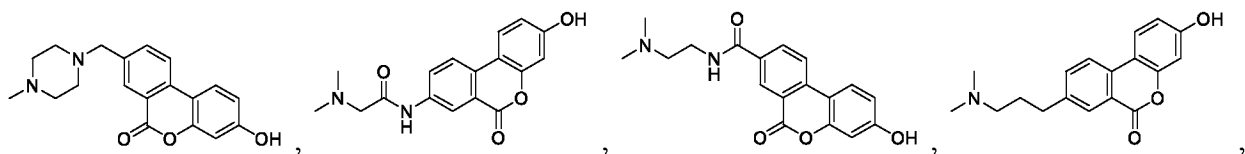
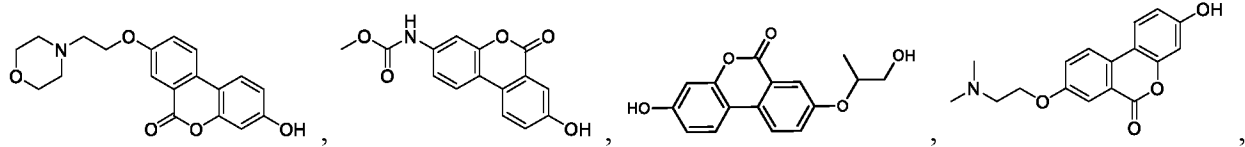
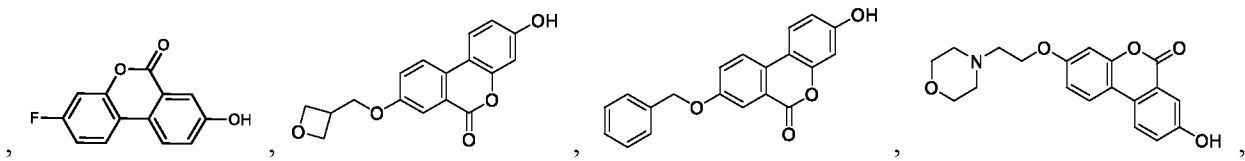
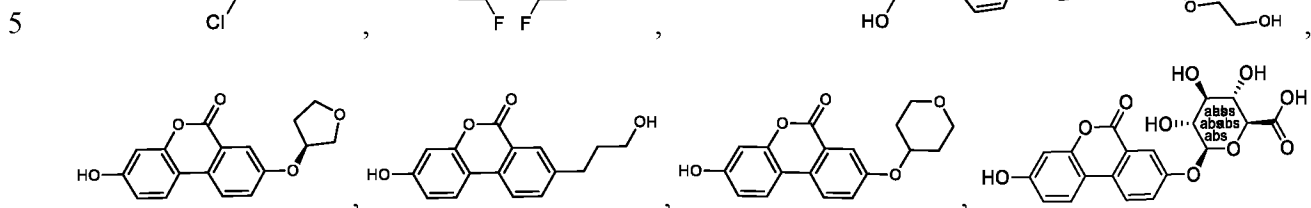
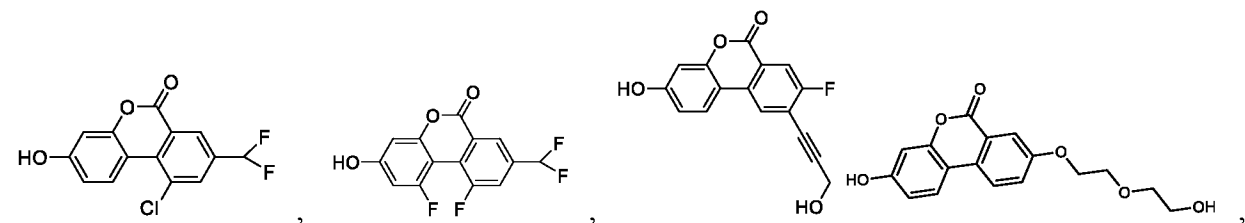
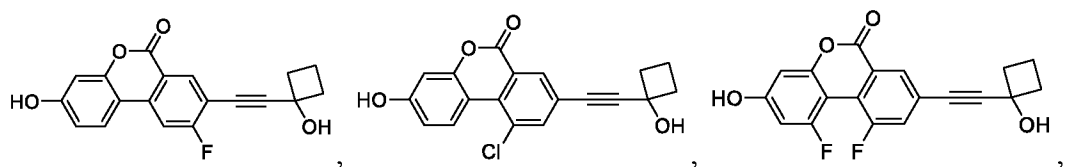
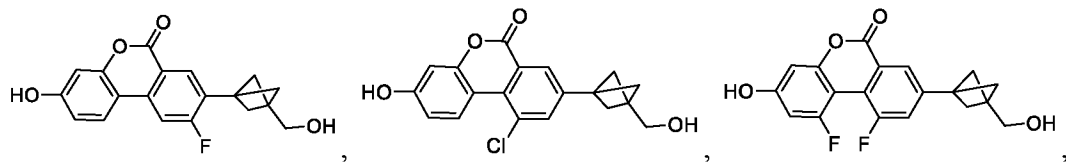
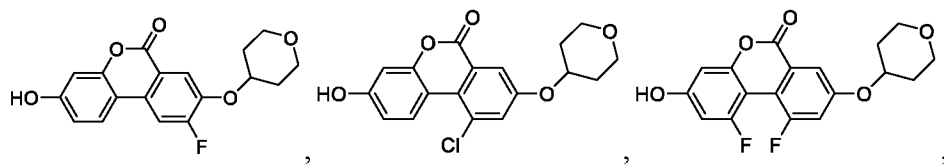
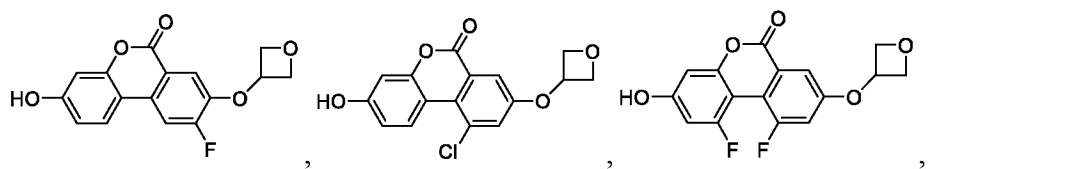


18. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

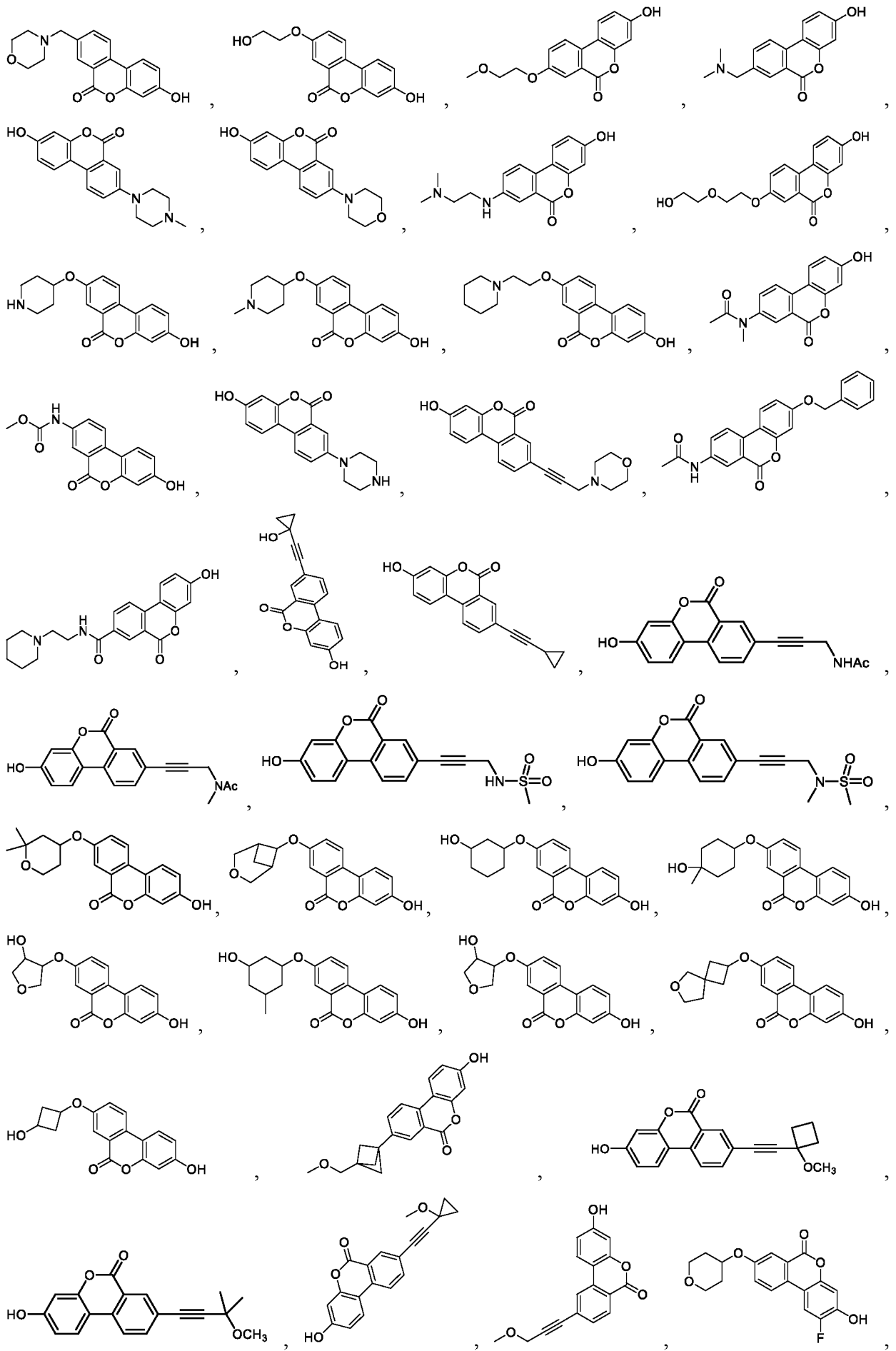




5

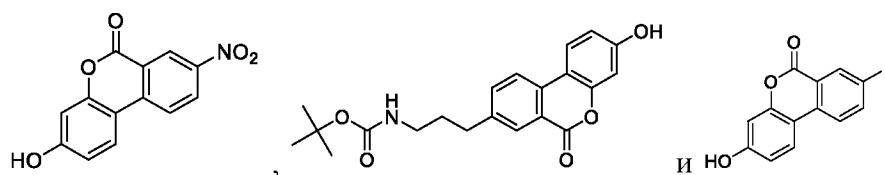




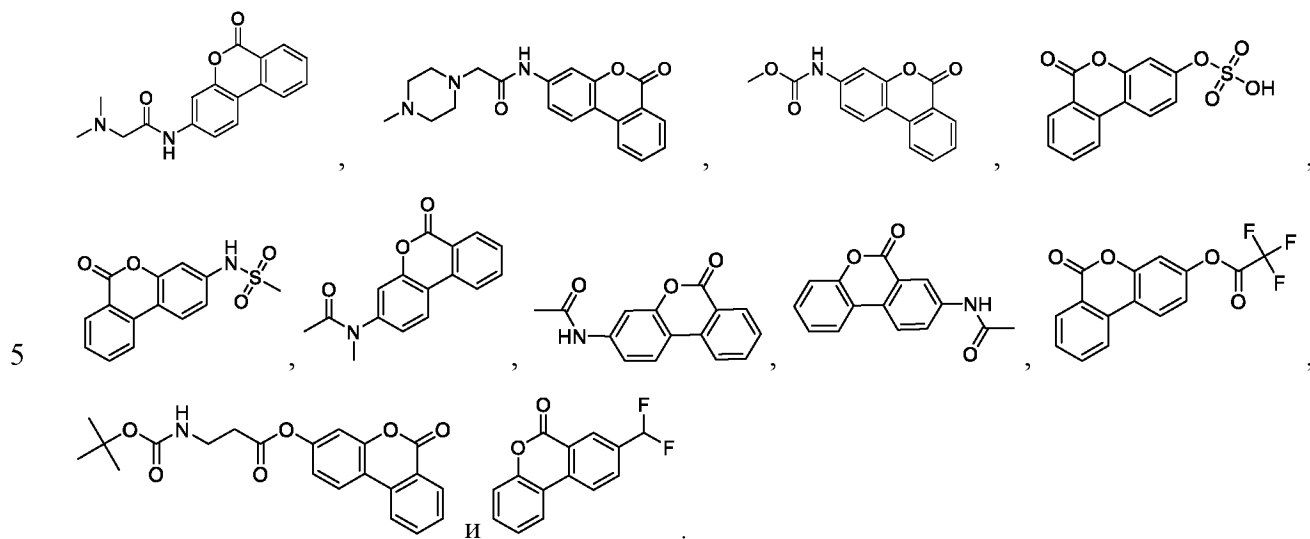


5

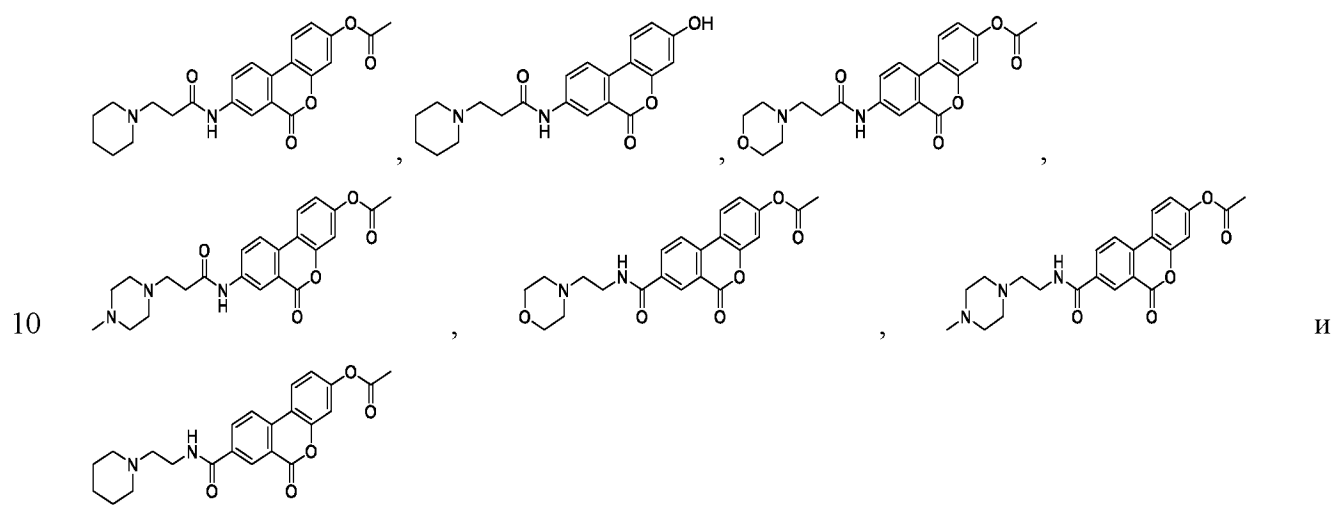
10



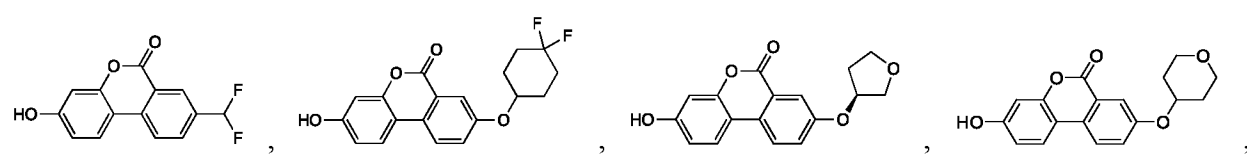
19. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

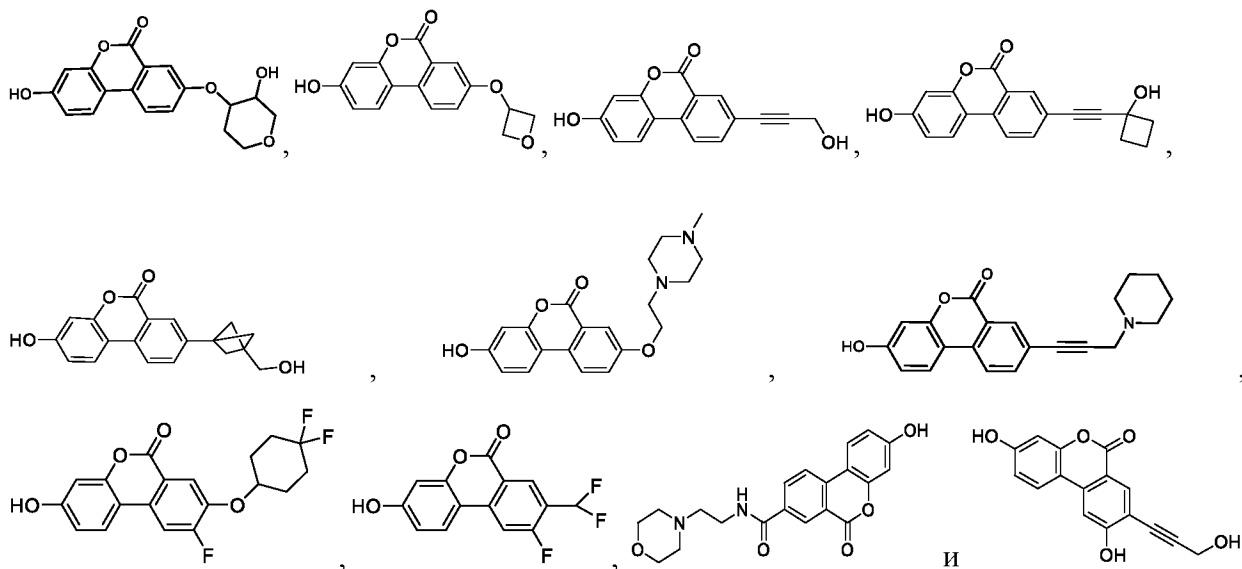


20. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:



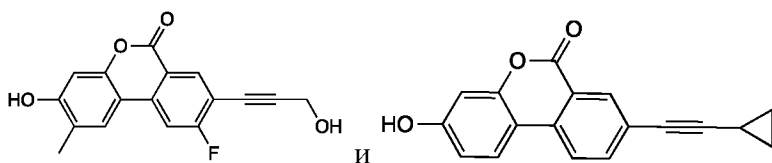
21. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:



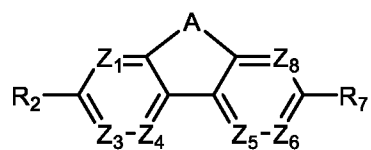


5

22. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:



10 23. Соединение формулы (Ib):



(Ib)

где

A представляет собой ;

15 X<sub>1</sub> выбран из O и S;

Y<sub>1</sub> представляет собой O;

Z<sub>1</sub> выбран из N и C-R<sub>1</sub>;

Z<sub>3</sub> выбран из N и C-R<sub>3</sub>;

Z<sub>4</sub> выбран из N и C-R<sub>4</sub>;

$Z_5$  выбран из N и C- $R_5$ ;

$Z_6$  выбран из N и C- $R_6$ ;

$Z_8$  выбран из N и C- $R_8$ ;

$R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, галогена и аминоалкила, и

5  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, или пара  $R_1$  и  $R_2$ ,  $R_2$  и  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  или  $R_7$  и  $R_8$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют бигетероарил;

10 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила,

15 алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила

20 и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что если  $X_1$  и  $Y_1$  представляют собой O, тогда по меньшей мере один из  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$ ,  $Z_6$  или  $Z_8$  представляет собой N, или

по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не представляет собой H или OH, и

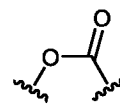
$R_1$  и  $R_8$  оба не являются галогеном, и

25 если  $X_1$  и  $Y_1$  представляют собой O,  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой OH и  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H, тогда  $R_3$  не представляет собой Br;

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п. 23, при условии, что по меньшей мере один из  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$ ,  $Z_6$  или  
30  $Z_8$  представляет собой N, или по меньшей мере два из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  и  $R_8$  не представляют собой H или OH.

25. Соединение по п. 23 или 24, где A представляет собой



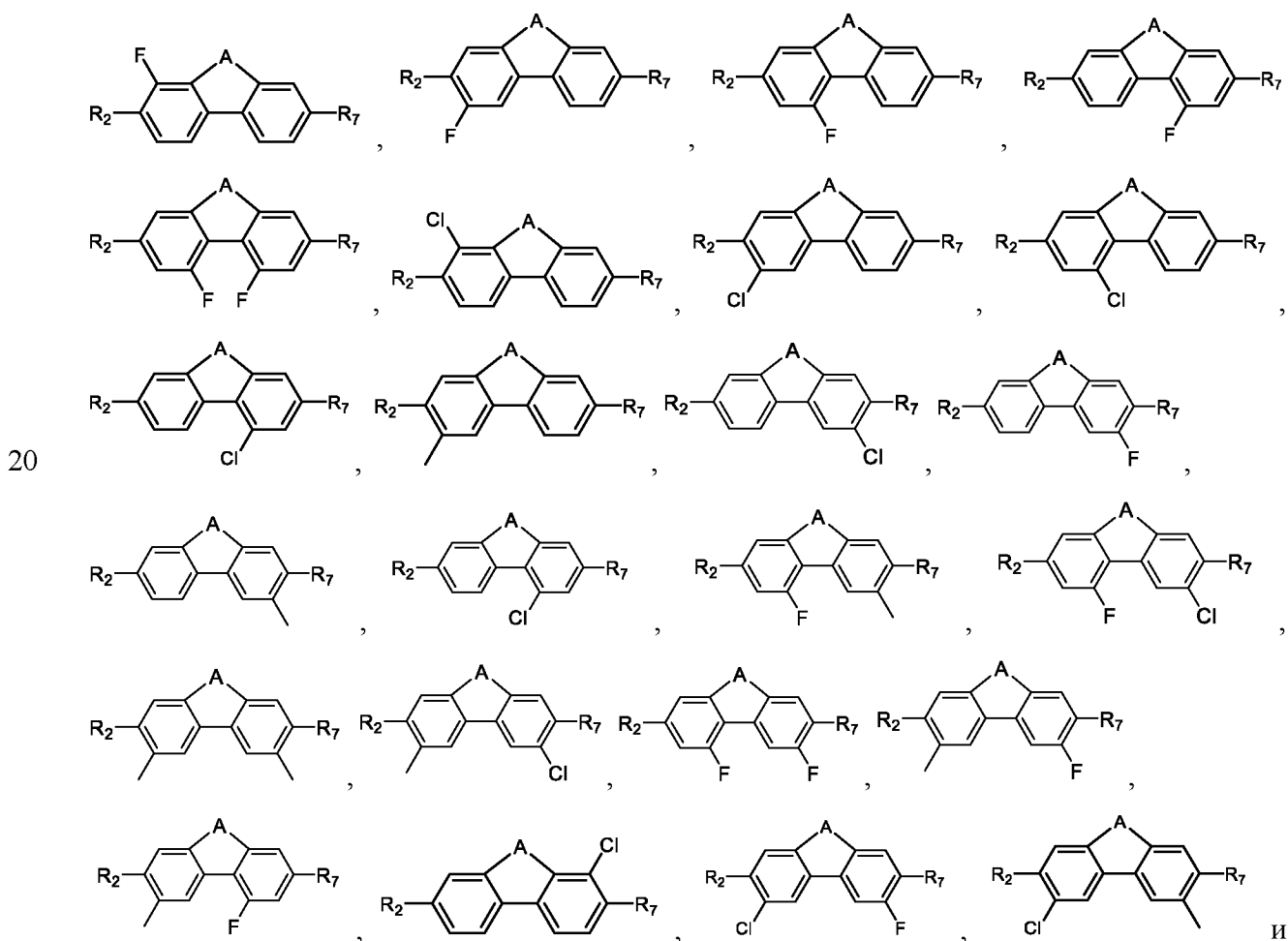
26. Соединение по любому из пп. 23-25, где оба R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляют собой OH, или один из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой OH и другой из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, NH<sub>2</sub> или алкинил-R<sub>9</sub>.

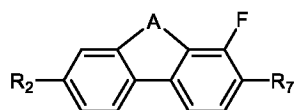
5 27. Соединение по п. 26, где R<sub>9</sub> представляет собой OH.

28. Соединение по любому из пп. 23 и 25-27, где Z<sub>1</sub> представляет собой C-R<sub>1</sub>; Z<sub>3</sub> представляет собой C-R<sub>3</sub>; Z<sub>4</sub> представляет собой C-R<sub>4</sub>; Z<sub>5</sub> представляет собой C-R<sub>5</sub>; Z<sub>6</sub> представляет собой C-R<sub>6</sub>; Z<sub>8</sub> представляет собой C-R<sub>8</sub>; и один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

29. Соединение по любому из пп. 23 и 25-27, где Z<sub>1</sub> представляет собой C-R<sub>1</sub>; Z<sub>3</sub> представляет собой C-R<sub>3</sub>; Z<sub>4</sub> представляет собой C-R<sub>4</sub>; Z<sub>5</sub> представляет собой C-R<sub>5</sub>; Z<sub>6</sub> представляет собой C-R<sub>6</sub>; Z<sub>8</sub> представляет собой C-R<sub>8</sub>; и два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

30. Соединение по п. 28 или 29, где соединение выбрано из:

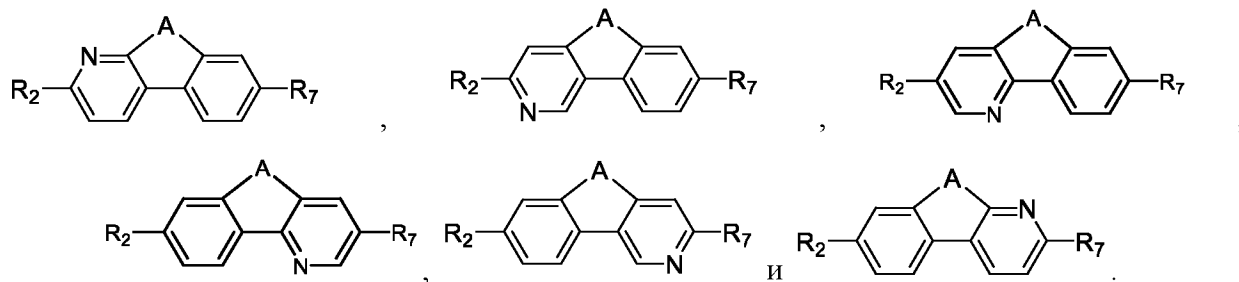




31. Соединение по любому из пп. 23 и 25-27, где один из  $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$  или  $Z_8$  представляет собой N.

5

32. Соединение по п. 31, где соединение выбрано из:



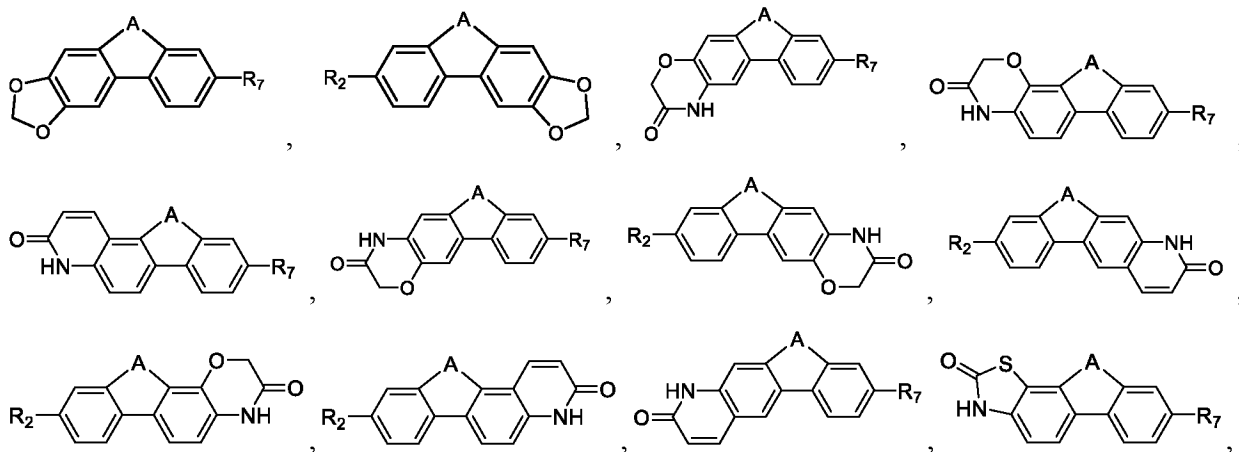
10 33. Соединение по любому из пп. 23 и 25-27, где  $R_1$  и  $R_2$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил,

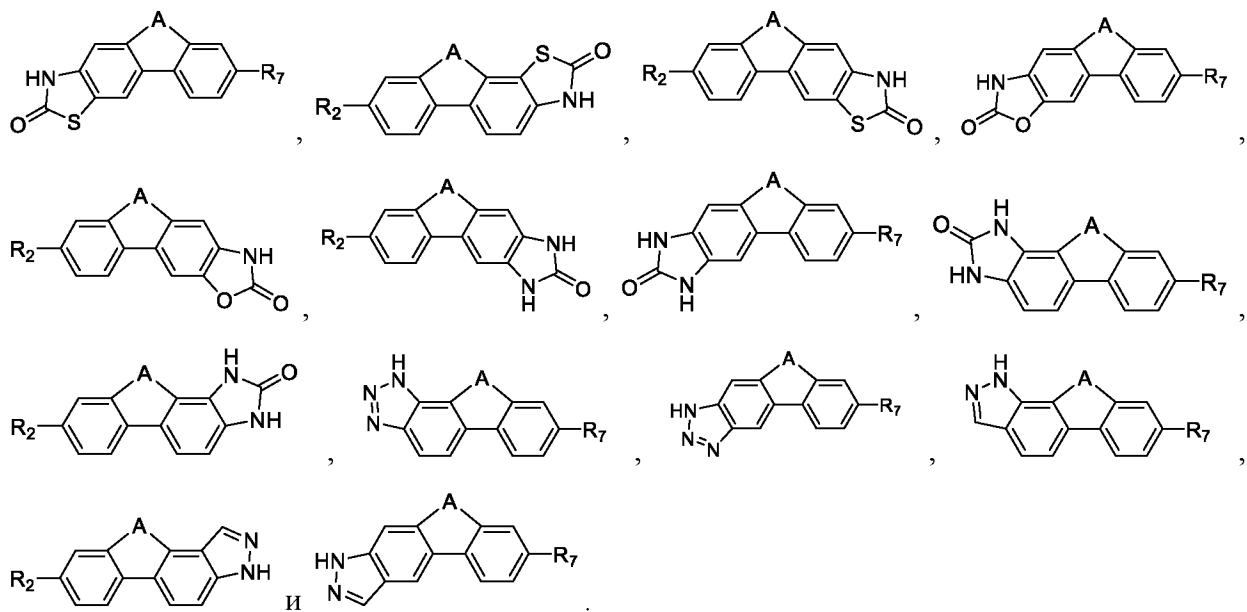
$R_2$  и  $R_3$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил,

15  $R_6$  и  $R_7$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил, или

$R_7$  и  $R_8$  вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный бигетероарил.

20 34. Соединение по п. 33, где соединение выбрано из:

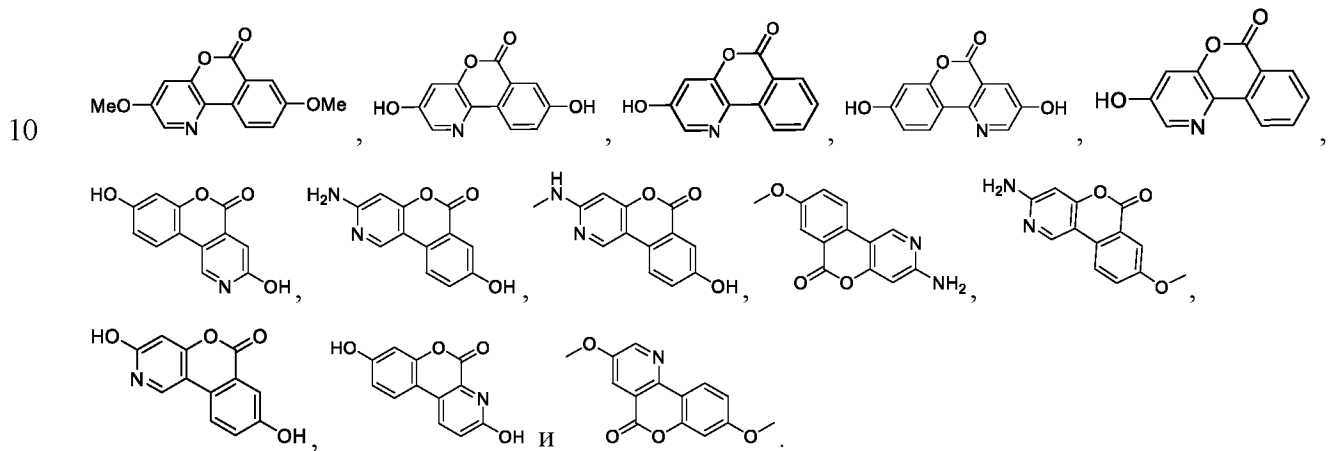




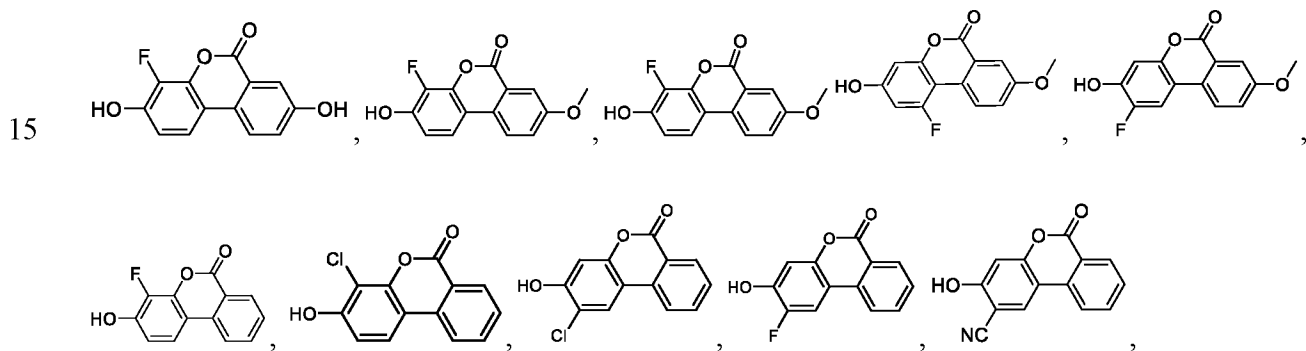
5

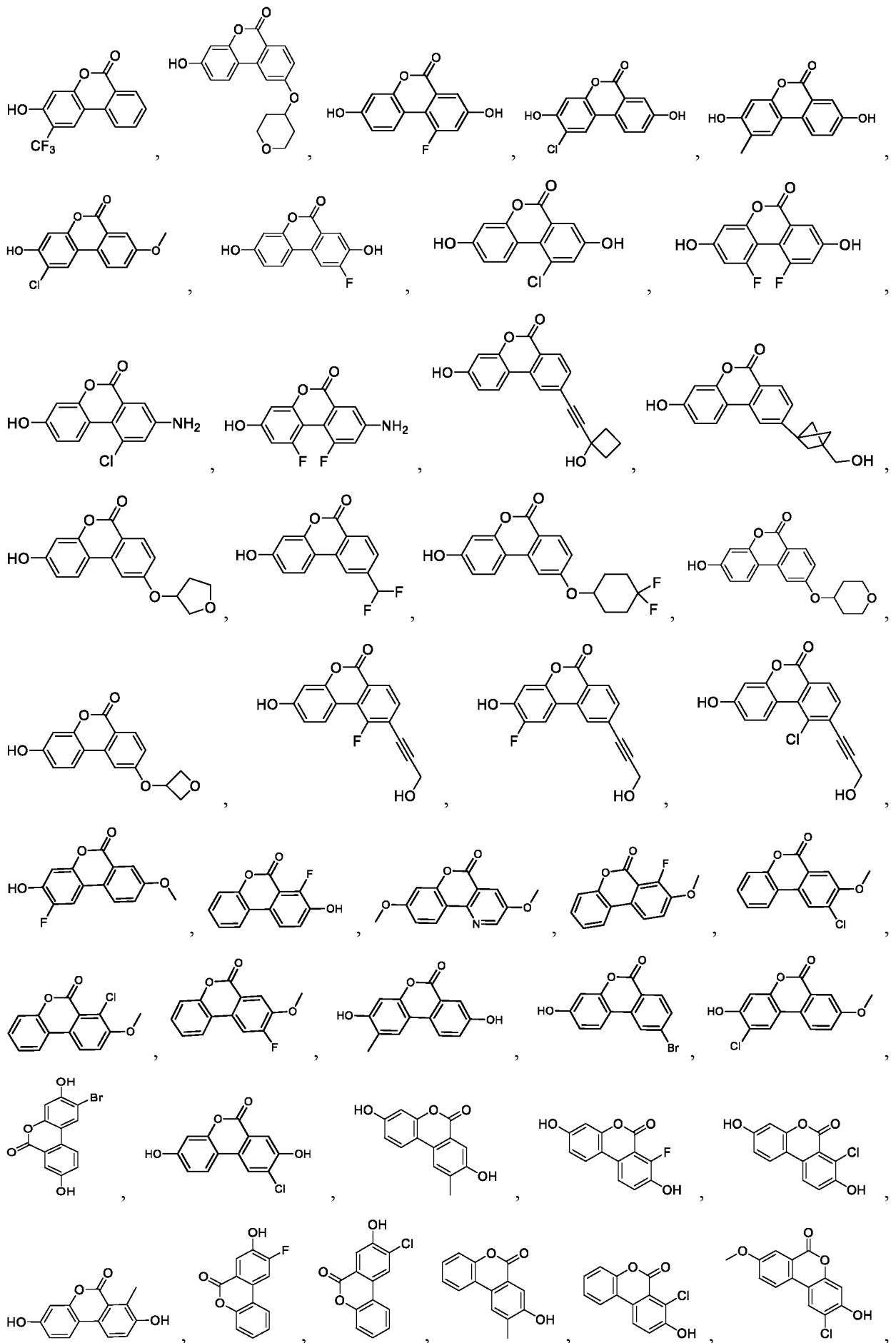
35. Соединение по п. 34, где  $R_2$  представляет собой H или OH; и  $R_7$  представляет собой H или OH.

36. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из:



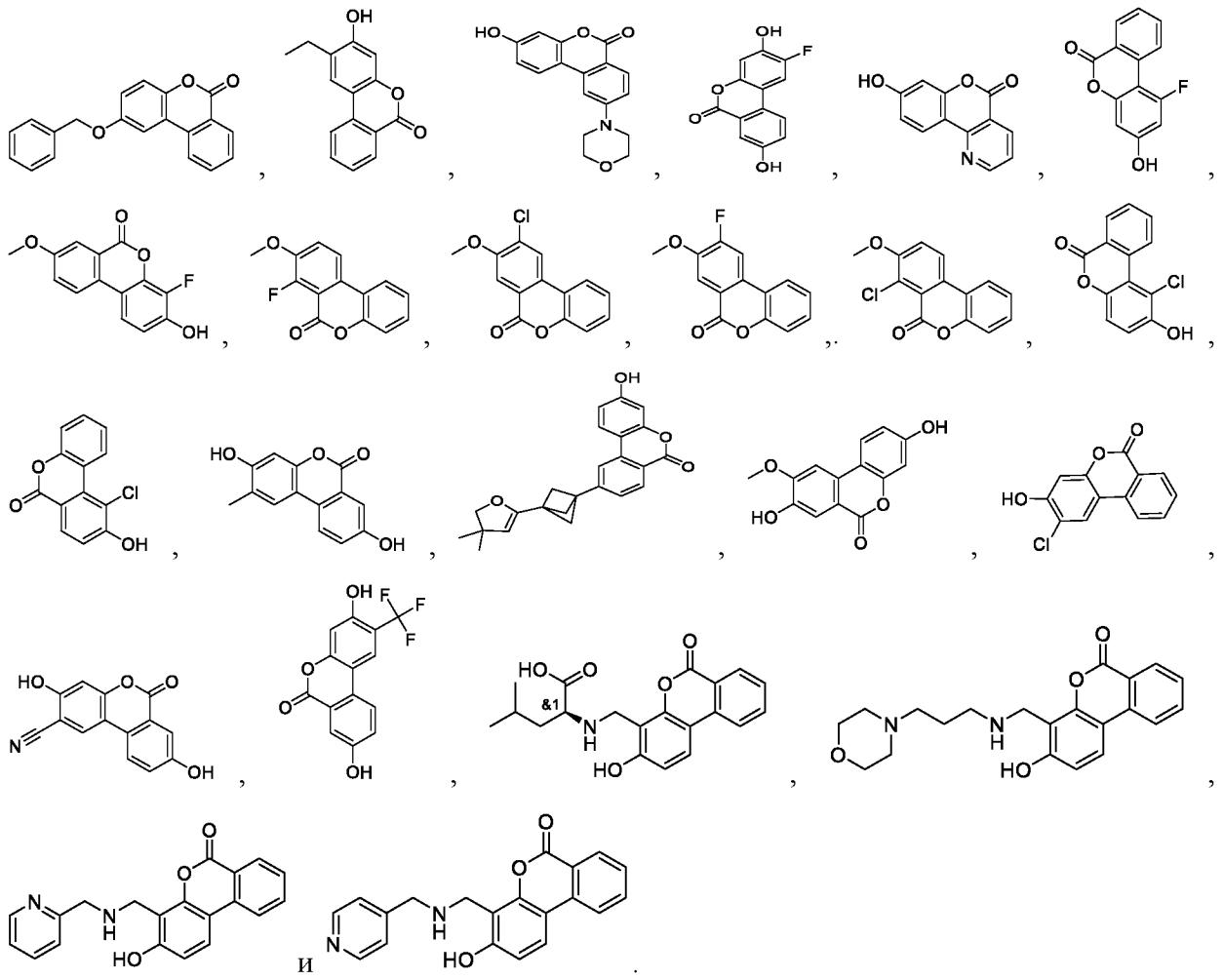
37. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из:



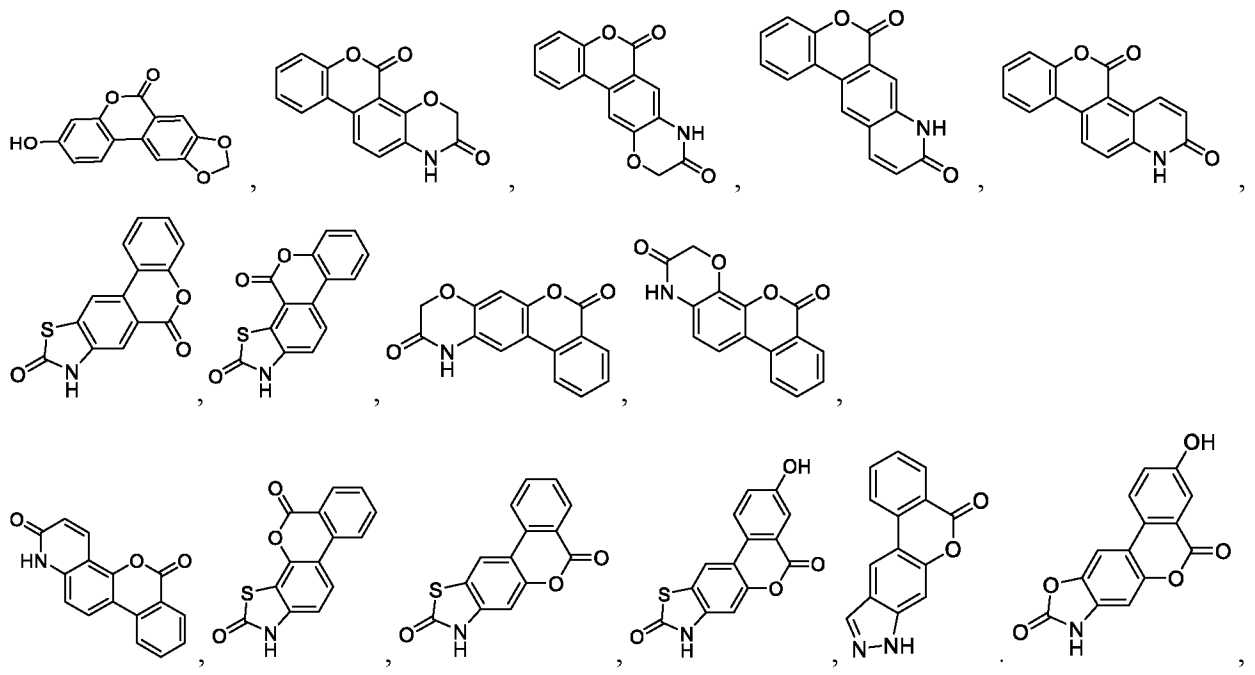


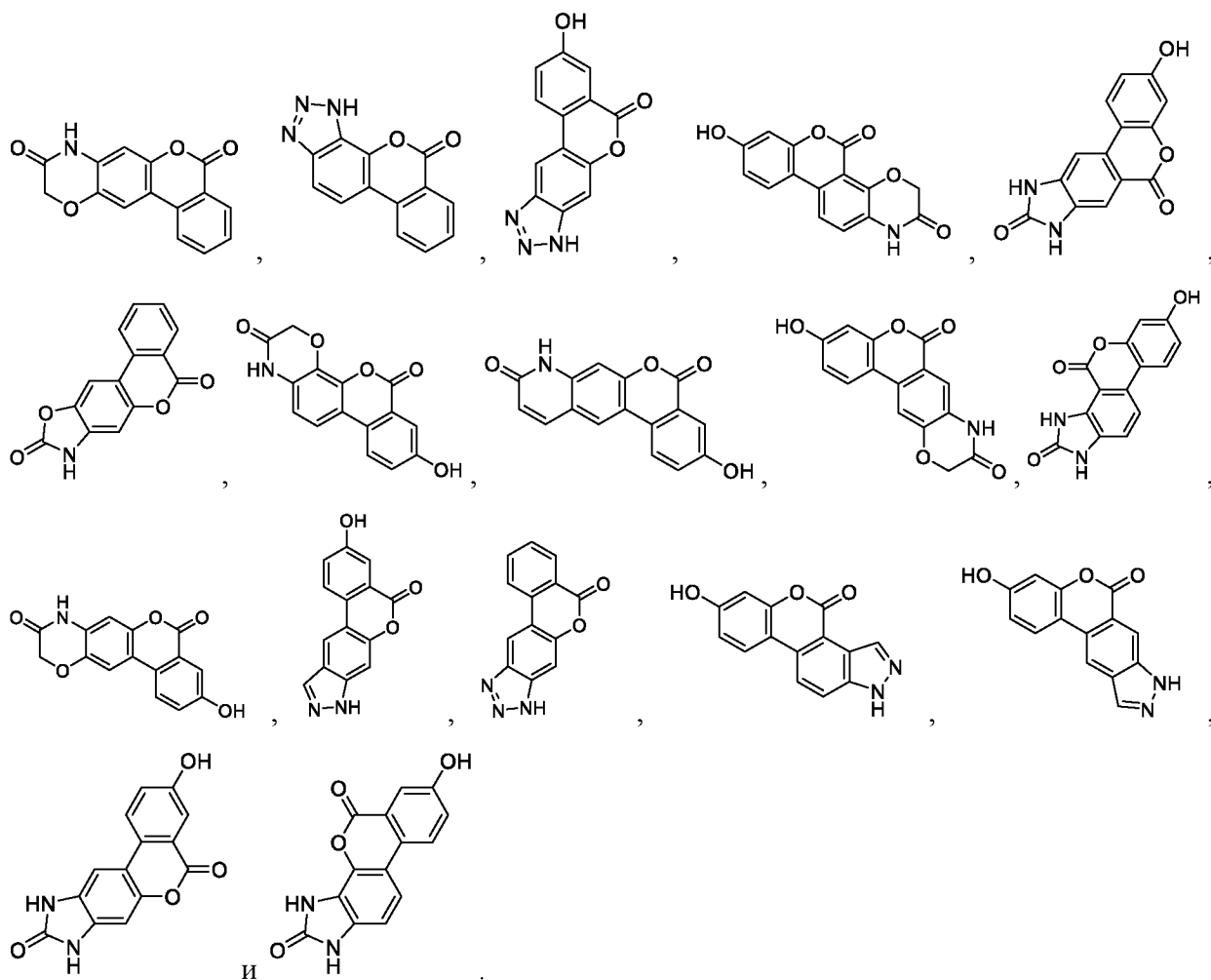
5





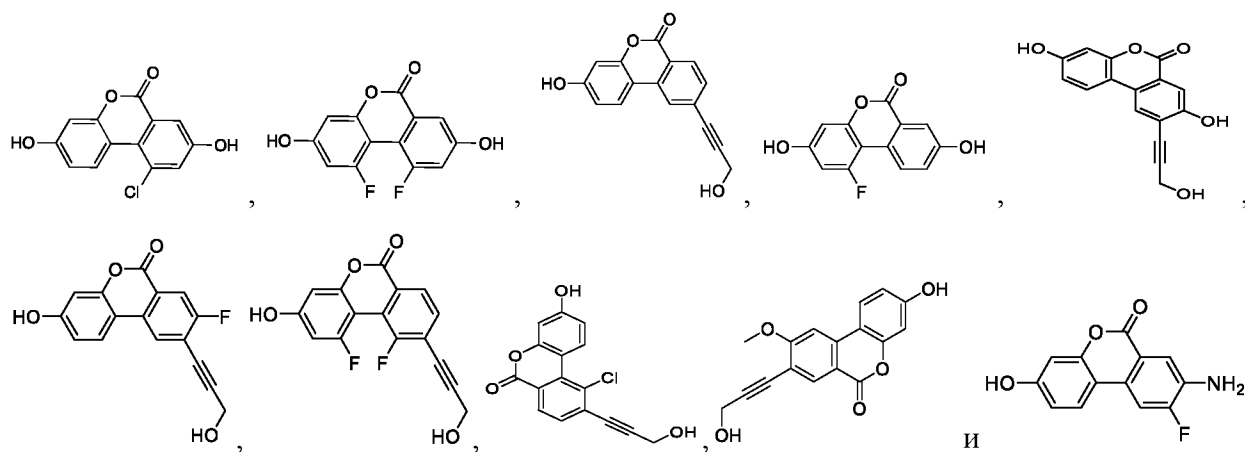
38. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из:





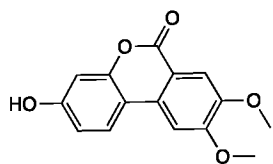
5

39. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из:

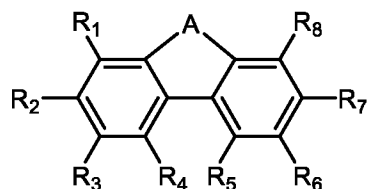


10

40. Соединение по п. 23, где соединение представляет собой:

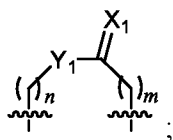


41. Соединение формулы (Ic):



5 (Ic)

где



A представляет собой

один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0; и другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$X_1$  и  $Y_1$  каждый представляет собой O;

10  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH,  $OCH_3$ , OAc,  $NH_2$ , галогена, CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ , NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ;

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, галогена и алкила;

15 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из  $C_2$ - $C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила,

20 алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила; и

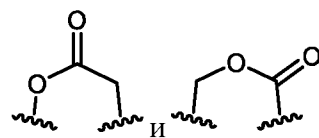
каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила

25 и алкилгетероциклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

42.

Соединение по п. 41, где А выбран из



43.

Соединение по п. 41 или 42, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой ОН.

5

44.

Соединение по п. 41 или 42, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой О-алкил.

45.

Соединение по п. 41 или 42, где R<sub>2</sub> представляет собой ОН; и R<sub>7</sub> представляет собой Н или О-алкил.

10

46.

Соединение по п. 41 или 42, где R<sub>2</sub> представляет собой Н или О-алкил, и R<sub>7</sub> представляет собой ОН.

47.

Соединение по любому из пп. 43-45, где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой Н.

15

48.

Соединение по любому из пп. 43-45, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой Н.

49.

20

Соединение по любому из пп. 43-45, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не являются Н.

50.

Соединение по п. 48, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

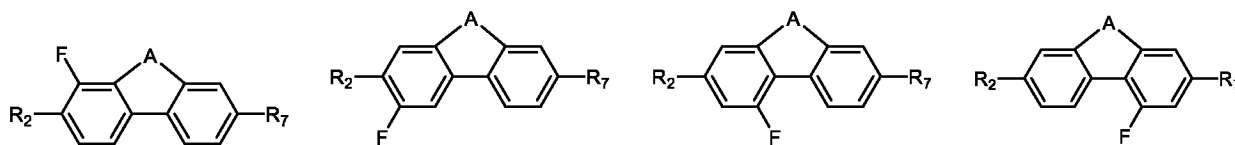
25

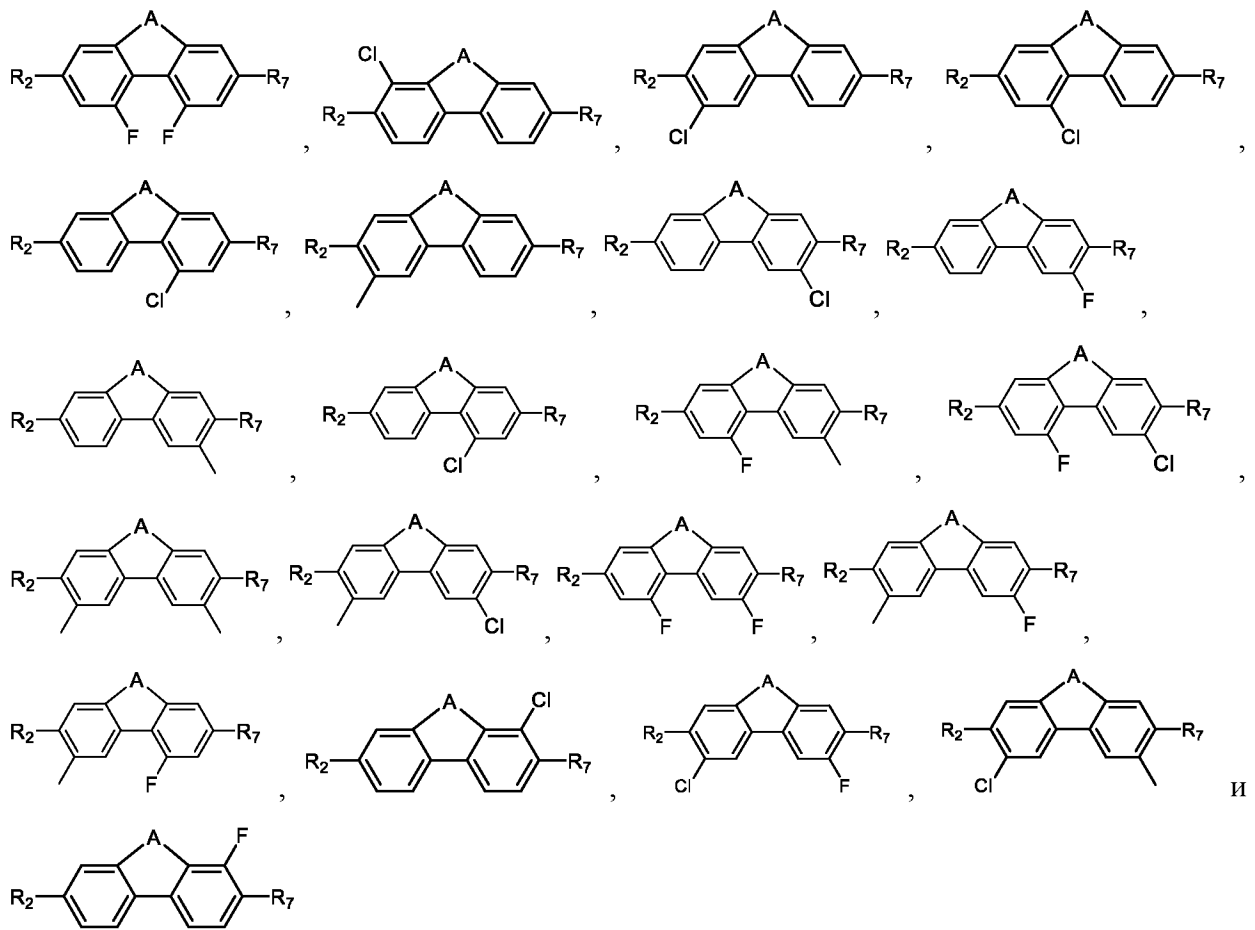
51.

Соединение по п. 49, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

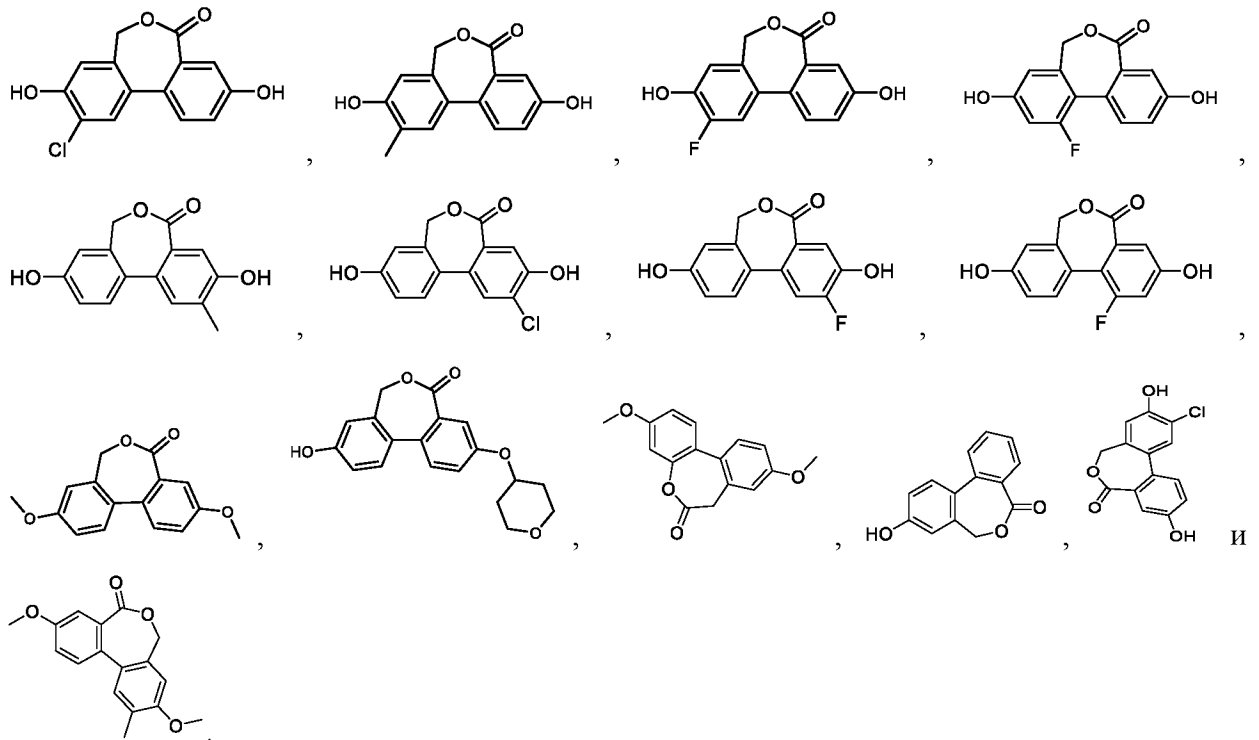
52.

Соединение по п. 50 или 51, где соединение выбрано из:

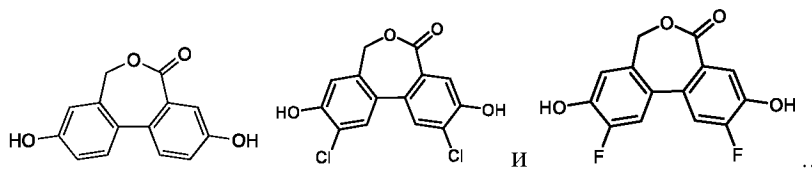




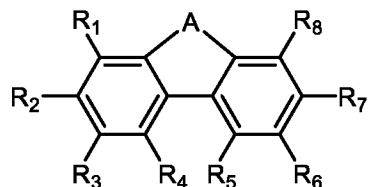
53. Соединение по п. 41, где соединение выбрано из:



54. Соединение по п. 41, где соединение представляет собой:

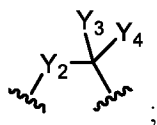


55. Соединение формулы (Id):



5 (Id)

где



A представляет собой ;

Y<sub>2</sub> представляет собой O;

Y<sub>3</sub> и Y<sub>4</sub> независимо выбраны из H, галогена и алкила; или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H и галогена;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

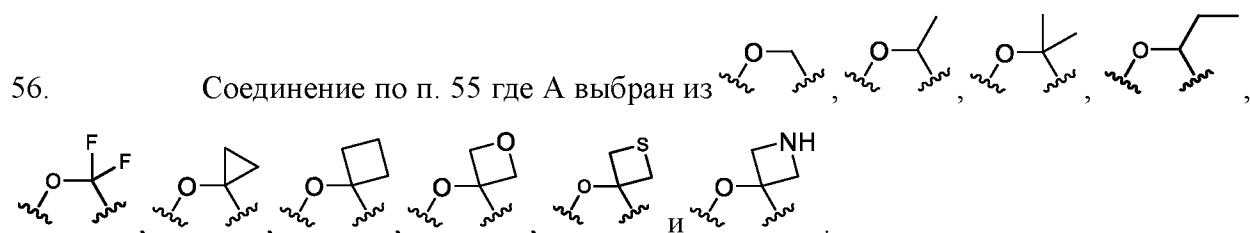
R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксипалкила, аминокалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминокалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

при условии, что когда Y<sub>2</sub> представляет собой O, R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой OH, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> оба не являются галогеном,

или его фармацевтически приемлемая соль.



5

57. Соединение по п. 55 или 56, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой OH.

58. Соединение по п. 55 или 56, где один из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой OH, а другой из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой O-алкил.

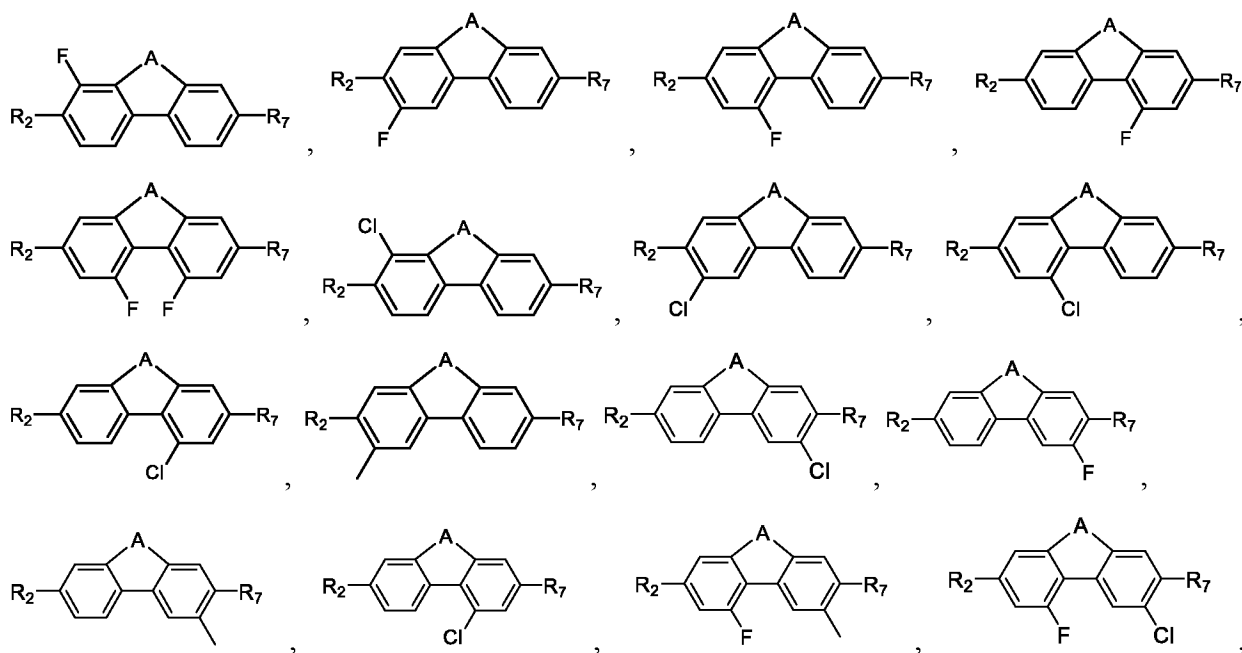
10

59. Соединение по п. 57 или 58, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

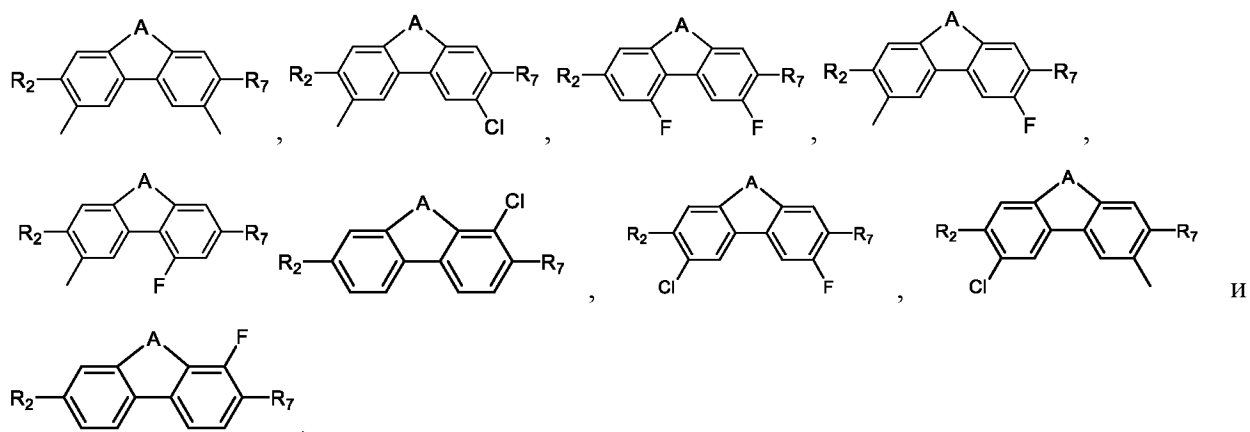
60. Соединение по п. 57 или 58, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

15

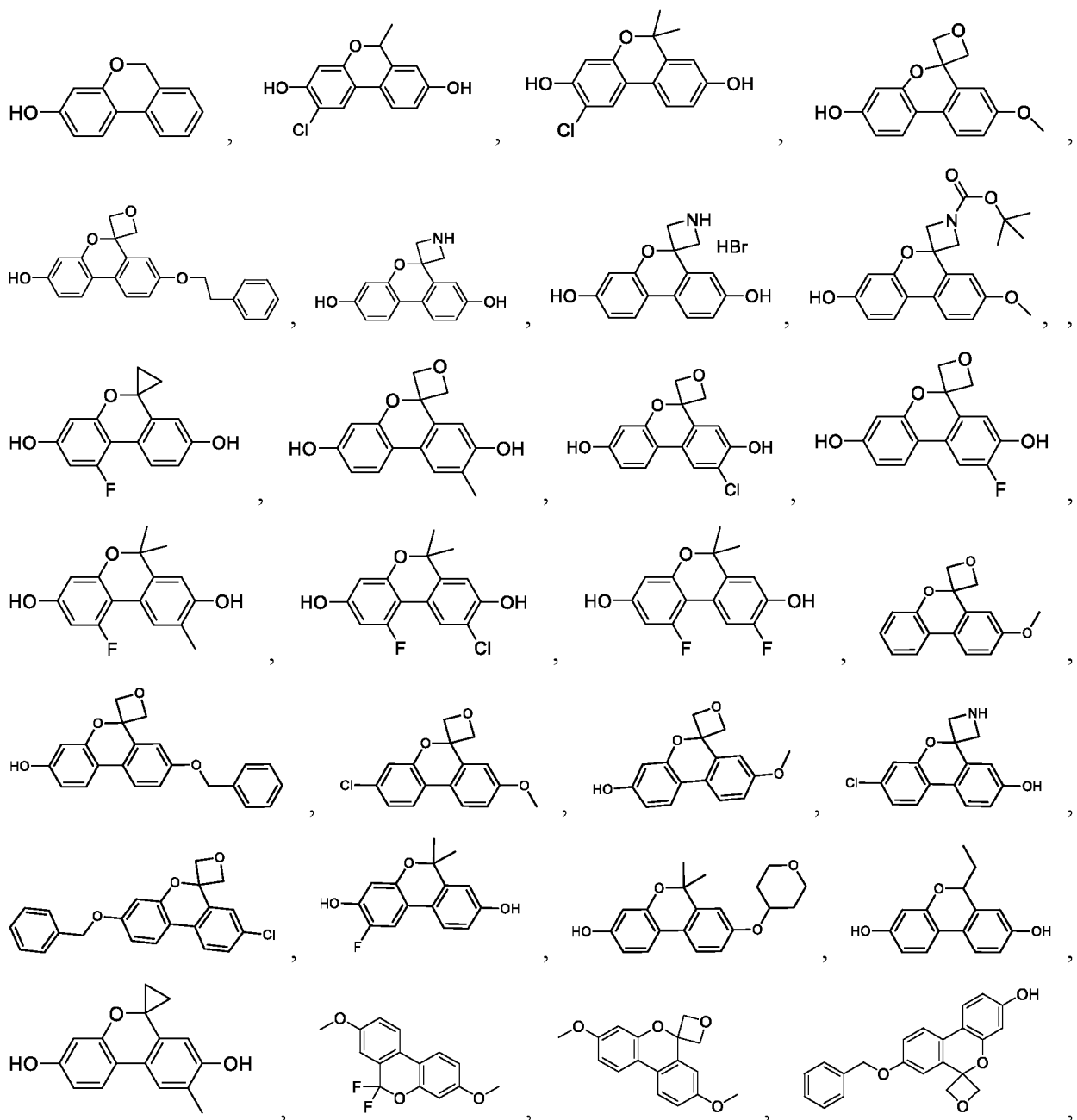
61. Соединение по п. 59 или 60, где соединение выбрано из:



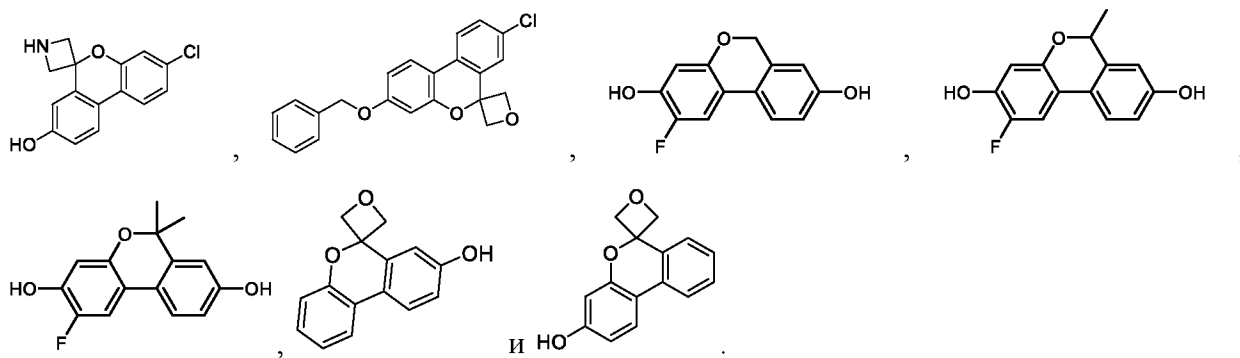
20



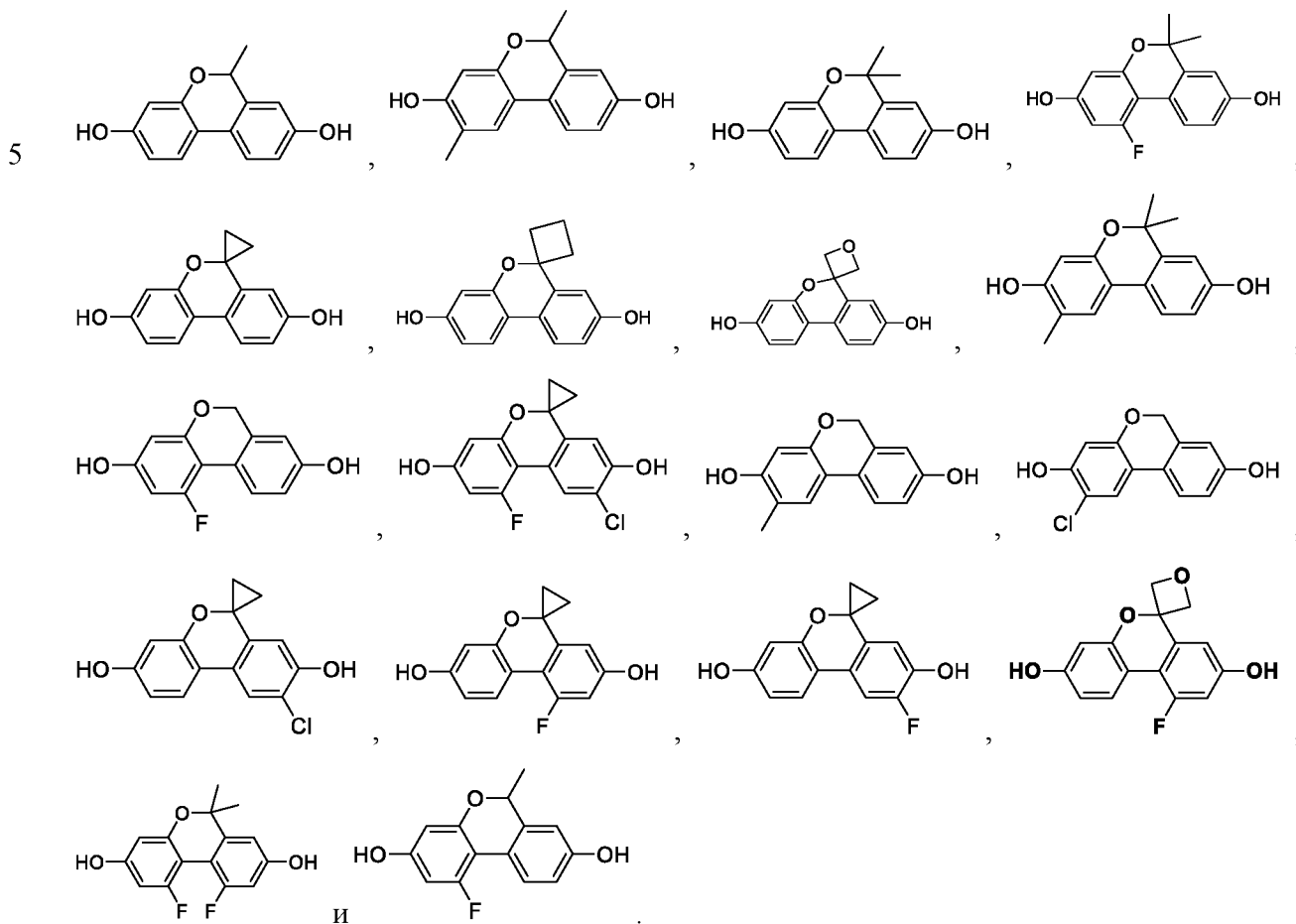
5 62. Соединение по п. 55, где соединение выбрано из:





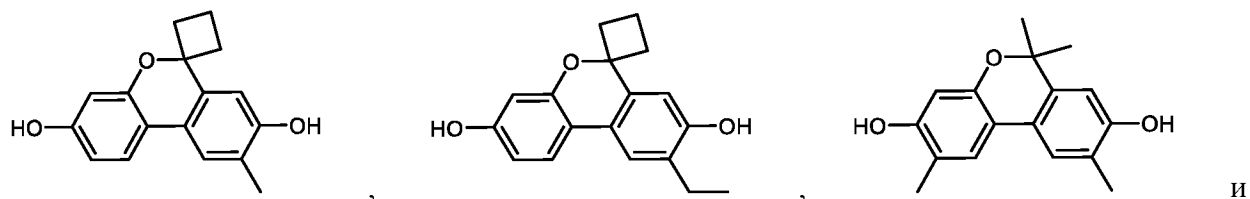


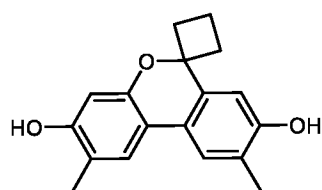
63. Соединение по п. 55, где соединение выбрано из:



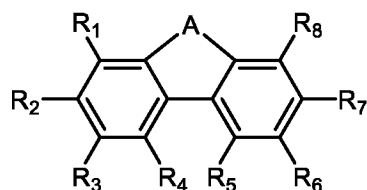
10

64. Соединение по п. 55, где соединение выбрано из:



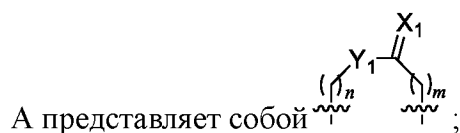


65. Соединение формулы (Ie):



5 (Ie)

где



$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

10  $X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из NH, N-CH<sub>3</sub>, N-*t*-Bu, N-циклоалкила и N-гетероциклоалкила;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>,

15 NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;

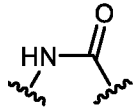
каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

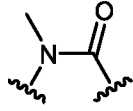
20  $R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила; и

25 каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила;

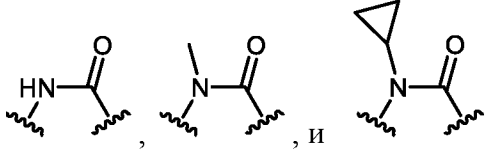
при условии, что не более двух  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  представляют собой OH или OCH<sub>3</sub>,

если А представляет собой , и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> оба не являются OH, оба OCH<sub>3</sub> или оба OR<sub>10</sub>, и

если А представляет собой , и R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой H, тогда R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> оба не являются OR<sub>10</sub>,

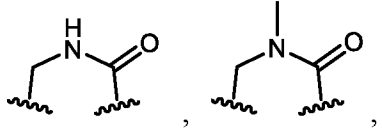
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Соединение по п. 65, где *n* и *m* оба представляют собой 0.

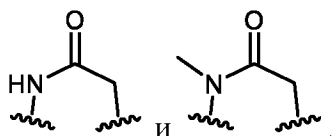
67. Соединение по п. 66, где А выбран из .

10

68. Соединение по п. 65, где один из *n* и *m* представляет собой 0, а другой из *n* и *m* представляет собой 1.

69. Соединение по п. 68, где А выбран из .

15



70. Соединение по любому из пп. 65-69, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой OH.

20 71. Соединение по любому из пп. 65-69, где один из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> представляет собой OH, а другой из R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> не представляет собой OH.

72. Соединение по любому из пп. 65-69, где R<sub>2</sub> и R<sub>7</sub> каждый представляет собой O-алкил.

25

73. Соединение по любому из пп. 65-69, где R<sub>2</sub> представляет собой OH и R<sub>7</sub>

представляет собой О-алкил; или R<sub>2</sub> представляет собой О-алкил и R<sub>7</sub> представляет собой ОН.

74. Соединение по любому из пп. 65-73, где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> каждый представляет собой Н.

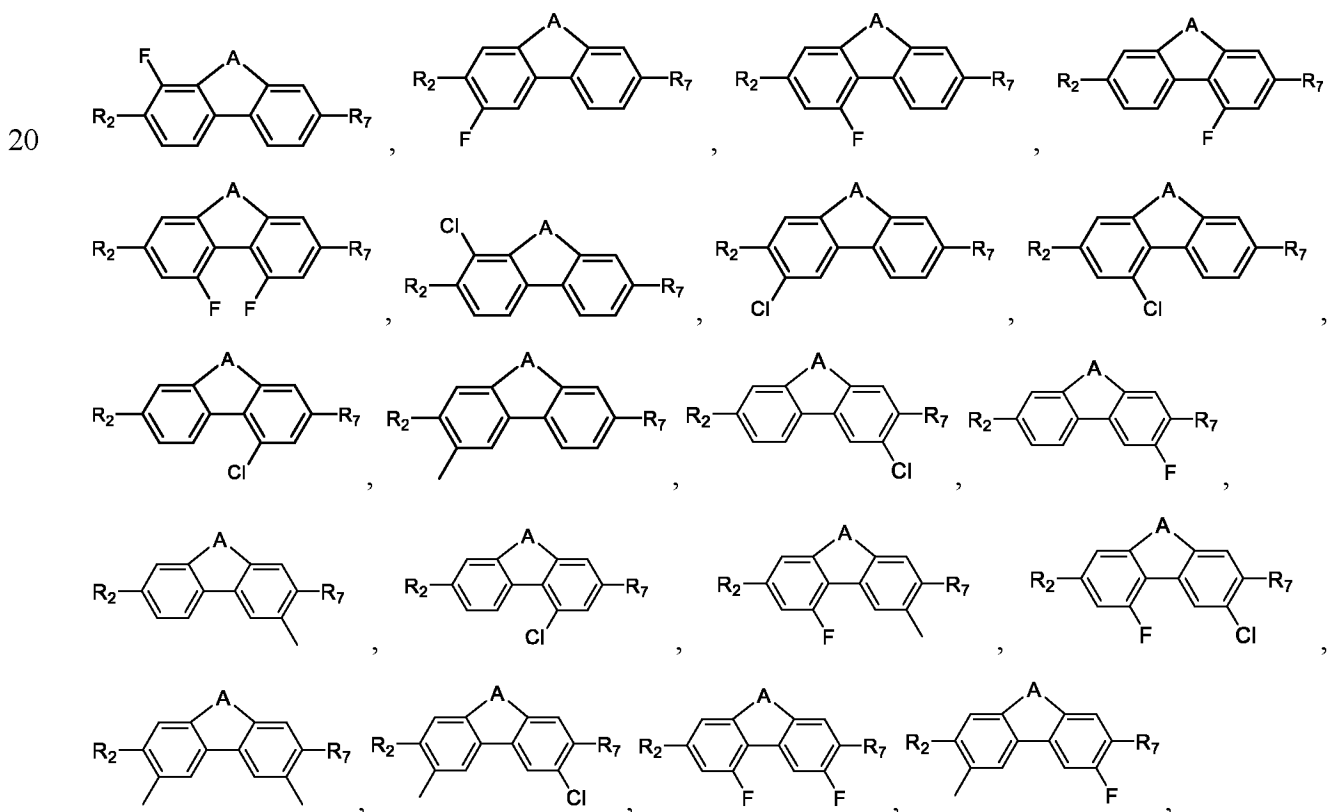
75. Соединение по любому из пп. 65-73, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не представляет собой Н.

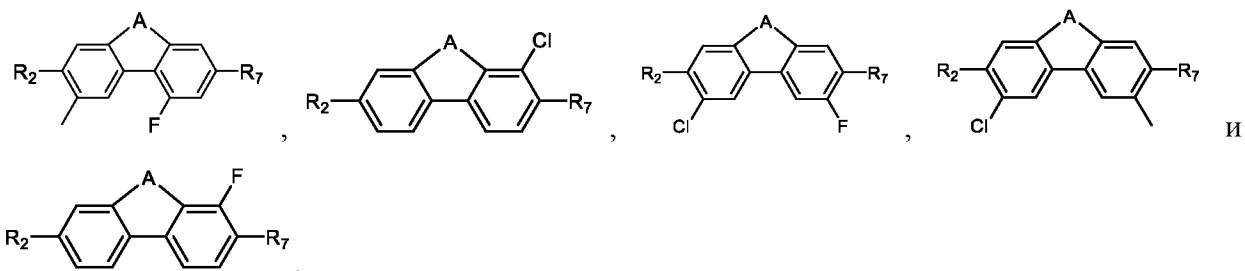
76. Соединение по любому из пп. 65-73, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> являются Н.

77. Соединение по п. 75, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

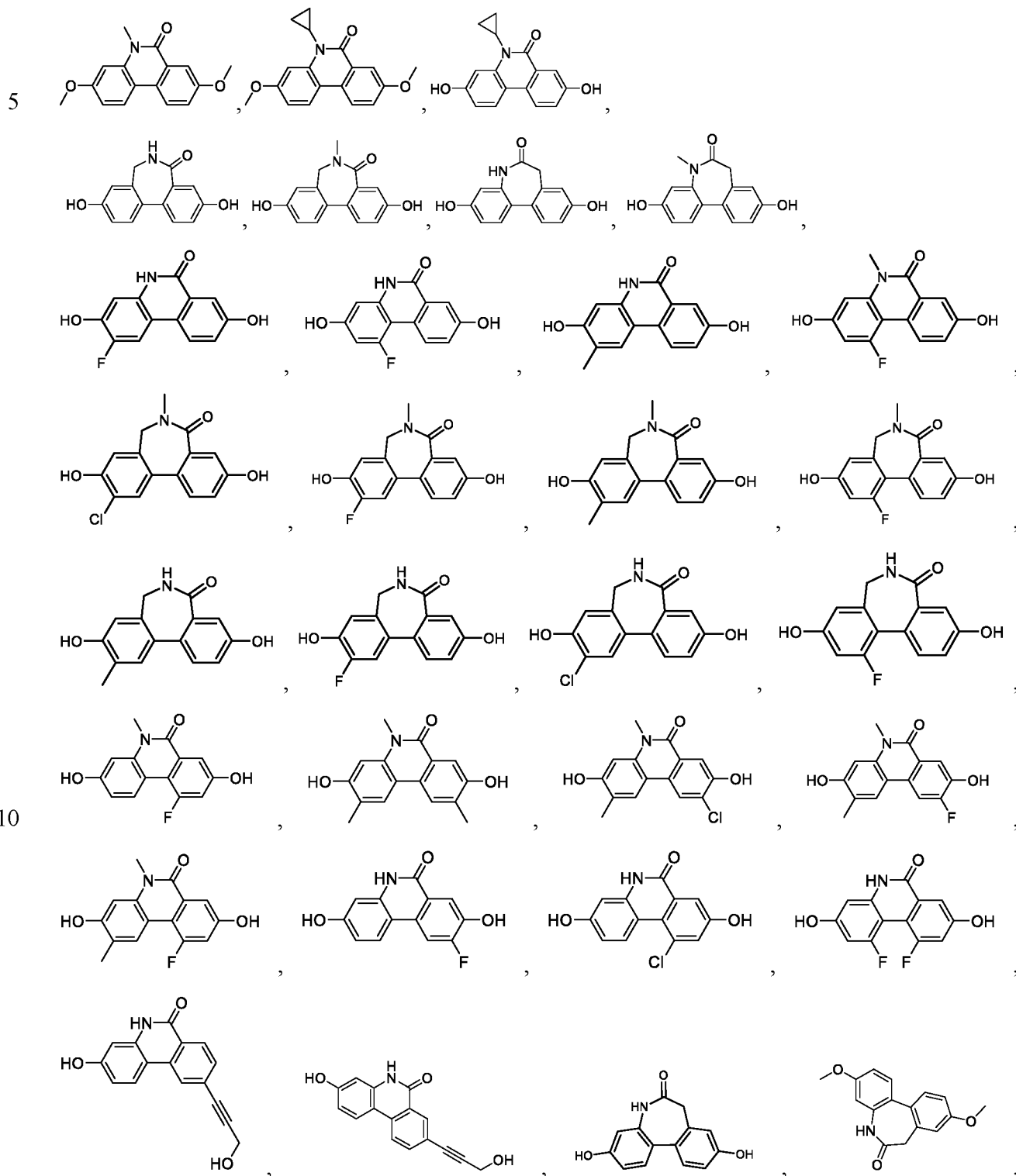
78. Соединение по п. 75, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой алкил или галоген.

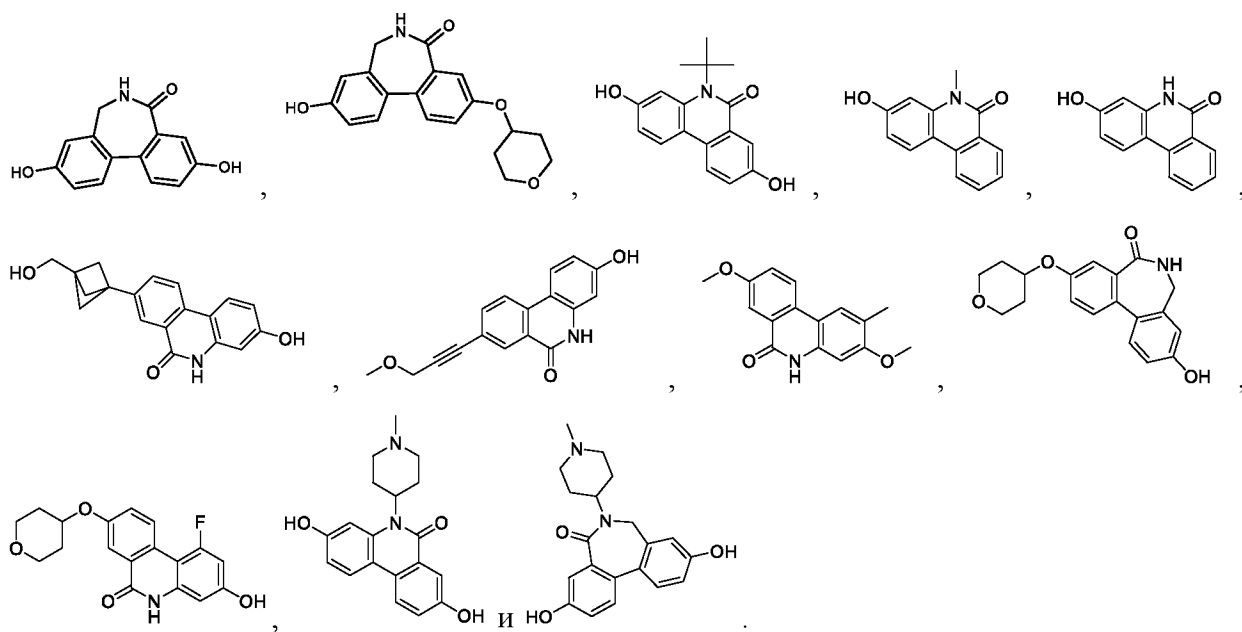
79. Соединение по п. 77 или 78, где соединение выбрано из:



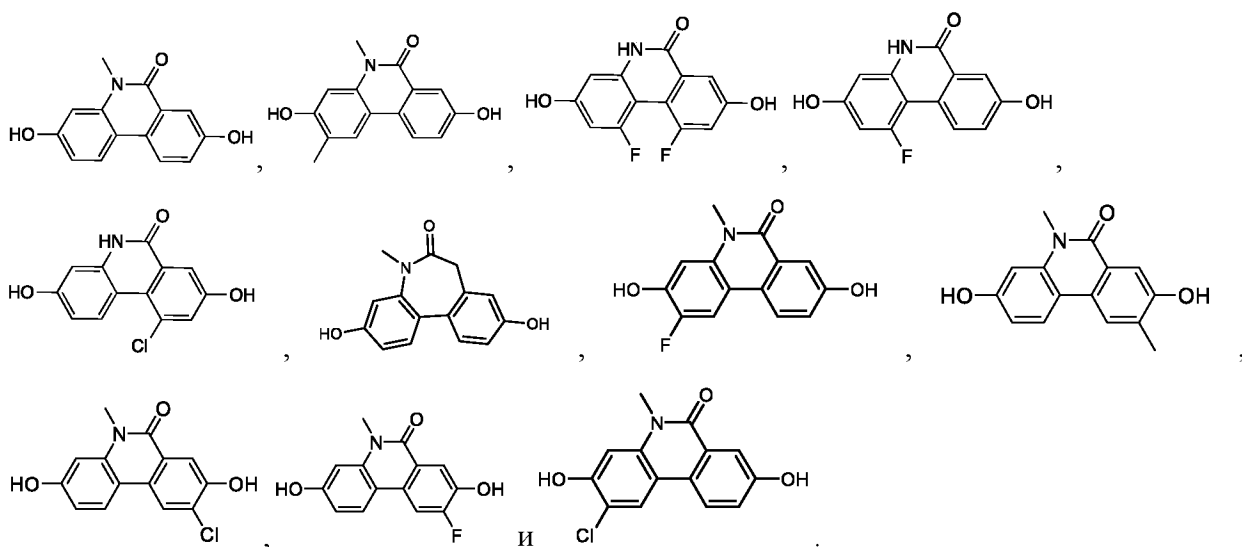


80. Соединение по п. 65, где соединение выбрано из:

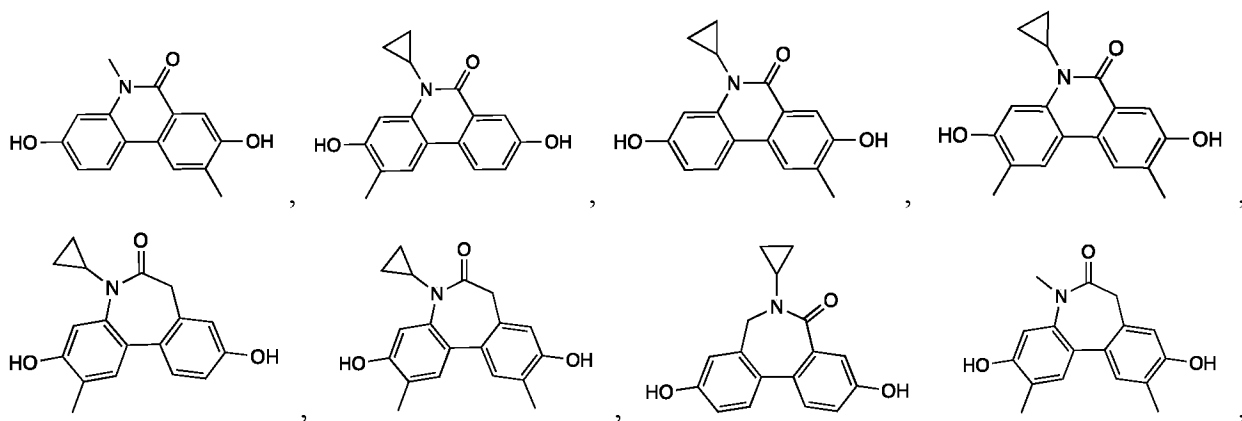


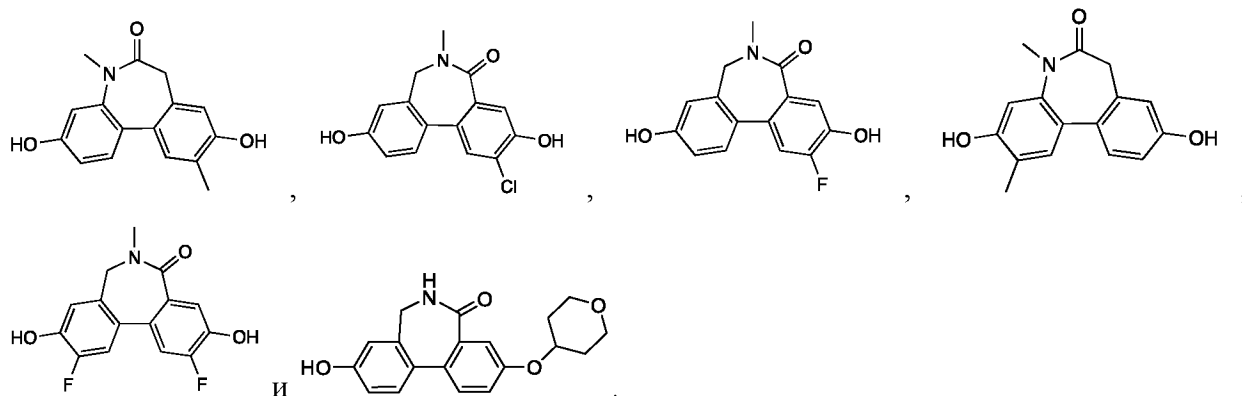


5 81. Соединение по п. 65, где соединение выбрано из:

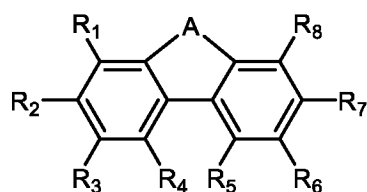


10 82. Соединение по п. 65, где соединение выбрано из:





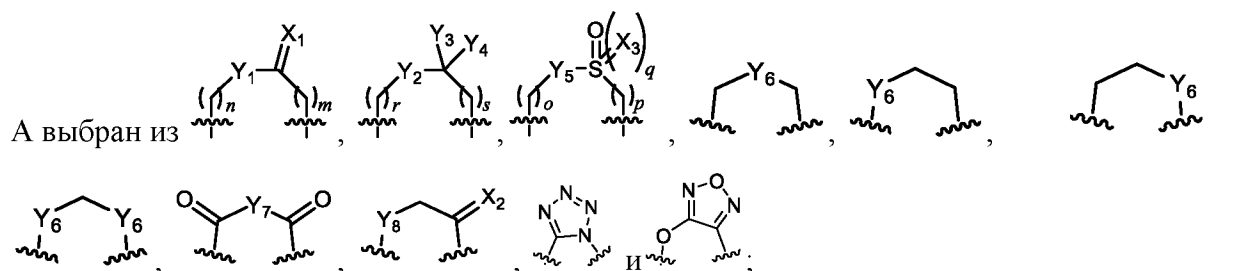
83. Соединение формулы (If):



5

(If)

где



10  $n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

$o$  и  $p$  оба представляют собой 0; или один из  $o$  и  $p$  представляет собой 0, а другой из  $o$  и  $p$  представляет собой 1;

$q$  представляет собой 0 или 1;

15  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;

$X_1$  и  $X_2$  каждый представляет собой O;

$X_3$  представляет собой O или N(алкил);

$Y_1$  представляет собой S;

20  $Y_2$  выбран из O, CH<sub>2</sub>, NH, N-алкил, S, S(O) и SO<sub>2</sub>;

$Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена, OH и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;

$Y_5$  выбран из CH<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-аралкила, N-циклоалкила и N-гетероциклоалкила;

Каждый вариант из  $Y_6$  независимо выбран из O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NH, N-алкила, N-алкиларила и N-циклоалкила;

$Y_7$  выбран из O, NH и N-алкила;

$Y_8$  выбран из O и S;

- 5  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ , OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;

- 10 каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R_{10}$  выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила,

- 15 алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

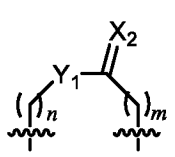
каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

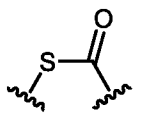
каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила

- 20 и алкилгетероциклоалкила; и

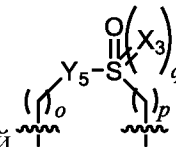
при условии, что если  $Y_2$  представляет собой CH<sub>2</sub>, один из  $Y_3$  или  $Y_4$  не представляет собой H, или  $Y_3$  или  $Y_4$  вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил, и если  $Y_2$  представляет собой O, тогда один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1,

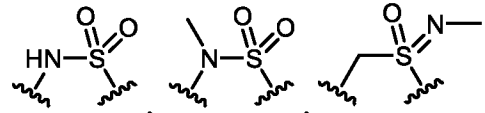



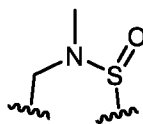
- 25 или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Соединение по п. 83, где A представляет собой ; и  $n$  и  $m$  оба представляют собой 0.

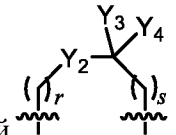
- 30 85. Соединение по п. 84, где A представляет собой .

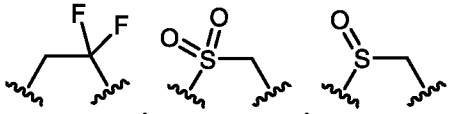


86. Соединение по п. 83, где А представляет собой 

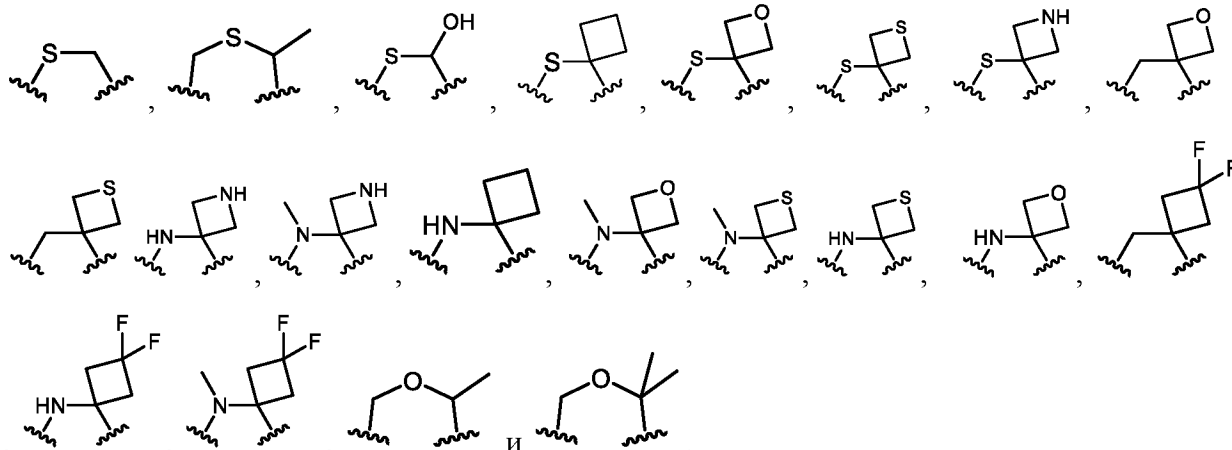
87. Соединение по п. 86, где А выбран из , , , , и .

5

88. Соединение по п. 83, где А представляет собой 

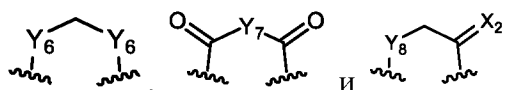
89. Соединение по п. 88, где А выбран из 

10

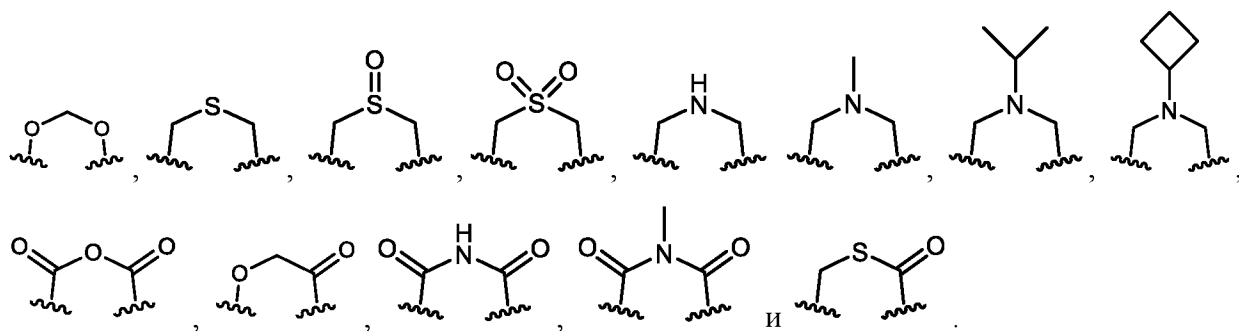


90. Соединение по п. 83, где А выбран из 

15



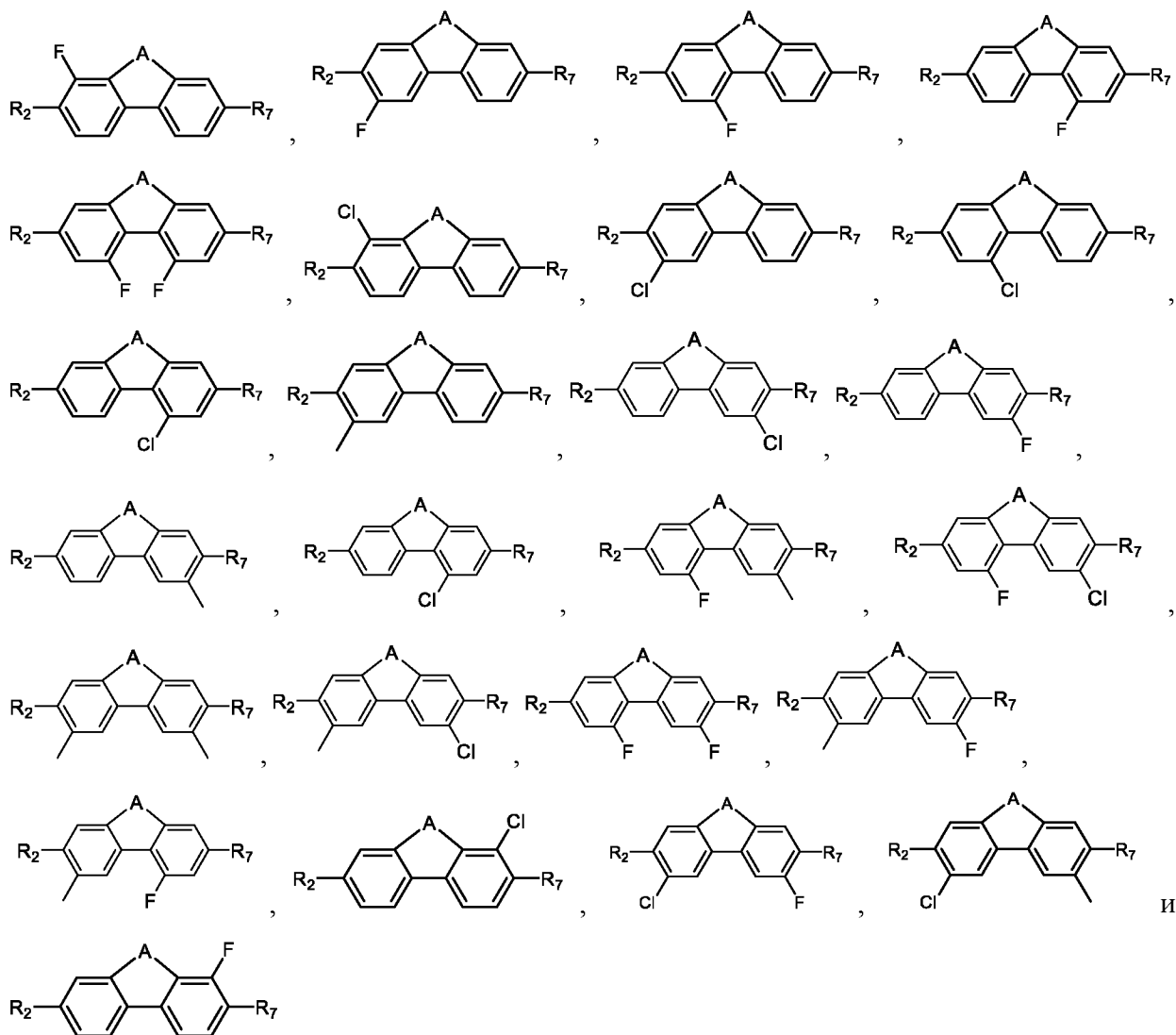
91. Соединение по п. 90, где А выбран из 



92. Соединение по любому из пп. 83-91, где  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой  
5 ОН.
93. Соединение по любому из пп. 83-91, где один из  $R_2$  и  $R_7$  представляет собой  
ОН, а другой из  $R_2$  и  $R_7$  не представляет собой ОН.
- 10 94. Соединение по любому из пп. 83-91, где  $R_2$  и  $R_7$  каждый представляет собой  
О-алкил.
95. Соединение по любому из пп. 83-91, где  $R_2$  представляет собой ОН и  $R_7$   
представляет собой О-алкил; или  $R_2$  представляет собой О-алкил и  $R_7$  представляет собой  
15 ОН.
96. Соединение по любому из пп. 83-91, где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый  
представляет собой Н.
- 20 97. Соединение по любому из пп. 83-91, где один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не  
представляет собой Н.
98. Соединение по любому из пп. 83-91, где два из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не  
являются Н.  
25
99. Соединение по п. 97, где один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  представляет собой  
алкил или галоген.
100. Соединение по п. 98, где два из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  представляют собой  
30 алкил или галоген.

101.

Соединение по п. 99 или 100, где соединение выбрано из:



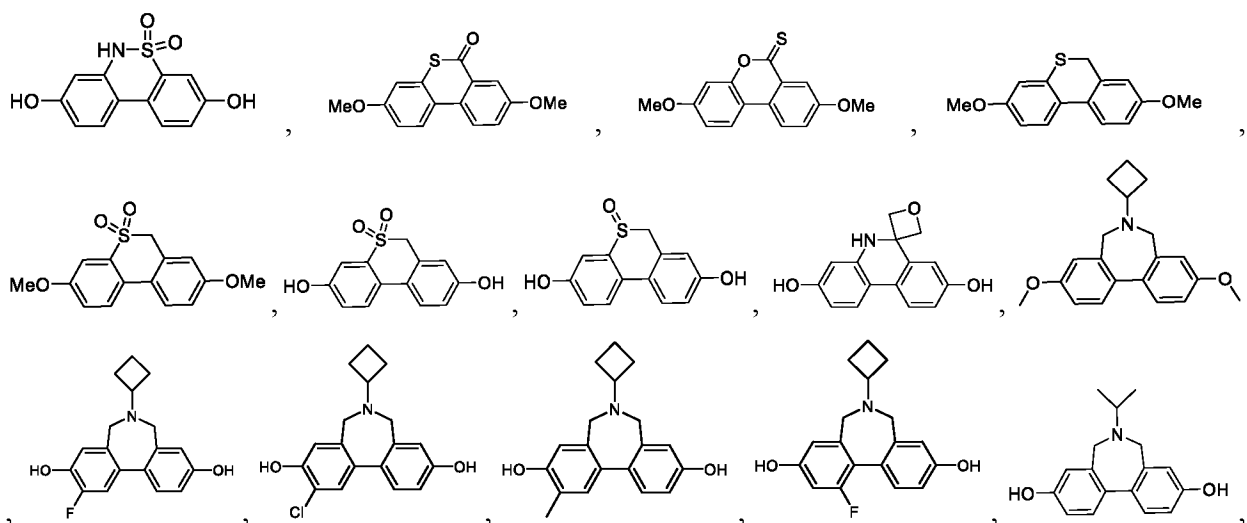
5

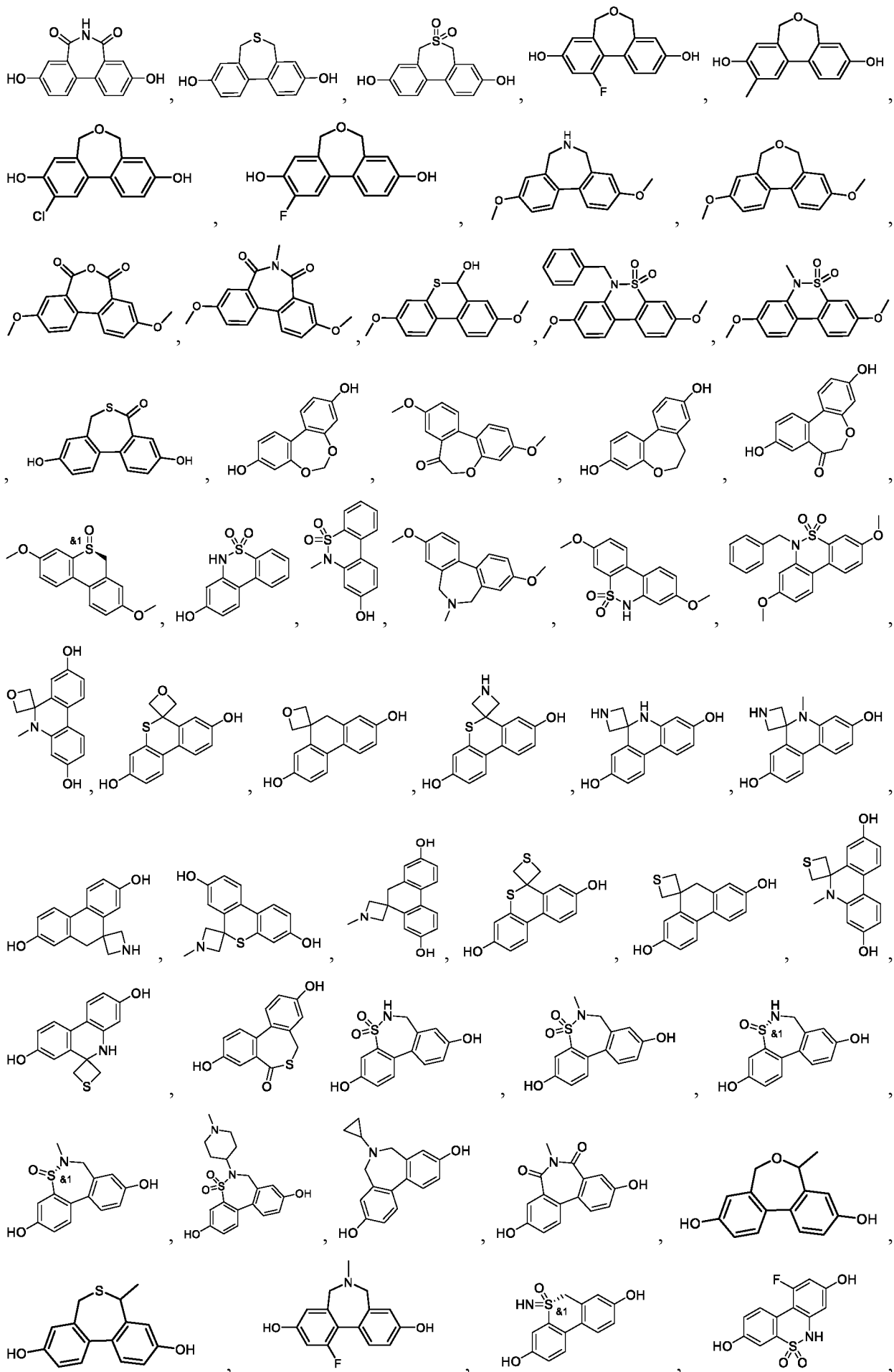
И

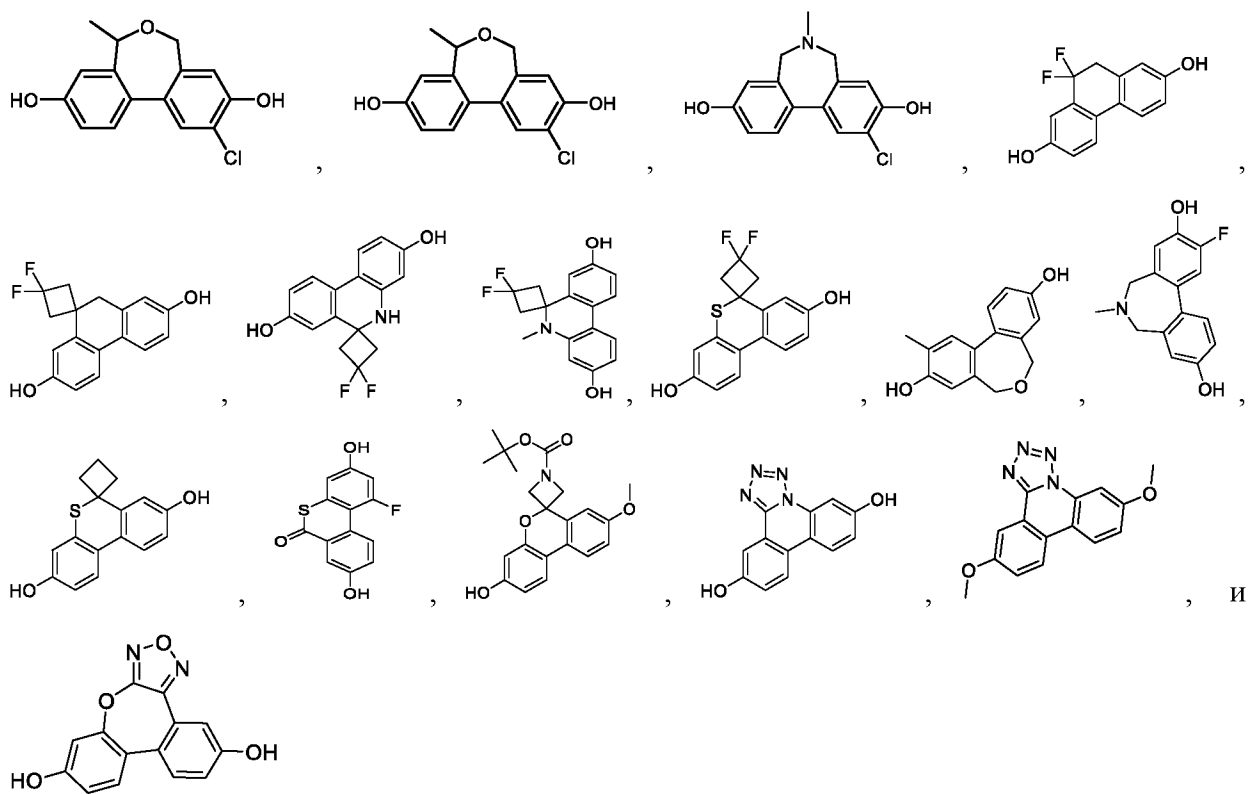
10

102.

Соединение по п. 83, где соединение выбрано из:

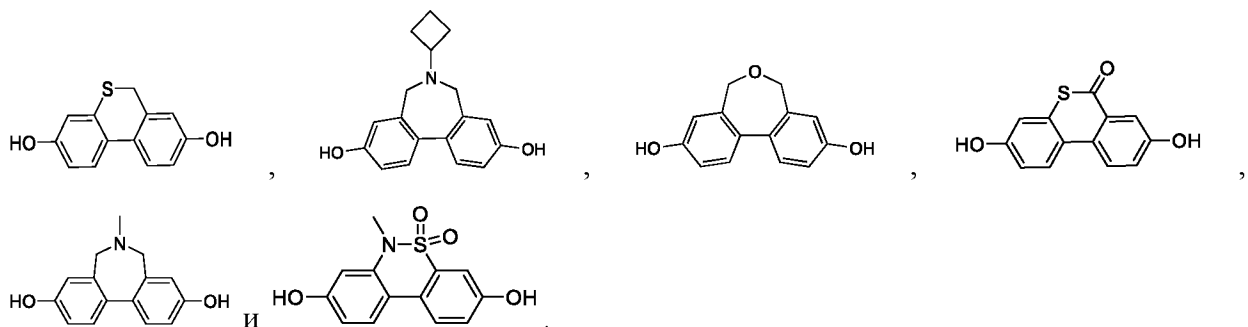




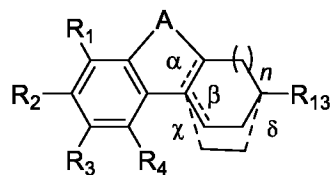


5

103. Соединение по п. 83, где соединение выбрано из:



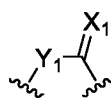
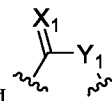
10 104. Соединение формулы (Ig):



(Ig)

где

$\alpha$  и  $\beta$ ,  $\chi$  и  $\delta$  каждый представляют собой связи, которые присутствуют или отсутствуют, при условии, что, когда  $\alpha$  присутствует, то  $\beta$  отсутствует, и когда  $\beta$  присутствует, то  $\alpha$  отсутствует, и когда любой из  $\alpha$  и  $\beta$  присутствует, то  $\chi$  и  $\delta$  каждый отсутствуют;  
 $n$  представляет собой 0 или 1;

А выбран из  и ; X<sub>1</sub> представляет собой O;

Y<sub>1</sub> выбран из NH, N-алкила, N-циклоалкила и O;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил-R<sub>9</sub>, алкенил-R<sub>9</sub>, алкинил-R<sub>9</sub>, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> и NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>,

R<sub>4</sub> выбран из H, алкила и галогена;

каждый вариант R<sub>9</sub> независимо выбран из OH, NH<sub>2</sub>, O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино, NHC(O)-алкила, N(CH<sub>3</sub>)C(O)-алкила, NHSO<sub>2</sub>-алкила, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>-алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

R<sub>10</sub> выбран из C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-алкила и SO<sub>2</sub>-галогеналкила;

каждый вариант R<sub>11</sub> выбран из H и алкила;

каждый вариант R<sub>12</sub> выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкил гетероциклоалкила; и

R<sub>13</sub> выбран из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub> и NHAc,

или его фармацевтически приемлемая соль.

105. Соединение по п. 104, где X<sub>1</sub> и Y<sub>1</sub> каждый представляет собой O.

106. Соединение по п. 104, где X<sub>1</sub> представляет собой O и Y<sub>1</sub> представляет собой N(CH<sub>3</sub>)

107. Соединение по п. 104 или 105, где α присутствует.

108. Соединение по п. 104 или 105, где α присутствует.

109. Соединение по п. 104 или 105, где α и β каждый отсутствует.

110. Соединение по любому из пп. 105-108, где n представляет собой 0.

111. Соединение по любому из пп. 105-108, где  $n$  представляет собой 1.

112. Соединение по любому из пп. 105-111, где  $R_{13}$  представляет собой OH.

5

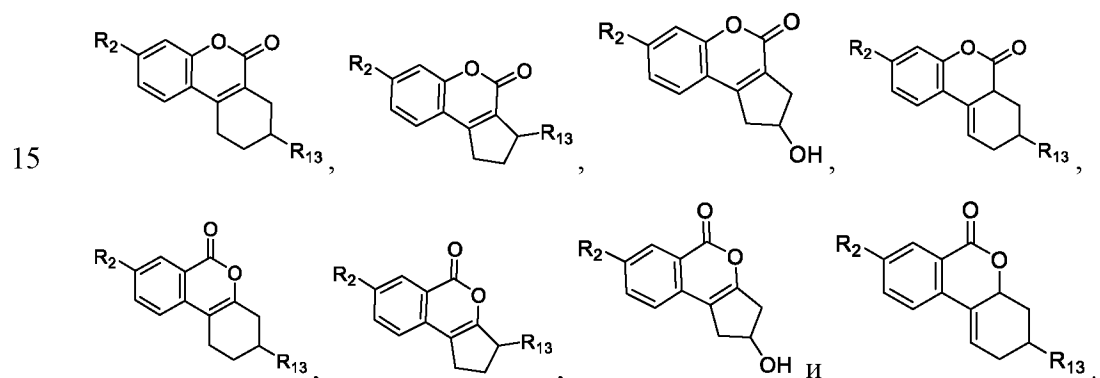
113. Соединение по п. 112, где  $R_1, R_2, R_3$  и  $R_4$  каждый представляет собой H.

114. Соединение по п. 112, где  $R_2$  представляет собой OH.

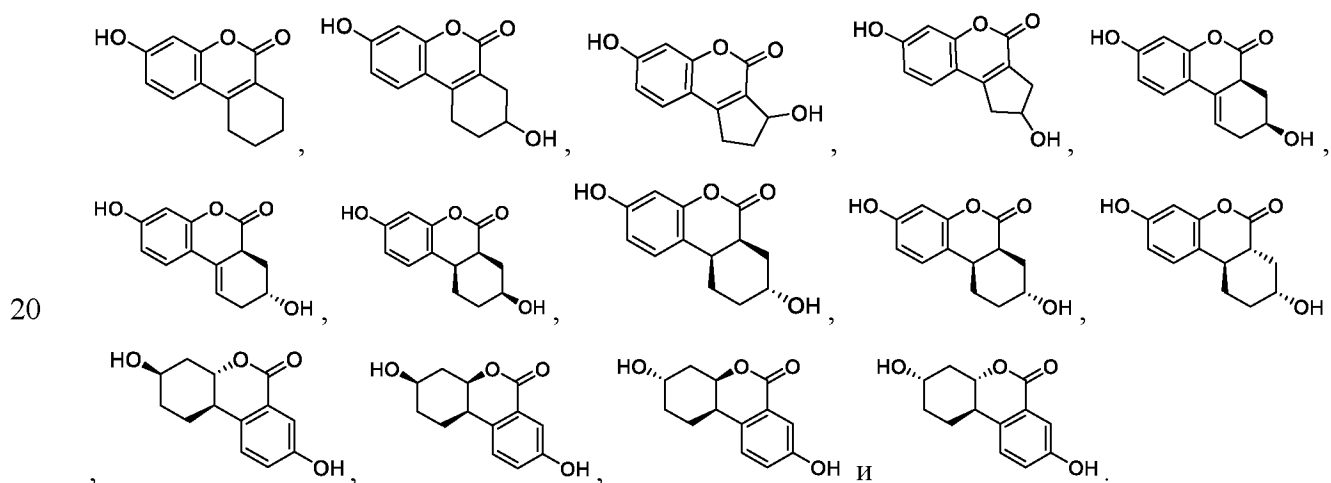
10 115. Соединение по п. 114, где один из  $R_1, R_3$  и  $R_4$  не представляет собой H.

116. Соединение по п. 114, где один из  $R_1, R_3$  и  $R_4$  представляет собой алкил или галоген.

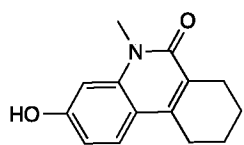
117. Соединение по любому из пп. 105-116, где соединение выбрано из:



118. Соединение по п. 104, где соединение выбрано из:

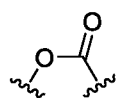


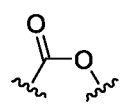
119. Соединение по п. 104, где соединение представляет собой:



120. Соединение по п. 104, где  $n$  представляет собой 1.

5 121. Соединение по п. 120, где  $\alpha$  и  $\beta$  каждый отсутствует, а  $\chi$  и  $\delta$  каждый присутствует.

122. Соединение по п. 120 или 121, где А представляет собой .

123. Соединение по п. 120 или 121, где А представляет собой .

10

124. Соединение по любому из пп. 120-123, где  $R_{13}$  представляет собой OH.

125. Соединение по п. 124, где  $R_1, R_2, R_3$  и  $R_4$  каждый представляет собой H.

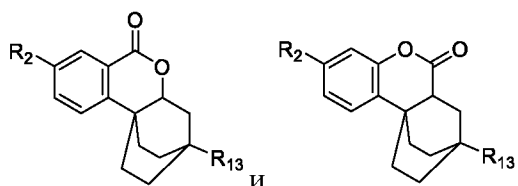
15 126. Соединение по п. 124, где  $R_2$  представляет собой OH.

127. Соединение по п. 126, где один из  $R_1, R_3$  и  $R_4$  не представляет собой H.

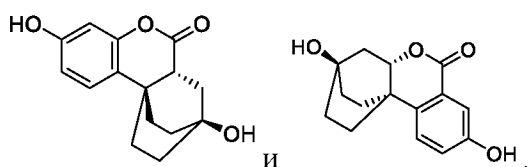
128. Соединение по п. 126, где один из  $R_1, R_3$  и  $R_4$  представляет собой алкил или галоген.

20

129. Соединение по п. 104, где соединение выбрано из:



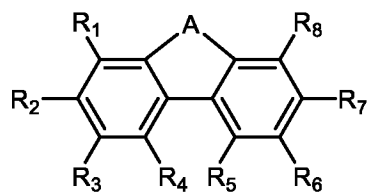
130. Соединение по п. 104, где соединение выбрано из:



25

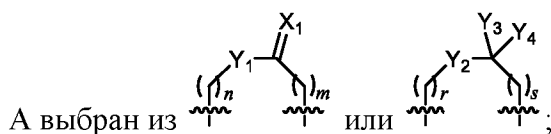


131. Соединение формулы (Ih):



(Ih)

5 где



$n$  и  $m$  оба представляют собой 0; или один из  $n$  и  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  и  $m$  представляет собой 1;

10  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0; или один из  $r$  и  $s$  представляет собой 0, а другой из  $r$  и  $s$  представляет собой 1;

$X_1$  представляет собой O;

$Y_1$  выбран из O, NH, N-алкила и N-циклоалкила;

$Y_2$  представляет собой O;

15  $Y_3$  и  $Y_4$  независимо выбраны из H, галогена и алкила, или вместе с углеродом, с которым они связаны, объединяются с образованием циклоалкила или циклогетероалкила;

$R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_8$  независимо выбраны из H и галогена;

$R_3$  и  $R_6$  независимо выбраны из H, CN, OH,  $CF_3$ , галогена и алкила;

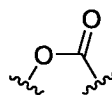
20 один из  $R_2$  и  $R_7$  выбран из  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ , а другой из  $R_2$  и  $R_7$  выбран из H, галогена,  $OCH_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $NO_2$ ,  $NHAc$ , алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ;

каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

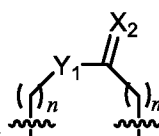
25  $R_{10}$  выбран из H,  $C_2$ - $C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

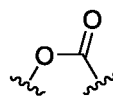
30 каждый вариант  $R_{11}$  выбран из H и алкила;

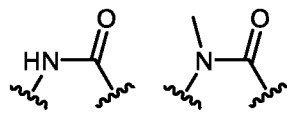
каждый вариант  $R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, О-алкила, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила; и

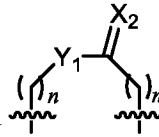
5 при условии, что если А представляет собой ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H и  $R_7$  представляет собой  $NH_2$ , тогда  $R_2$  не представляет собой OH.

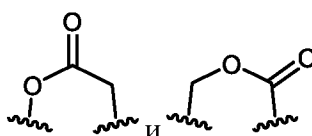
132. Соединение по п. 131, где  $Y_1$  выбран из O, NH и N-алкила.

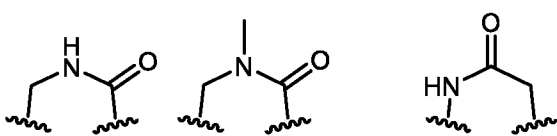
10 133. Соединение по п. 131 или 132, где А представляет собой ; и  $n$  и  $m$  оба представляют собой 0.

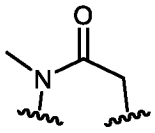
134. Соединение по п. 131 или 132, где А представляет собой .

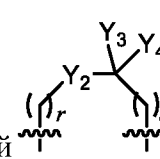
15 135. Соединение по п. 131 или 132, где А представляет собой .

136. Соединение по п. 131 или 132, где А представляет собой ; и один из  $n$  или  $m$  представляет собой 0, а другой из  $n$  или  $m$  представляет собой 1.

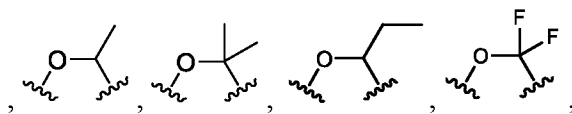
20 137. Соединение по п. 136, где А представляет собой .

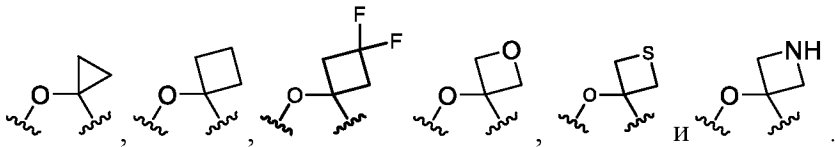
138. Соединение по п. 136, где А выбран из  и

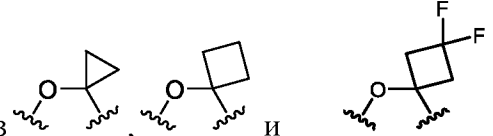
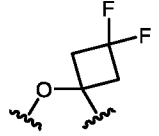


139. Соединение по п. 131, где А представляет собой ; и  $r$  и  $s$  оба представляют собой 0.

5

140. Соединение по п. 139, где А выбран из ,



141. Соединение по п. 140, где А выбран из  и .

10

142. Соединение по любому из пп. 131-141, где  $R_2$  выбран из  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ .

143. Соединение по любому из пп. 131-141, где  $R_7$  выбран из H, OH, галогена, O-алкила и галогеналкила.

15

144. Соединение по любому из пп. 131-141, где

$R_7$  выбран из алкинил- $R_9$  и  $OR_{10}$ ;

$R_9$  представляет собой OH; и

$R_{10}$  представляет собой алкилгетероциклоалкил.

20

145. Соединение по любому из пп. 131-144, где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  каждый представляет собой H.

146. Соединение по любому из пп. 131-144, где один из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  не представляет собой H.

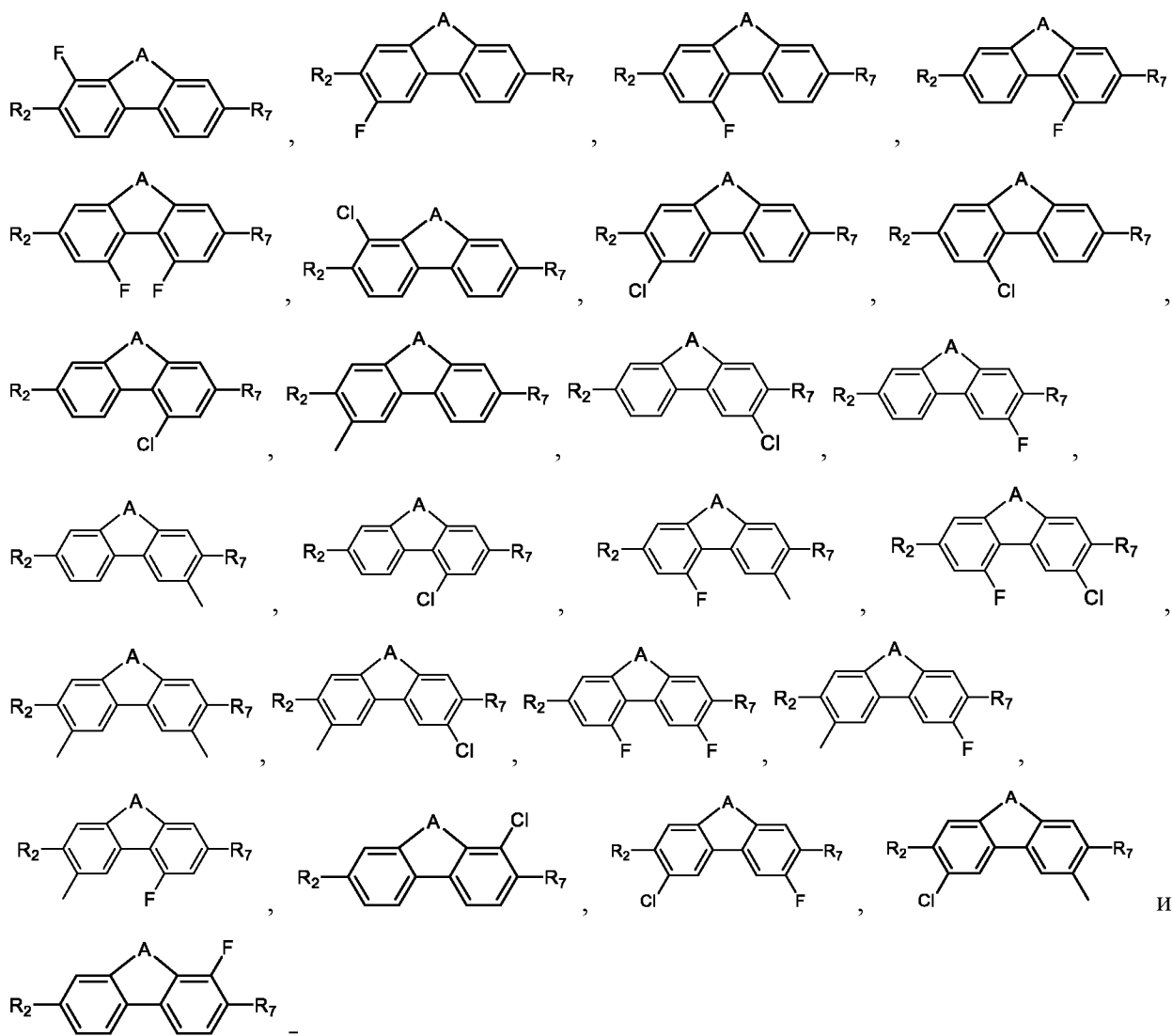
25

147. Соединение по любому из пп. 131-144, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> не являются H.

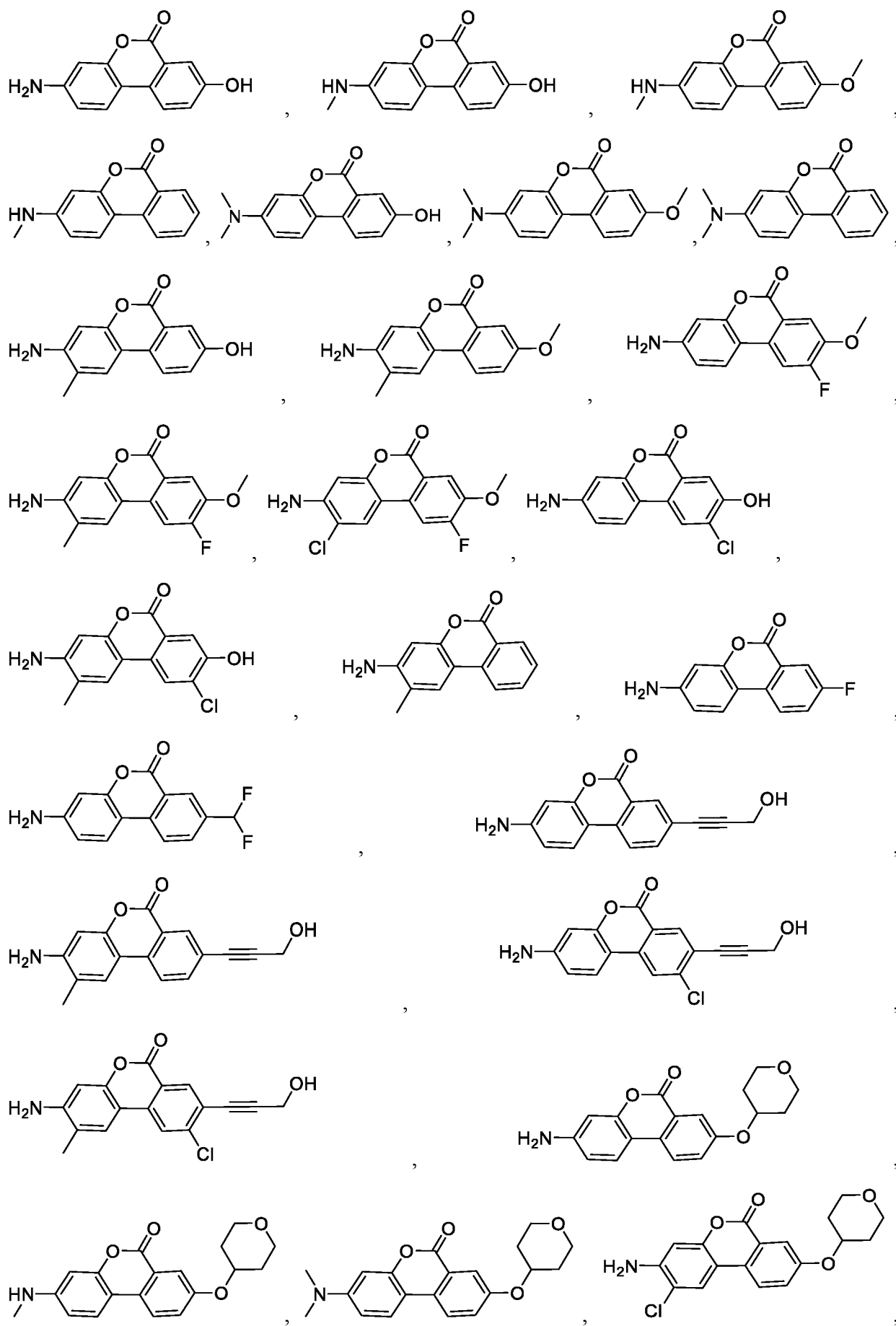
148. Соединение по п. 146, где один из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляет собой алкил или галоген.

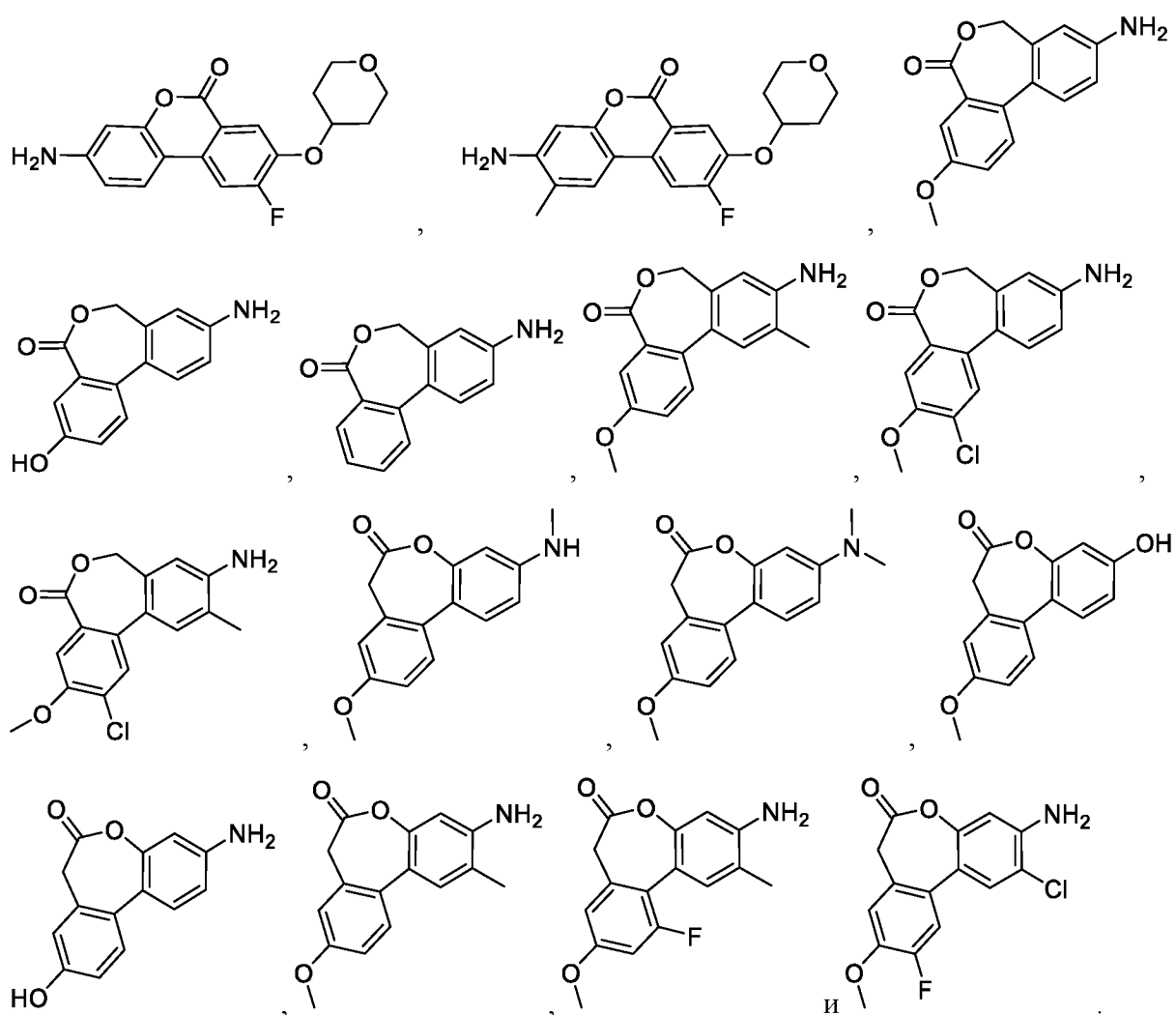
149. Соединение по п. 146, где два из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>8</sub> представляют собой независимо алкил или галоген.

10 150. Соединение по п. 147 или 148, где соединение выбрано из:



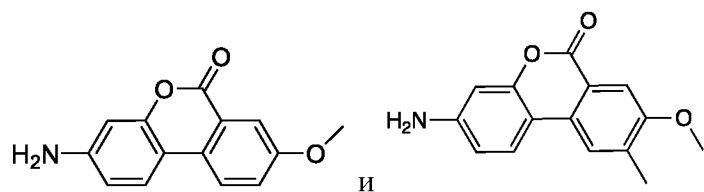
20 151. Соединение по п. 131, где соединение выбрано из:



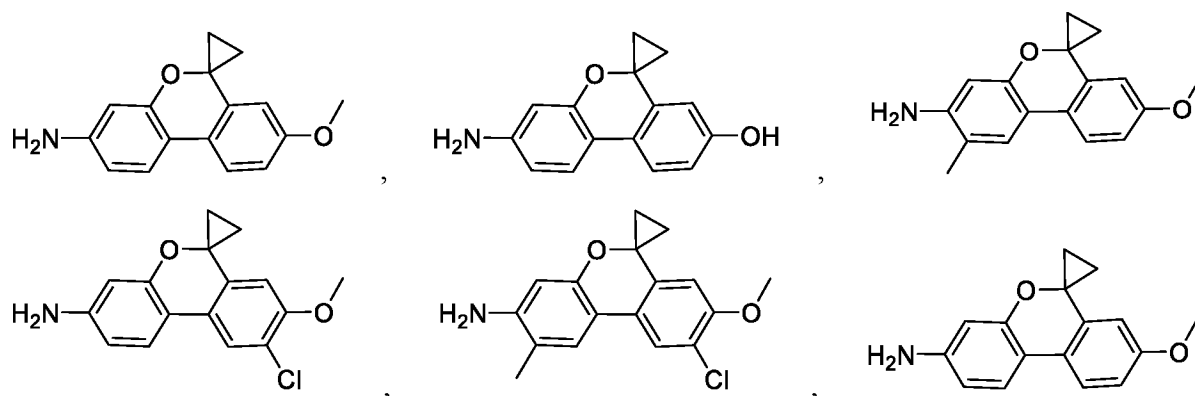


5

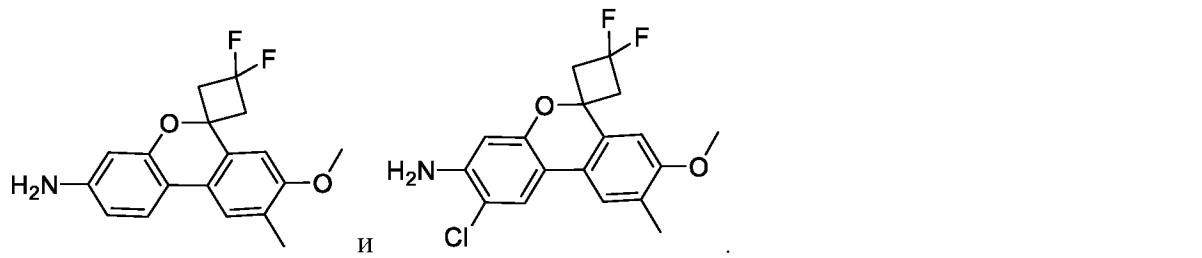
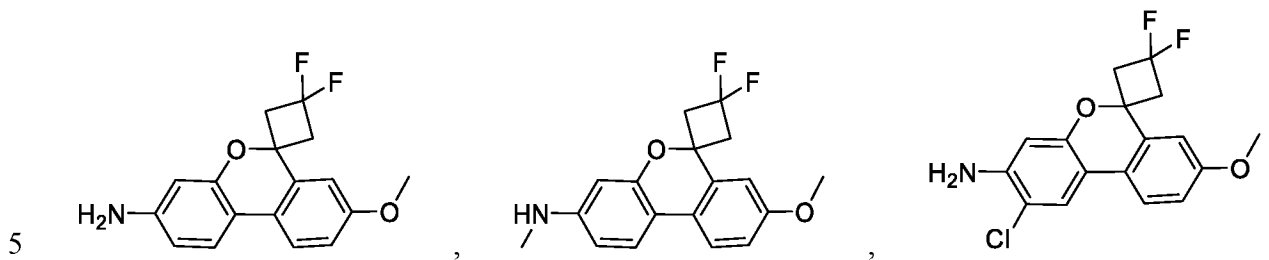
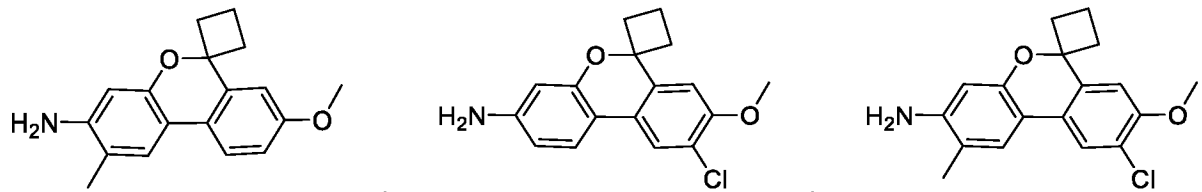
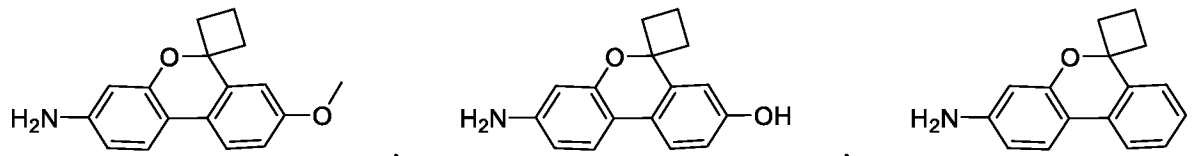
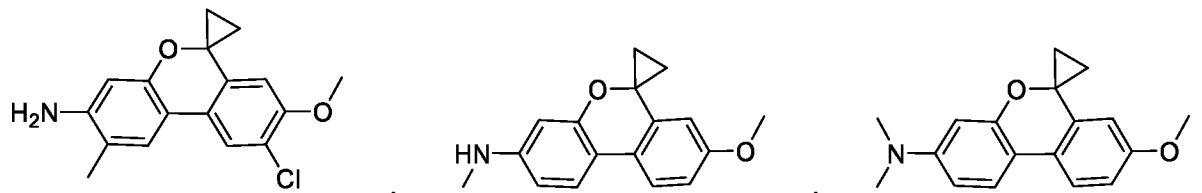
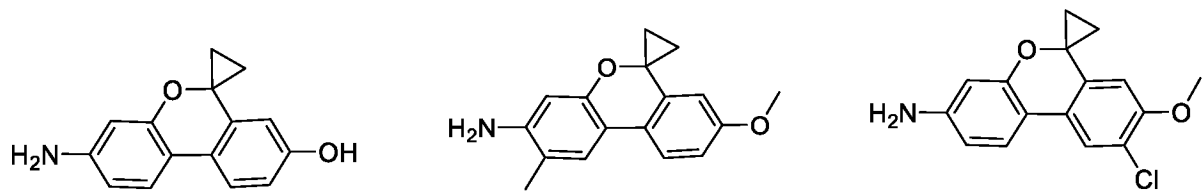
152. Соединение по п. 131, где соединение представляет собой:



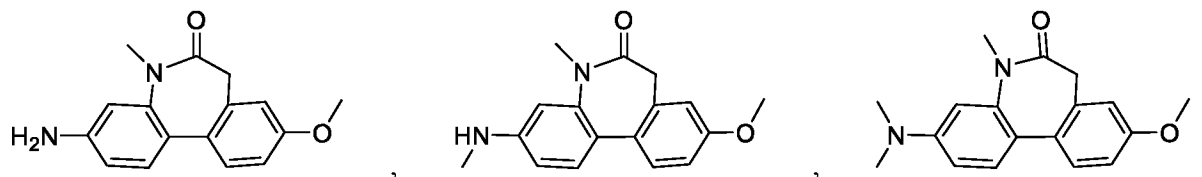
153. Соединение по п. 131, где соединение выбрано из:

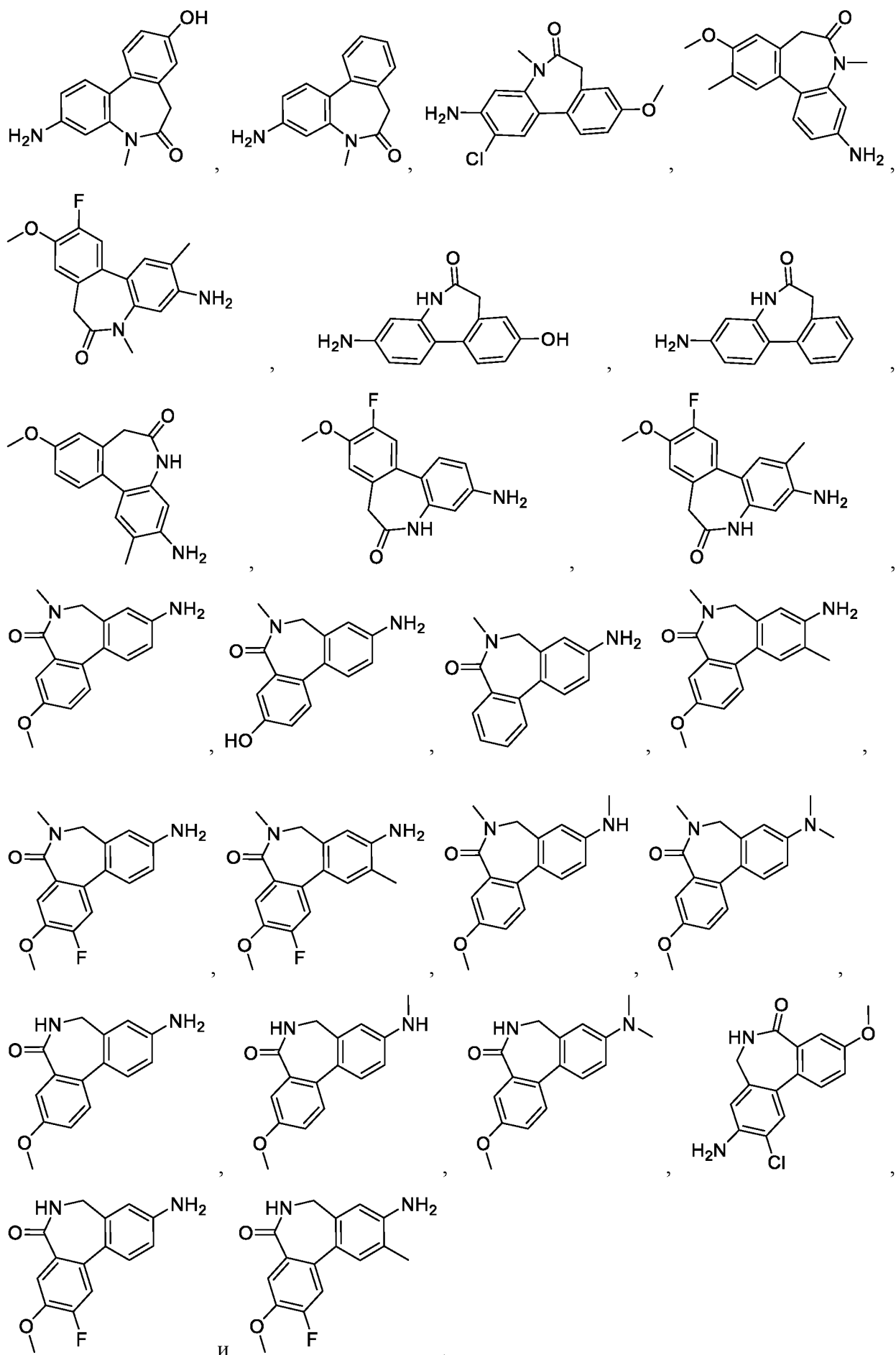


10



154. Соединение по п. 131, где соединение выбрано из:







или его фармацевтически приемлемая соль.

155. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-154; и фармацевтически приемлемый носитель.

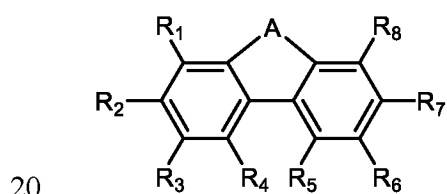
5

156. Способ лечения нейронального заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-154.

10 157. Способ лечения митохондриального заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-154.

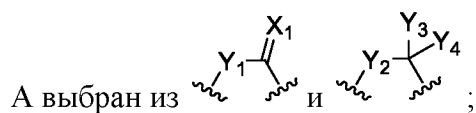
158. Способ ингибирования ферроптоза у нуждающегося в этом субъекта, включающий  
15 введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-154.

159. Способ лечения нейронального, лечения митохондриального заболевания или ингибирования ферроптоза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (Ii):



(Ii)

где



X<sub>1</sub> представляет собой O;

25 Y<sub>1</sub> выбран из O и NH;

Y<sub>2</sub> представляет собой O;

Y<sub>3</sub> и Y<sub>4</sub> независимо выбраны из H и галогена;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NH<sub>2</sub>, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила,

гетероциклоалкила, алкиламино, алкил- $R_9$ , алкенил- $R_9$ , алкинил- $R_9$ ,  $OR_{10}$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{12}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$  и  $NR_{11}SO_2R_{12}$ ,

$R_4$  и  $R_5$  независимо выбраны из H, алкила и галогена;

каждый вариант  $R_9$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , O-алкила, O-алкил-O-алкила, алкиламино,  $NHC(O)$ -алкила,  $N(CH_3)C(O)$ -алкила,  $NHSO_2$ -алкила,  $N(CH_3)SO_2$ -алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

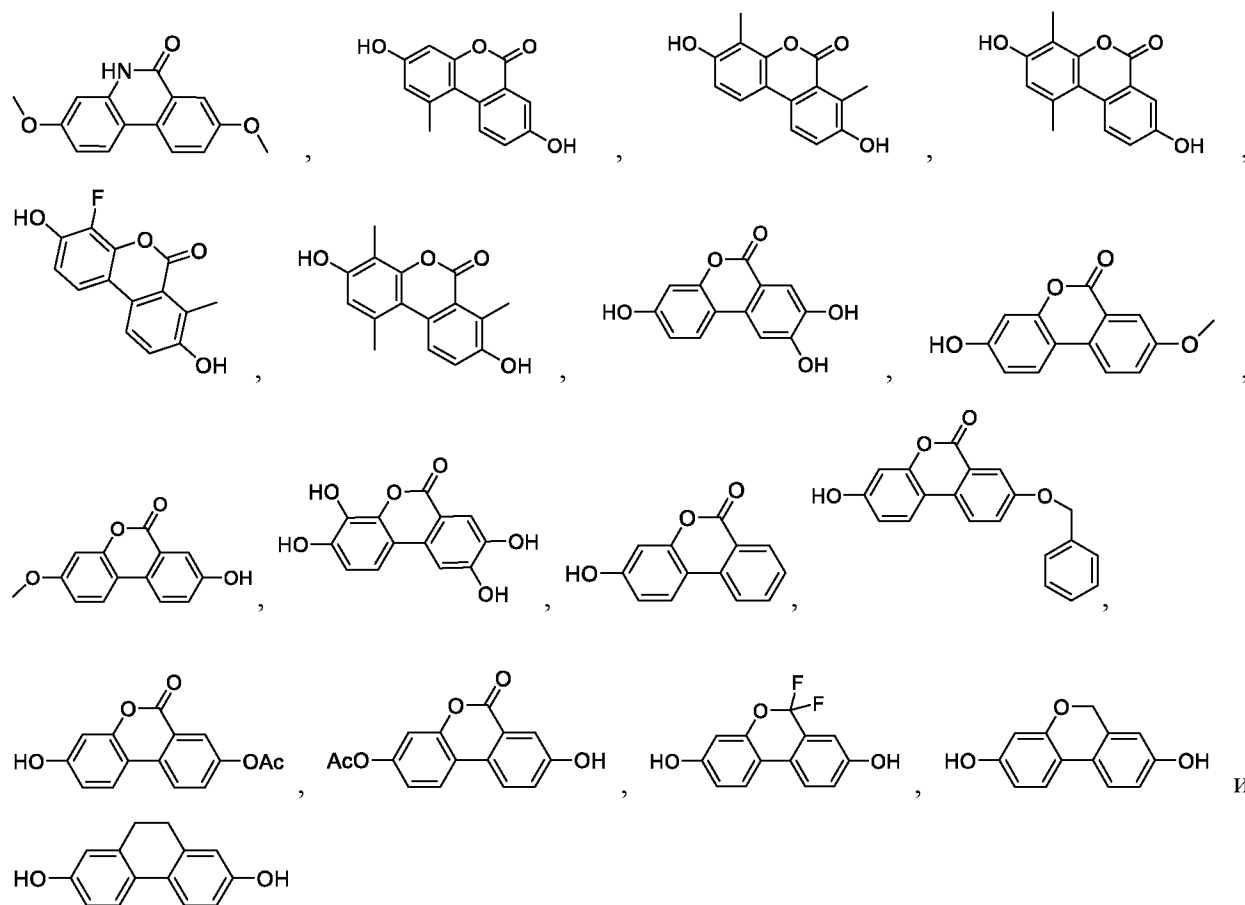
$R_{10}$  выбран из  $C_2$ - $C_{12}$  алкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкил-O-алкила, алкил-O-алкил-OH, алкил-O-алкил-O-алкила, алкенила, алкинила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила,  $SO_3H$ ,  $SO_2$ -алкила и  $SO_2$ -галогеналкила;

$R_{11}$  выбран из H и алкила; и

$R_{12}$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, O-алкил, аминоалкила, аралкила, гетероаралкила, алкилциклоалкила и алкилгетероциклоалкила, или его фармацевтически приемлемой соли.

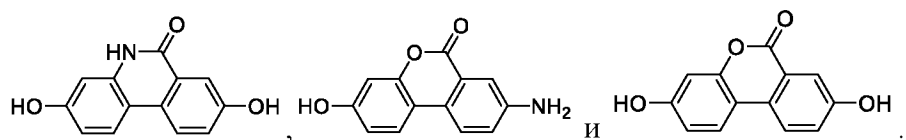
15

160. Способ по п. 159, где соединение выбрано из:



20

161. Способ по п. 159, где соединение выбрано из:



162. Способ по любому из пп. 159-161, где у субъекта лечат нейрональное заболевание.

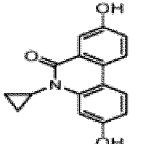
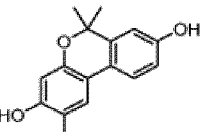
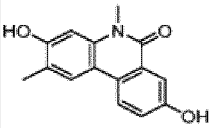
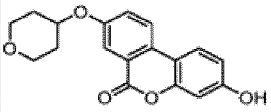
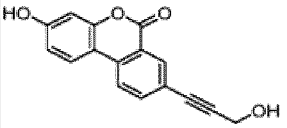
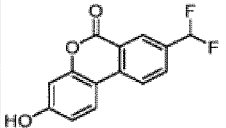
5

163. Способ по любому из пп. 159-161, где у субъекта лечат митохондриальное заболевание.

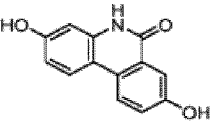
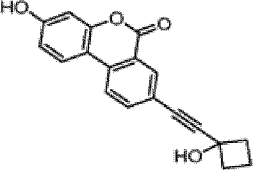
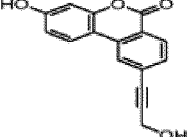
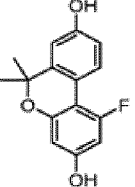
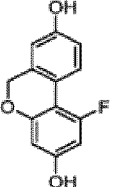
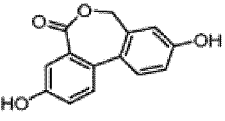
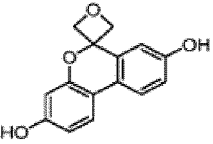
164. Способ по любому из пп. 159-161, где у субъекта ингибируют ферроптоз.

10

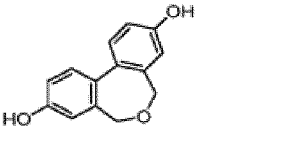
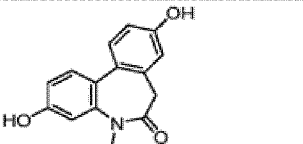
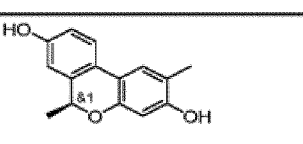
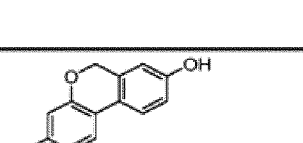
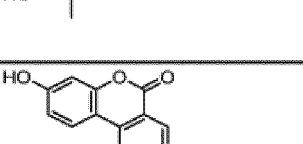
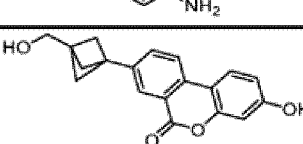
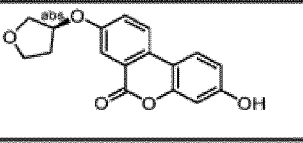
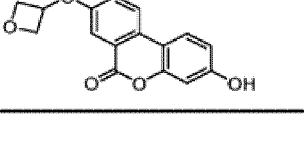
Фиг. 1

Структура	Митофагия (ТОМ20): Эффективность при 50 мкМ (%), ***** = ≥200, ****=100-199,***= 50-99,**=0-49, *=<0, -= не тестировалось	Противовоспалительные (IL-6, MSD): Эффективность при 50 мкМ (%), ***=50-100,**=0-49, *=<0, -= не тестировалось	Содержание АТФ (Celltiter-Glo): Эффективность при 50 мкМ (%), ***=25-100,**=0-24, *=<0, -= не тестировалось
	**	* * *	* * *
	**	* * *	* * *
	*****	* * *	* * *
	***	* * *	*
	*****	* * *	**
	**	**	**

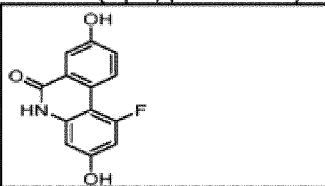
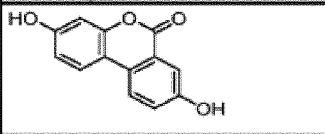
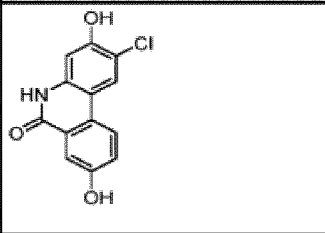
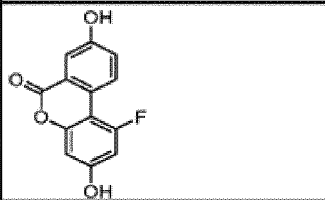
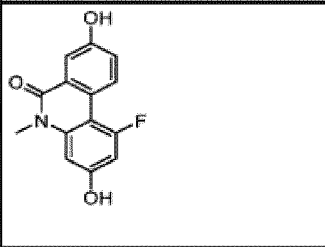
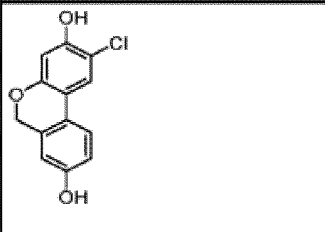
Фиг. 1 (продолжение)

	**	***	***
	**	**	*
	****	**	**
	****	***	***
	***	***	***
	***	***	**
	**	***	***

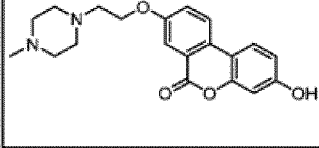
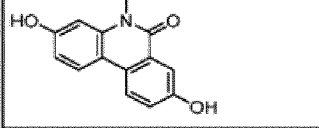
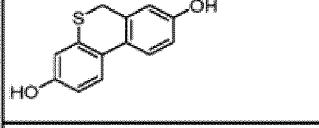
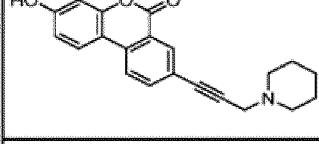
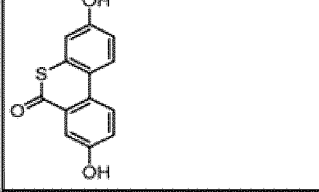
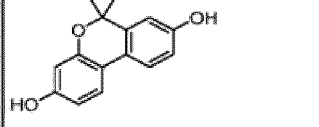
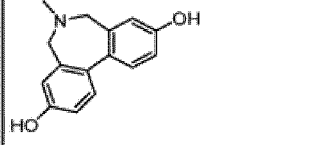
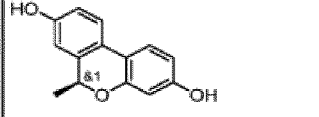
Фиг. 1 (продолжение)

	**	***	**
	***	***	***
	***	***	***
	***	***	***
	***	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**

Фиг. 1 (продолжение)

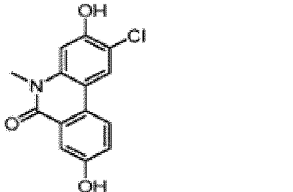
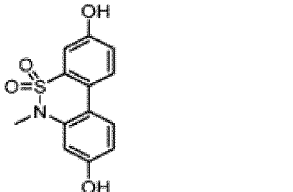
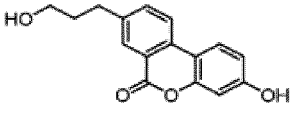
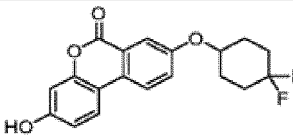
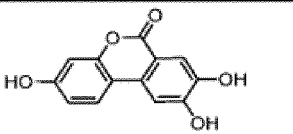
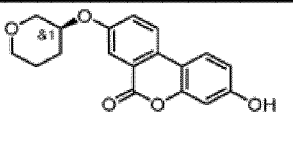
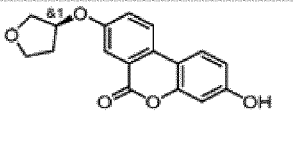
	***	***	**
	***	***	***
	**	***	**
	***	***	**
	***	***	***
	**	***	***

Фиг. 1 (продолжение)

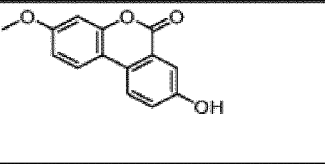
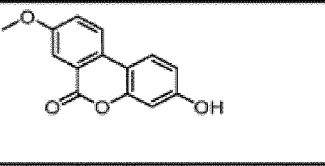
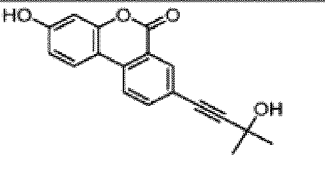
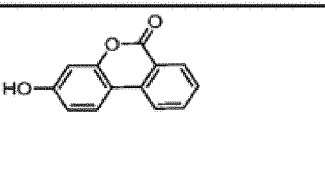
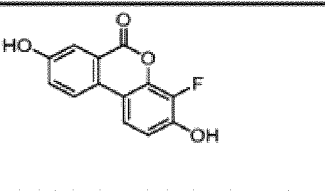
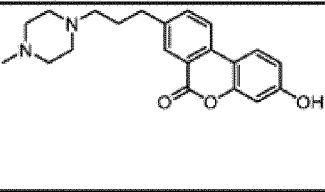
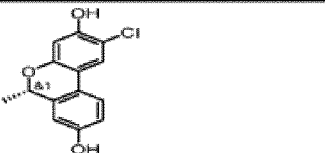
	***	**	**
	*****	***	***
	****	***	***
	****	*	*
	****	***	***
	****	***	***
	***	***	**
	***	***	***



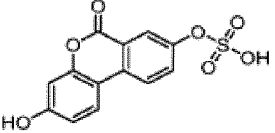
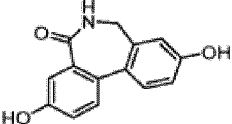
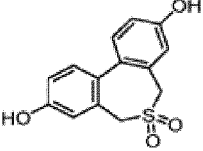
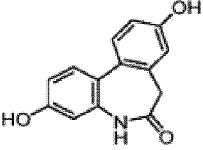
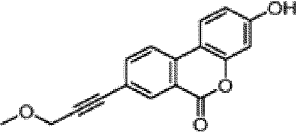
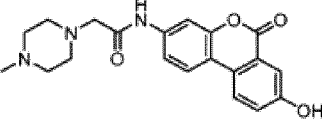
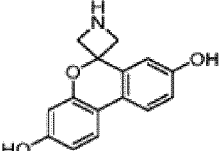
Фиг. 1 (продолжение)

	***	**	**
	**	***	***
	**	**	**
	***	**	**
	***	**	***
	**	**	*
	**	**	**

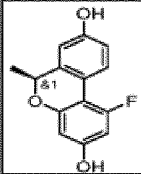
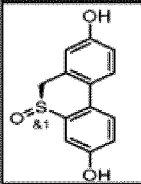
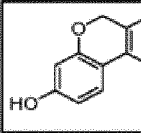
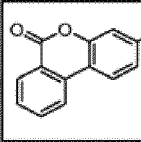
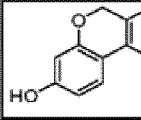
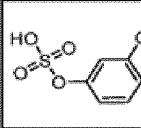
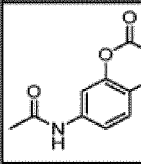
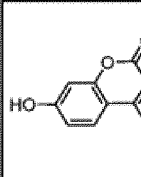
Фиг. 1 (продолжение)

	**	*	**
	*	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	***	**	**
	***	***	***

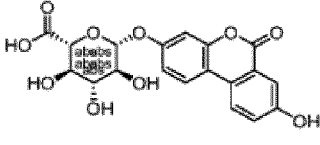
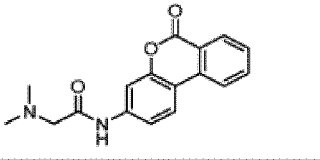
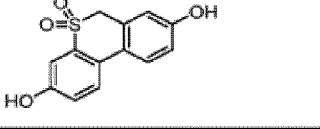
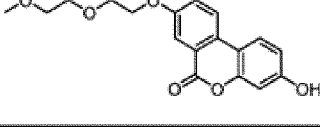
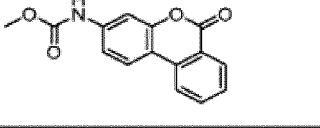
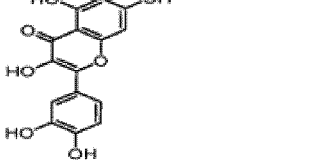
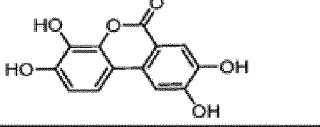
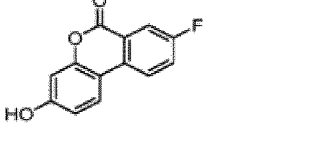
Фиг. 1 (продолжение)

	**	**	**
	**	***	**
	**	*	**
	**	**	**
	****	**	*
	**	*	*
	**	**	**

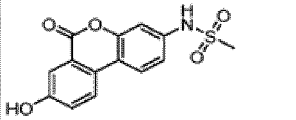
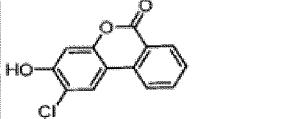
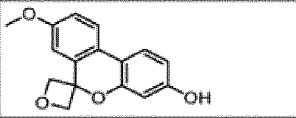
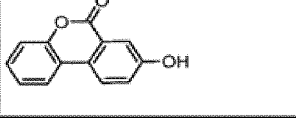
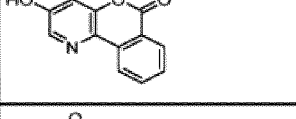
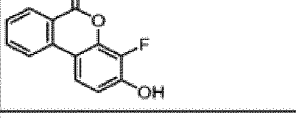
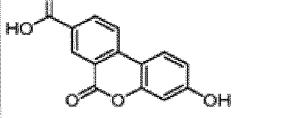
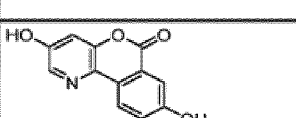
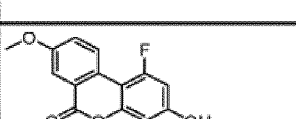
Фиг. 1 (продолжение)

	**	***	***
	**	**	**
	****	**	***
	**	*	**
	***	***	***
	**	**	**
	-	*	**
	**	**	*

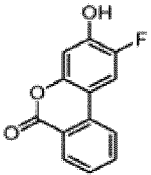
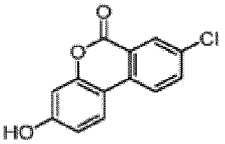
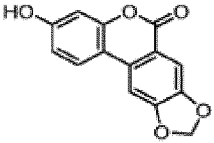
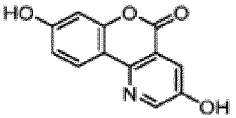
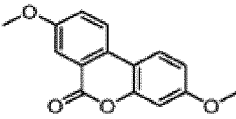
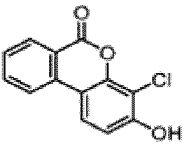
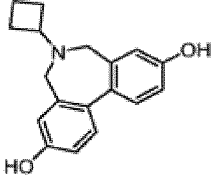
Фиг. 1 (продолжение)

	**	**	*
	**	*	**
	**	***	***
	***	**	***
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	*

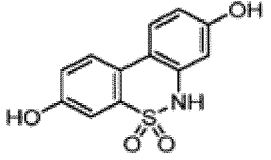
Фиг. 1 (продолжение)

	**	**	**
	**	***	*
	**	**	**
	**	**	*
	**	*	*
	**	*	*
	*	*	*
	**	*	*
	**	**	**

Фиг. 1 (продолжение)

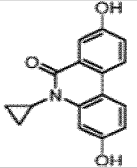
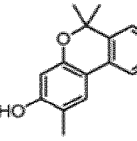
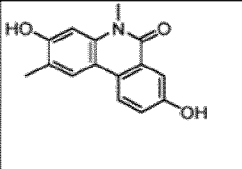
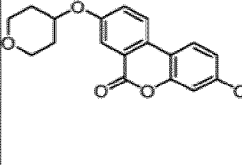
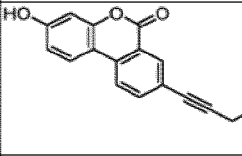
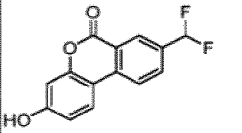
	**	**	**
	**	*	**
	***	**	**
	**	**	**
	**	*	**
	**	*	**
	***	**	***

Фиг. 1 (продолжение)

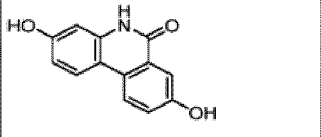
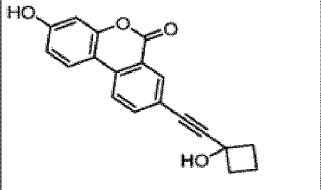
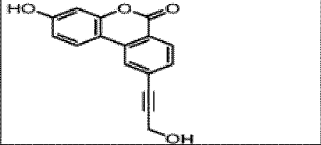
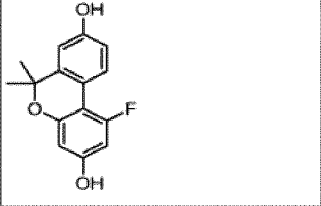
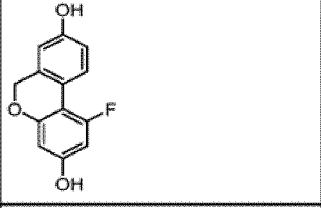
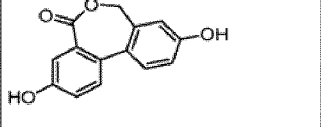
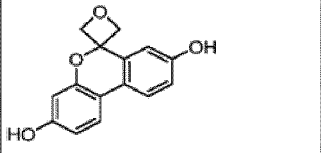
 <chem>Oc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc(O)cc2</chem>	*	**	*
---	---	----	---



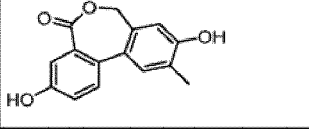
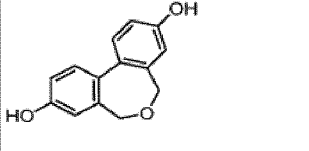
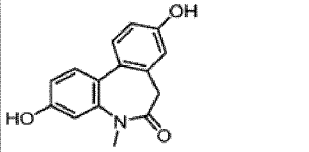
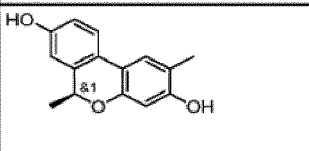
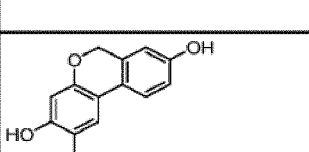
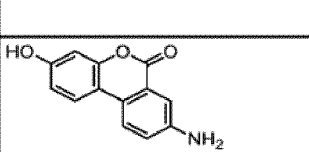
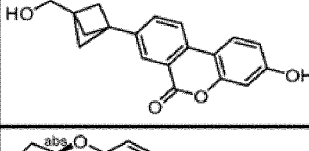
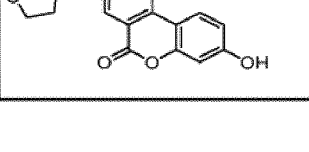
Фиг. 2

Структура	Растворимость кин.: С (мкМ), ***= $\geq 100$ , **= $50-99$ , *= $0-49$ , -= не тестировалось	h гепатоциты: CLint (мкл/мин/клеток IMio), ***= $\geq 200$ , **= $100-199$ , *= $0-99$ , -=не тестировалось	HLM: CLint (мкл/мин/мг белка), ***= $\geq 100$ , **= $50-99$ , *= $0-49$ , -=не тестировалось	MLM: CLint (мкл/мин/мг белка), ***= $\geq 100$ , **= $50-99$ , *= $0-49$ , -=не тестировалось
	***	-	*	*
	***	***	*	*
	*	***	*	*
	*	*	*	**
	*	**	**	***
	*	**	*	***

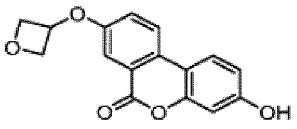
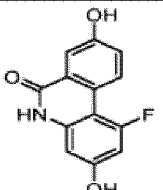
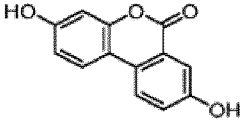
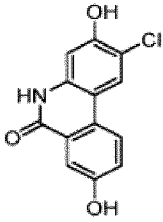
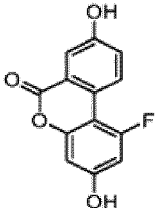
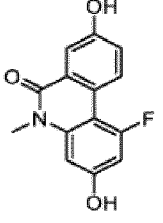
Фиг. 2 (продолжение)

	***	*	*	—
	*	*	*	**
	*	**	*	***
	***	*	—	—
	***	***	*	***
	***	**	*	*
	**	***	*	*

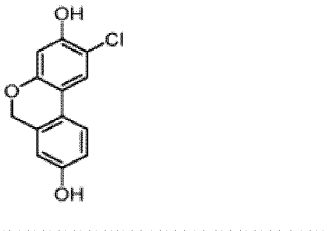
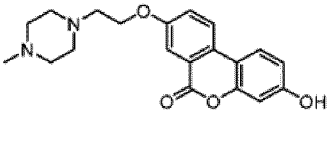
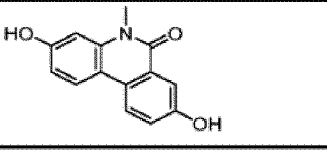
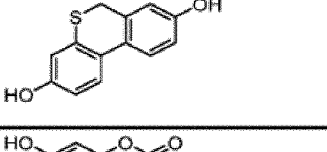
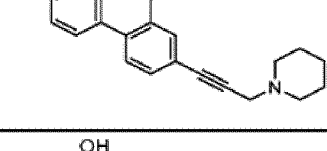
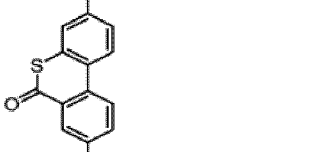
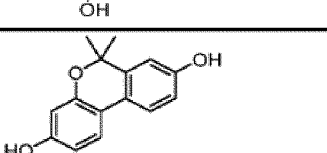
Фиг. 2 (продолжение)

	**	***	-	-
	**	-	-	-
	***	*	*	*
	***	***	*	-
	***	***	*	*
	*	-	*	*
	*	-	-	-
	*	-	**	***

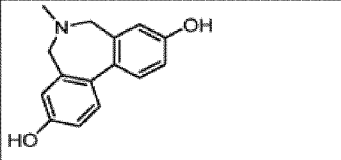
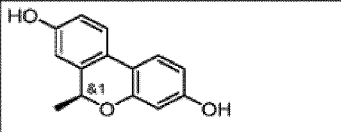
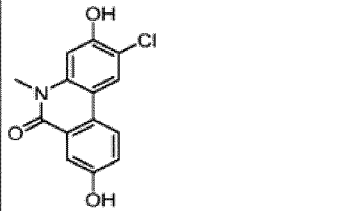
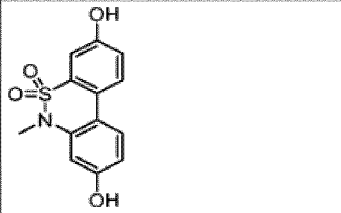
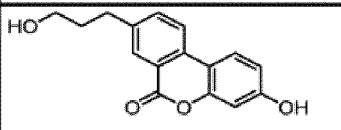
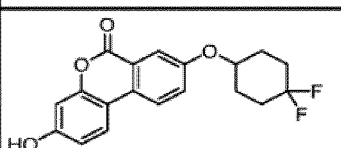
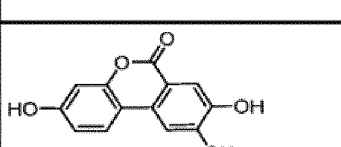
Фиг. 2 (продолжение)

	*	—	***	***
	*	*	*	*
	*	**	*	***
	*	*	*	*
	*	***	*	***
	*	***	*	**

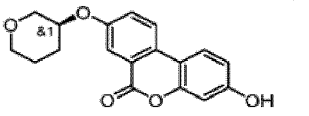
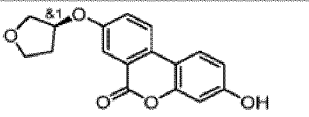
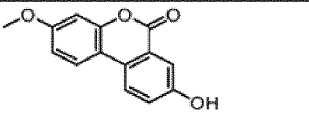
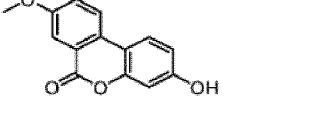
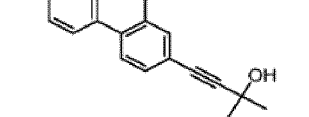
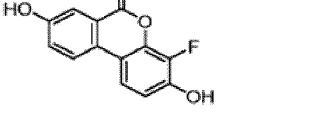
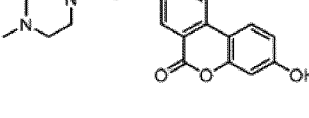
Фиг. 2 (продолжение)

	***	***	—	*
	***	—	*	***
	*	**	*	**
	***	—	—	—
	*	—	*	**
	*	—	*	***
	***	***	*	*

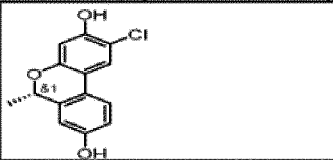
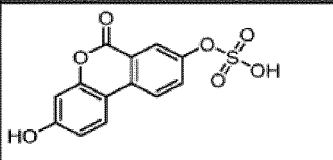
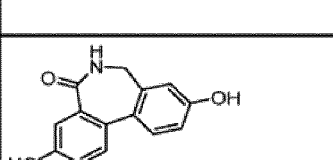
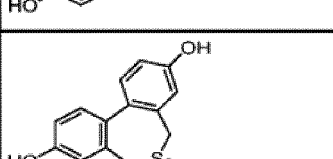
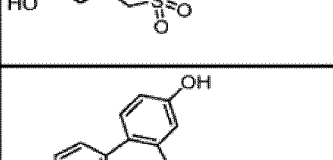
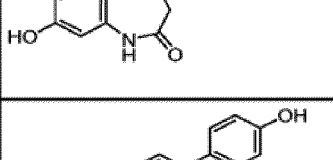
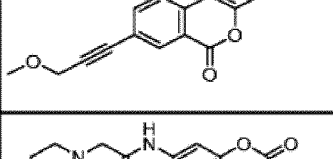
Фиг. 2 (продолжение)

	***	0	*	-
	***	***	*	*
	*	***	*	*
	***	-	*	*
	*	-	*	**
	*	*	*	*
	***	-	-	-

Фиг. 2 (продолжение)

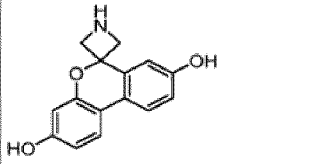
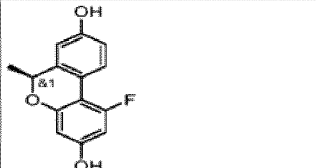
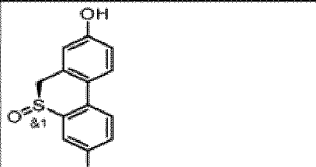
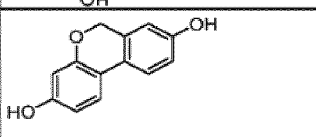
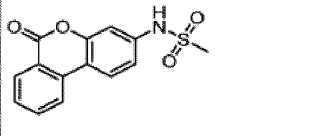
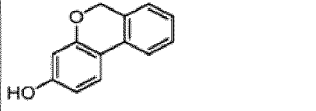
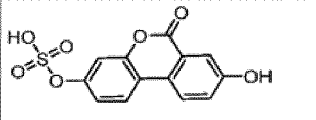
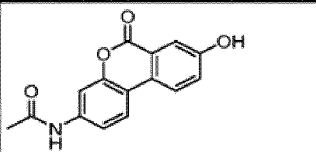
	*	—	*	**
	*	—	**	***
	—	***	—	—
	*	—	***	—
	*	—	*	*
	*	—	*	**
	*	—	*	***

Фиг. 2 (продолжение)

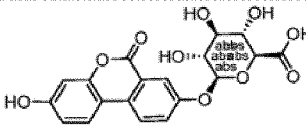
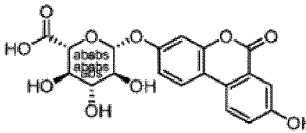
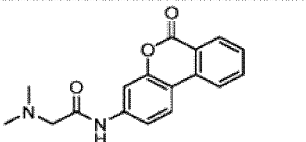
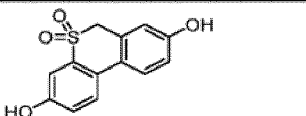
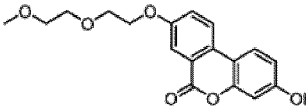
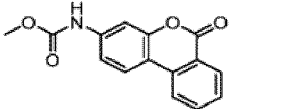
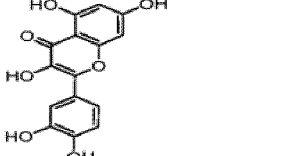
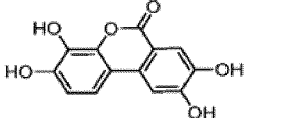
	***	***	*	*
	***	-	-	-
	***	-	*	*
	***	-	*	*
	***	-	*	*
	*	-	*	***
	*	-	*	**



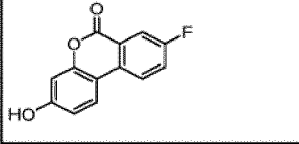
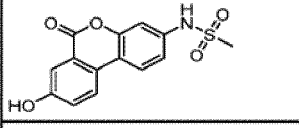
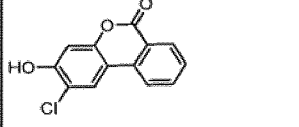
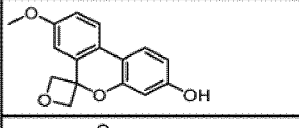
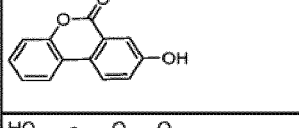
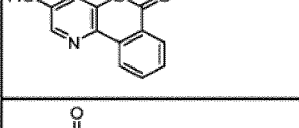
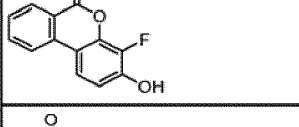
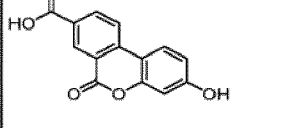
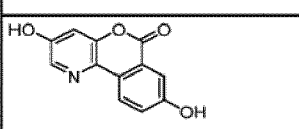
Фиг. 2 (продолжение)

	***	—	*	*
	***	***	—	*
	***	—	*	*
	***	*	—	—
	*	—	*	***
	***	—	**	***
	***	—	—	—
	*	—	**	***

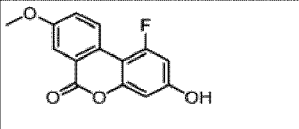
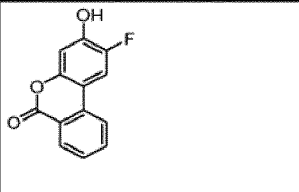
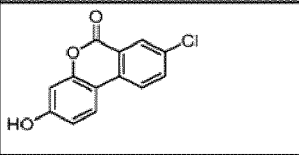
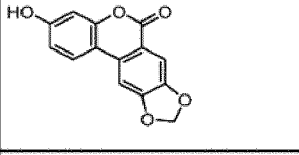
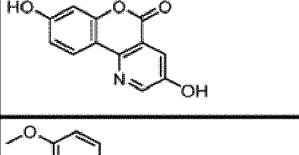
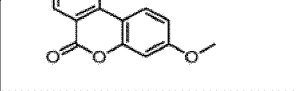
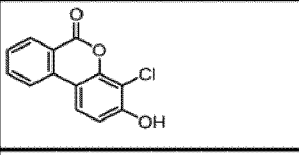
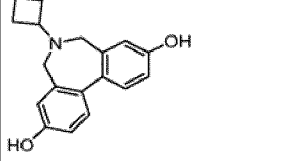
Фиг. 2 (продолжение)

 <p>***</p>	-	-	-
 <p>***</p>	-	-	-
 <p>*</p>	-	-	-
 <p>***</p>	-	**	*
 <p>*</p>	-	*	***
 <p>*</p>	-	**	***
 <p>*</p>	-	-	-
 <p>***</p>	-	-	-

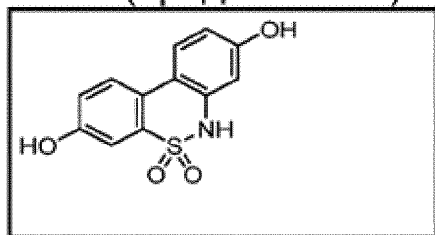
Фиг. 2 (продолжение)

	*	-	***	***
	*	-	*	***
	*	-	*	*
	*	-	-	-
	*	-	***	***
	***	-	*	*
	-	-	**	**
	***	-	*	*
	*	-	*	*

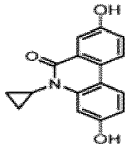
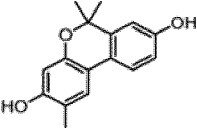
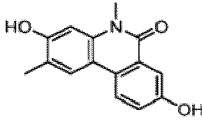
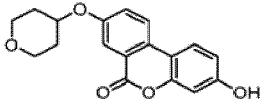
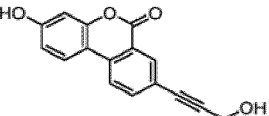
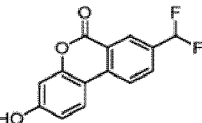
Фиг. 2 (продолжение)

	*	—	***	***
	*	—	*	**
	*	—	***	***
	*	—	*	***
	***	—	*	**
	*	—	***	***
	*	—	*	**
	***	—	*	*

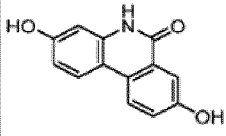
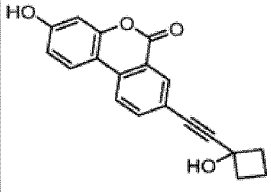
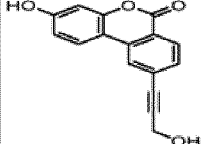
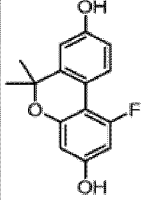
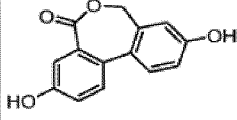
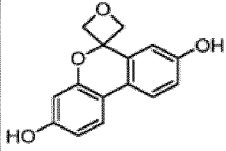
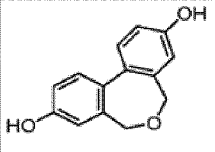
Фиг. 2 (продолжение)

 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted with a hydroxyl group (HO-) at the para position and a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) at the other para position. This central ring is connected at the ortho positions to two other benzene rings. The ring on the right is substituted with a hydroxyl group (OH) at the para position relative to the connection point.</p>	***	-	*	*
---	-----	---	---	---

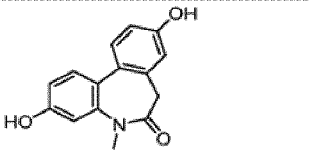
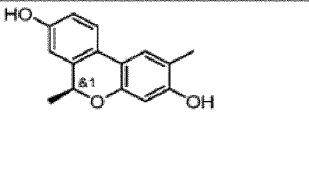
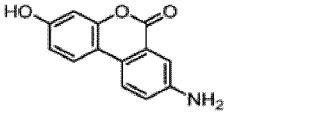
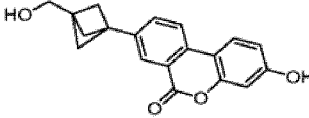
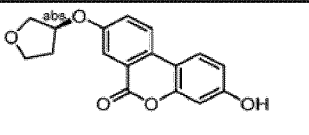
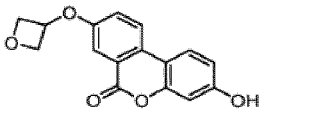
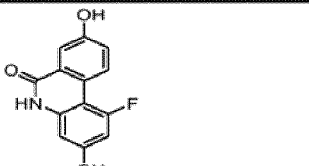
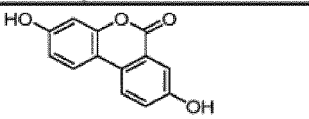
Фиг. 3

Структура	Дыхание в мышечных трубках - максимальная эффективность, ***** $\geq$ 200, **** = 100–199, ***=50–99, **=0–49, *= $<$ 0, = не тестировалось	Дыхание в мышечных трубках — Конц. максимальной эффективности (мкМ), **=26–50, *=0–25
	*****	**
	****	**
	*****	**
	****	*
	****	**
	***	**

Фиг. 3 (продолжение)

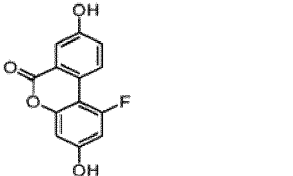
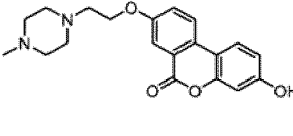
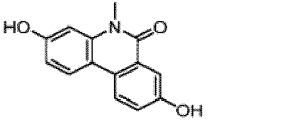
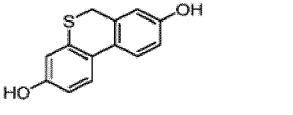
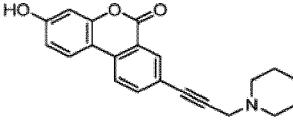
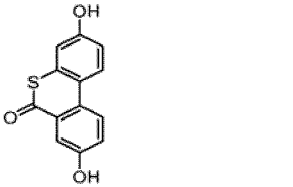
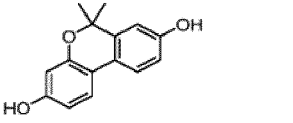
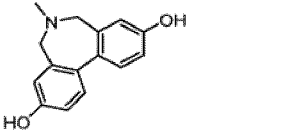
	<p>*</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>*</p>
	<p>***</p>	<p>**</p>
	<p>***</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>

Фиг. 3 (продолжение)

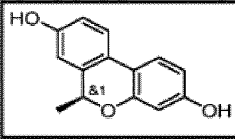
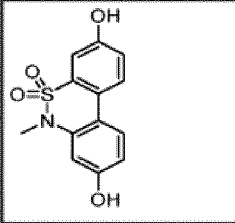
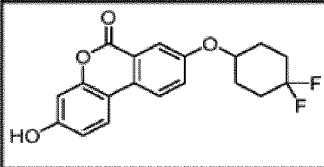
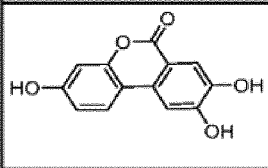
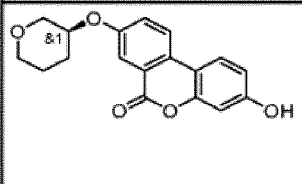
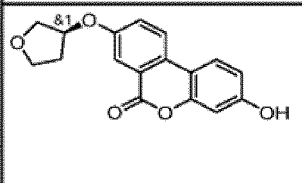
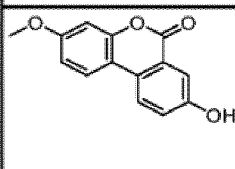
	<p>*****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>***</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>*</p>
	<p>*</p>	<p>**</p>
	<p>*</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>



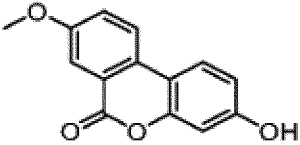
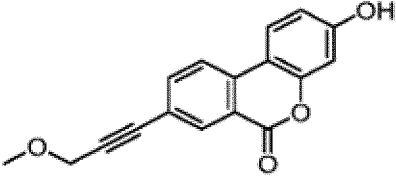
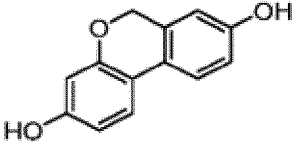
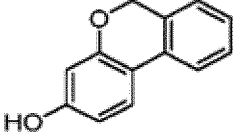
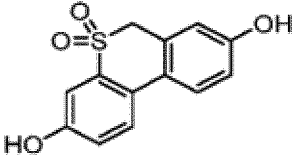
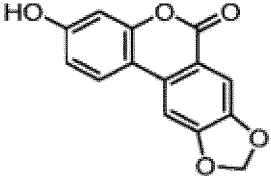
Фиг. 3 (продолжение)

	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>**</p>	<p>*</p>
	<p>***</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>***</p>	<p>**</p>

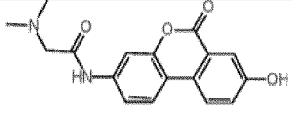
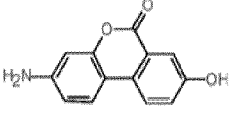
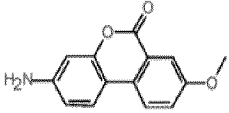
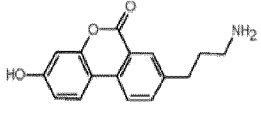
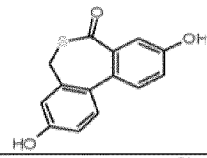
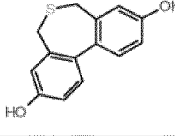
Фиг. 3 (продолжение)

	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>*</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>*****</p>	<p>*</p>
	<p>****</p>	<p>**</p>
	<p>**</p>	<p>*</p>

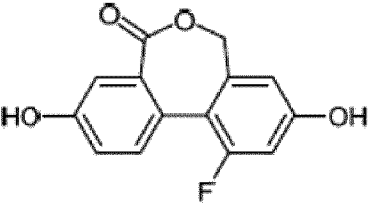
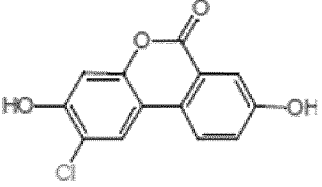
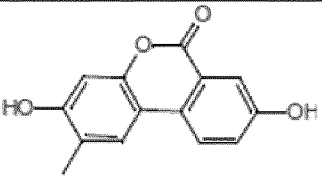
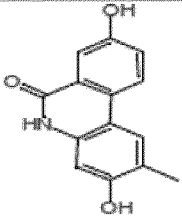
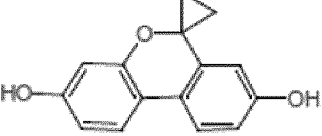
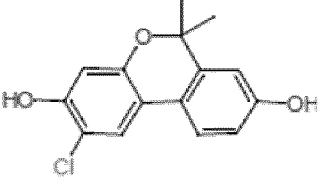
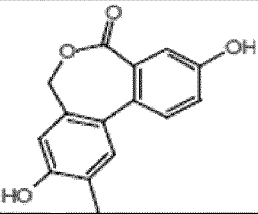
Фиг. 3 (продолжение)

	<p>***</p>	<p>*</p>
	<p>***</p>	<p>*</p>
	<p>*****</p>	<p>**</p>
	<p>***</p>	<p>*</p>
	<p>*****</p>	<p>*</p>
	<p>***</p>	<p>**</p>

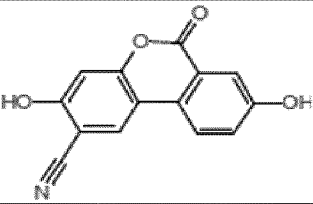
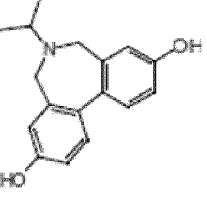
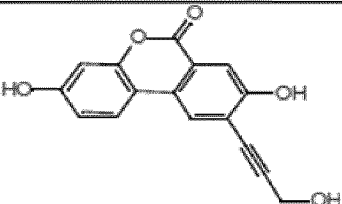
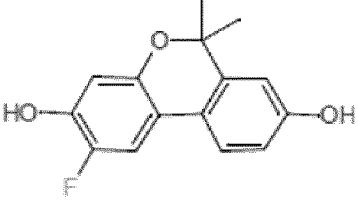
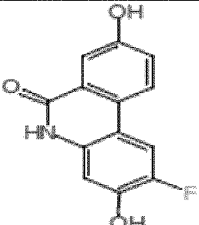
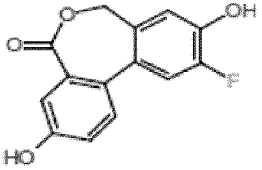
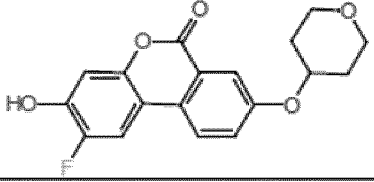
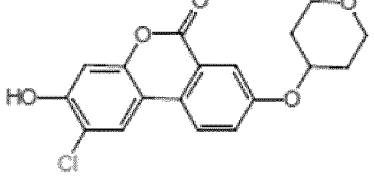
Фиг. 4

Структура	Митофагия (ТОМ20): Эффективность при 50 мкМ (%), ****= ≥200, ****=100- 199, ***=50-99, **=0-49, *=<0, -= не тестировалось	Противовоспалительные (IL-6 MSD): Эффективность при 50 мкМ (%), ****=50-100, ***=0- 49, **=<0, -= не тестировалось	Содержание АТФ (Celltiter-Glo): Эффективность при 50 мкМ (%), ***=25-100, **=0-24, *=<0, -= не тестировалось	Митофагия (ТОМ20): Максимальная эффективность (%), *****= ≥250, ****=100-249, ****=75-99, ***=50-74, **=25-49, *=0-24, -= не тестировалось	Митофагия (ТОМ20): Максимальная эффективность конц. (мМ), ***=26-50, **=11-25, *=0,1-10 -= не тестировалось
		***	**	—	—
	**	**	**	—	—
	****	***	***	—	—
	****	**	***	—	—
	**	***	**	—	—
	*	***	**	—	—

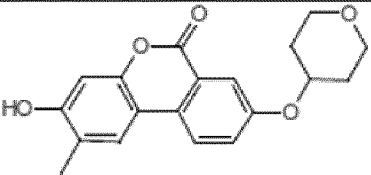
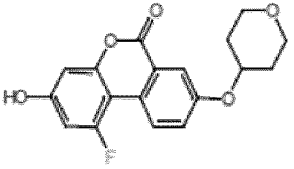
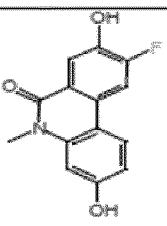
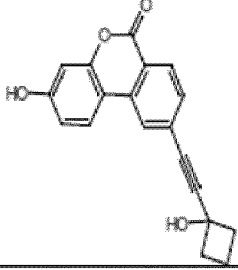
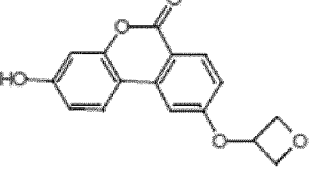
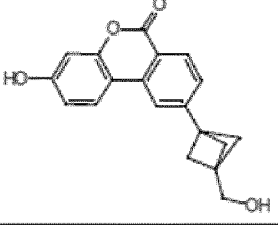
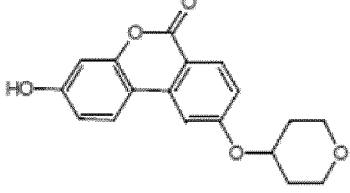
Фиг. 4 (продолжение)

	**	**	**	-	-
	**	***	**	-	-
	****	**	**	-	-
	**	***	*	-	-
	****	***	***	-	-
	**	***	**	-	-
	**	**	**	-	-

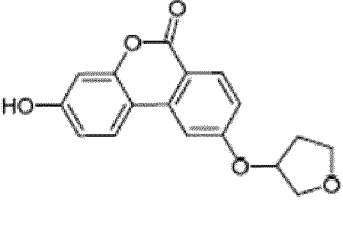
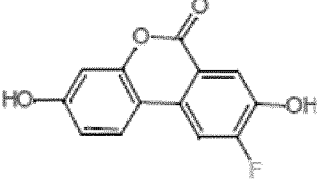
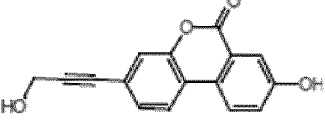
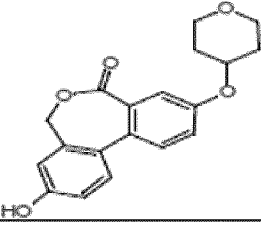
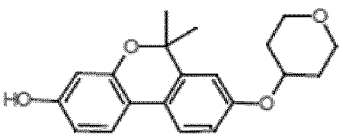
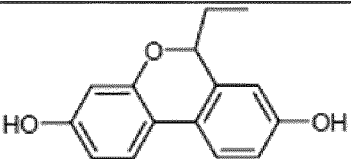
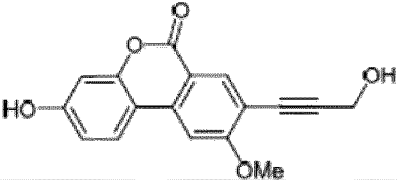
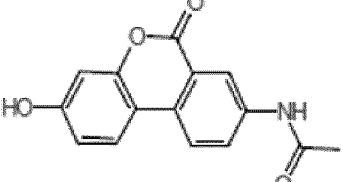
Фиг. 4 (продолжение)

	**	**	*	-	-
	**	**	**	-	-
	*****	**	***	-	-
	**	**	**	-	-
	**	***	**	-	-
	**	**	**	-	-
	****	***	***	-	-
	**	*	***	-	-

Фиг. 4 (продолжение)

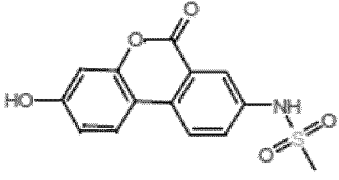
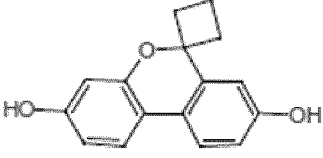
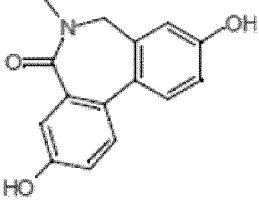
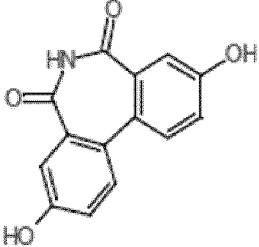
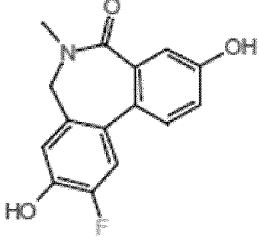
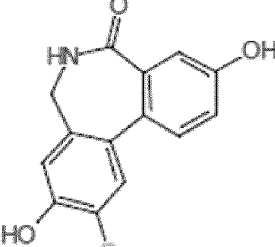
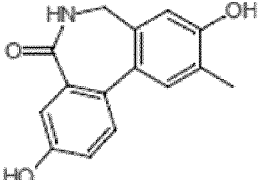
	*	**	***	-	-
	**	**	**	-	-
	**	**	***	-	-
	**	**	***	-	-
	**	**	**	-	-
	****	**	***	-	-
	**	**	**	-	-

Фиг. 4 (продолжение)

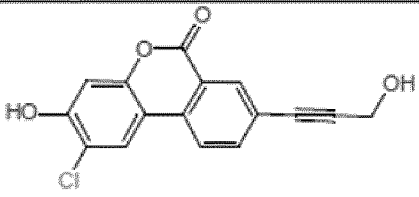
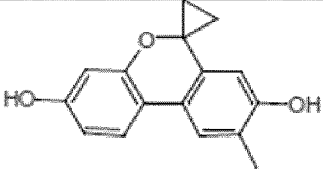
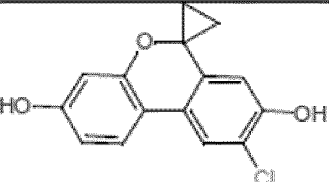
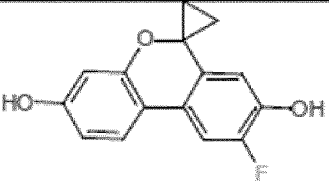
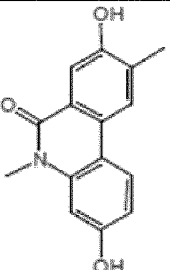
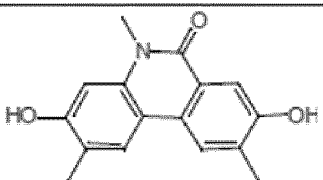
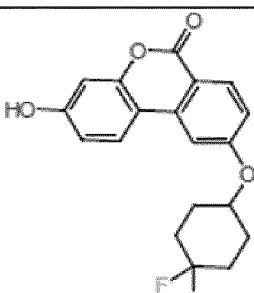
	**	**	**	-	-
	**	**	**	-	-
	*****	*	***	-	-
	*	**	**	-	-
	**	**	*	-	-
	***	***	***	-	-
	***	*	**	-	-
	***	**	***	****	**



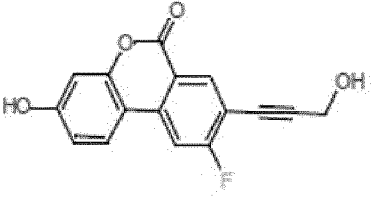
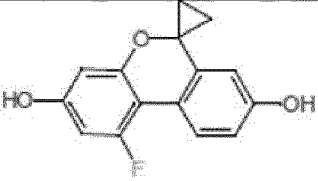
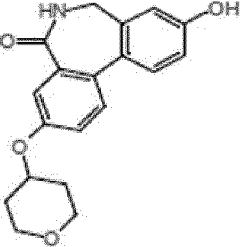
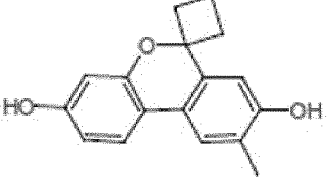
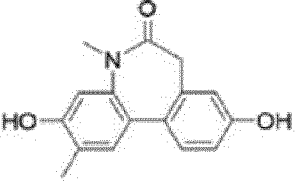
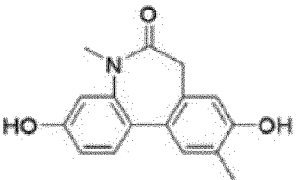
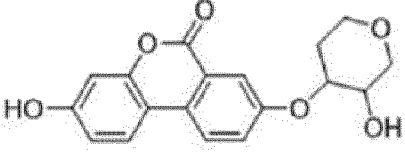
Фиг. 4 (продолжение)

	***	**	**	***	***
	****	***	**	*****	***
	*	***	**	****	**
	****	**	*	*****	***
	-	**	**	-	**
	-	**	**	-	**
	-	**	**	-	**

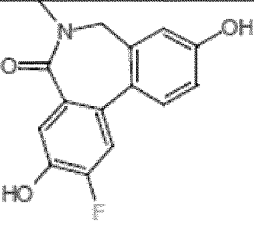
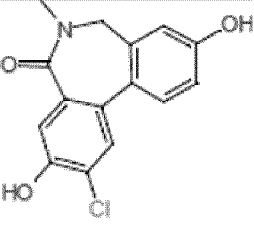
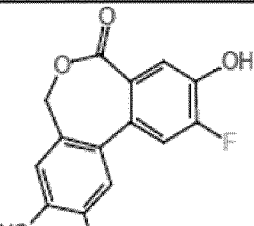
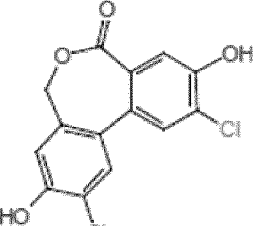
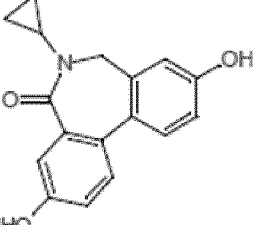
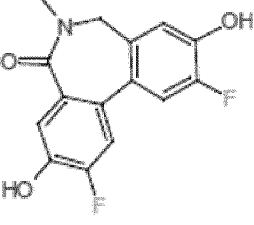
Фиг. 4 (продолжение)

	****	*	**	*****	***
	***	***	***	****	***
	-	***	***	-	*
	-	***	***	-	***
	*****	***	***	*****	***
	-	**	***	-	*
	-	*	***	-	**

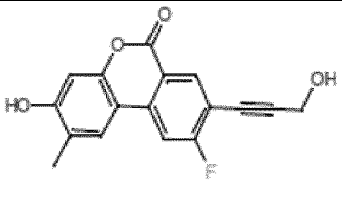
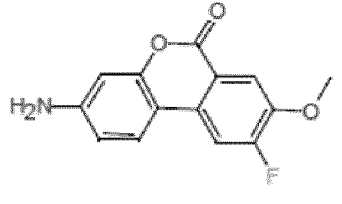
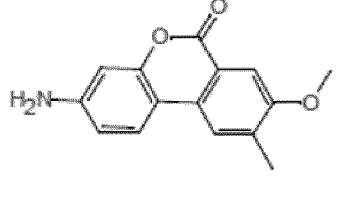
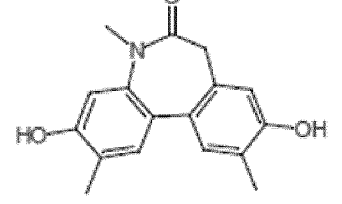
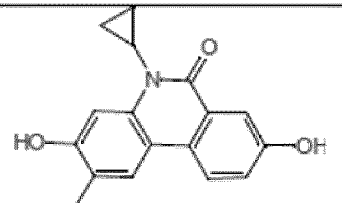
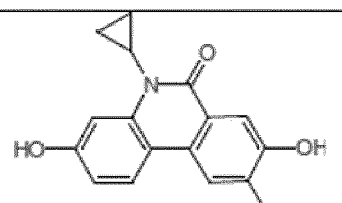
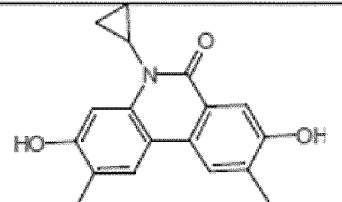
Фиг. 4 (продолжение)

	*****	***	**	*****	***
	****	***	***	*****	***
	-	***	**	-	**
	***	***	**	****	***
	***	***	**	*****	**
	**	***	**	**	*
	-	***	**	-	*

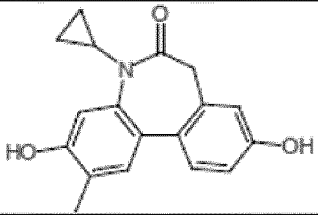
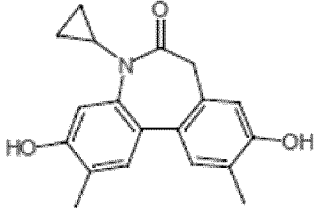
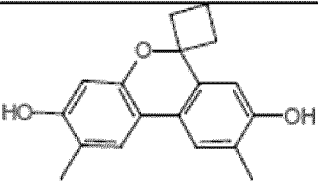
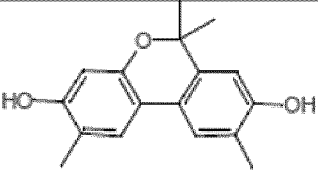
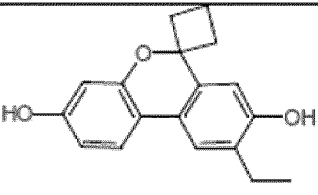
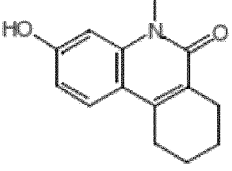
Фиг. 4 (продолжение)

	*	**	**	*	**
	**	**	**	*	*
	**	**	*	*	*
	**	**	**	**	***
	**	***	**	**	***
	*	*	*	**	**

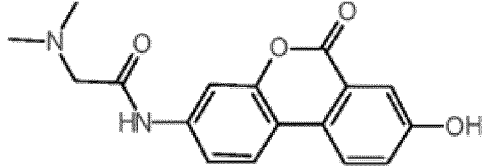
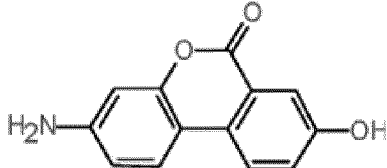
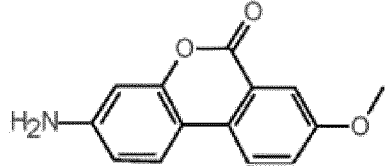
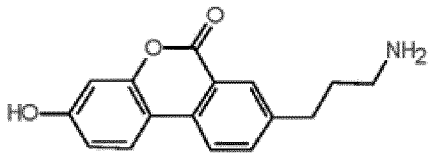
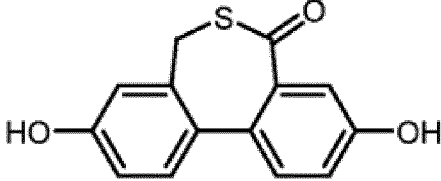
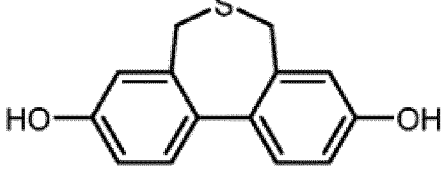
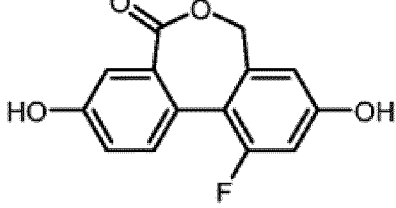
Фиг. 4 (продолжение)

	-	***	***	-	*
	-	**	**	-	***
	-	*	**	-	***
	-	***	**	-	*
	*	***	**	*	**
	-	***	***	-	*
	-	***	***	-	***

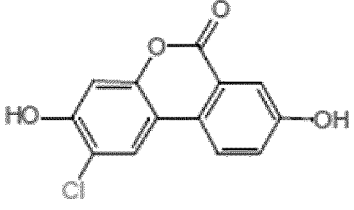
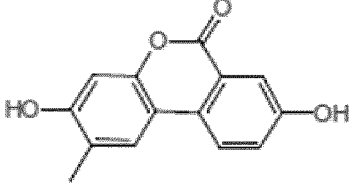
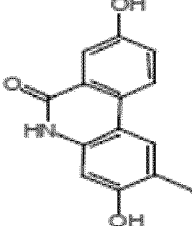
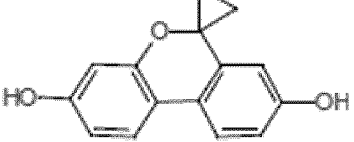
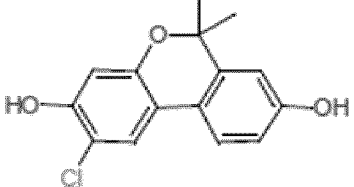
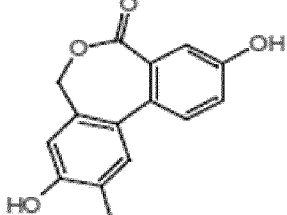
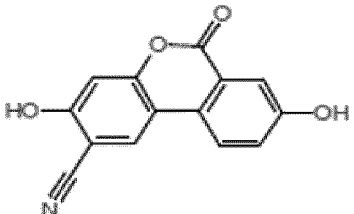
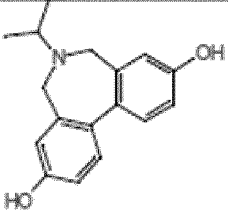
Фиг. 4 (продолжение)

	****	***	***	*****	***
	***	***	***	*****	**
	-	***	**	-	**
	***	***	***	*****	***
	*	*	***	***	**
	-	**	*	-	*

Фиг. 5

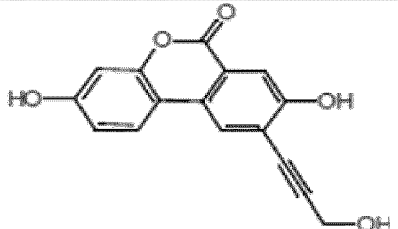
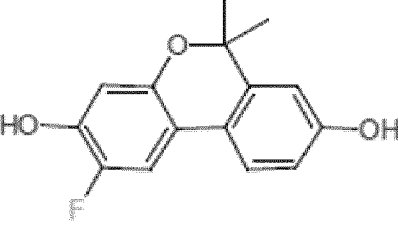
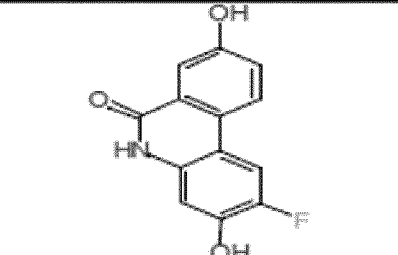
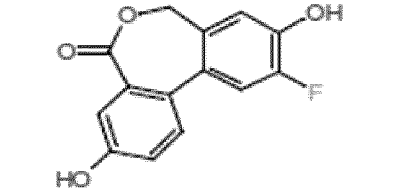
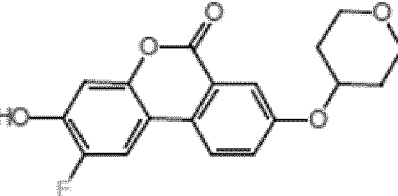
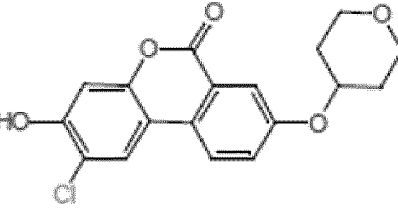
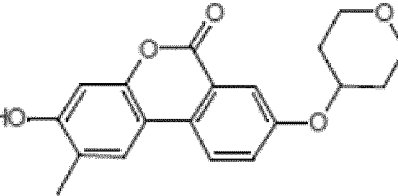
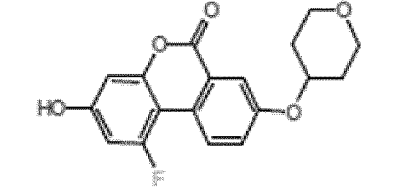
Структура	Растворимость кин.: С (мкМ),***≥100, ** 50-99, *=0-49, -= не тестировалась
	*
	*
	*
	***
	***
	***
	***

Фиг. 5 (продолжение)

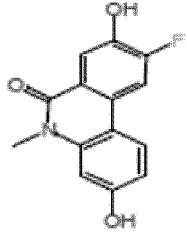
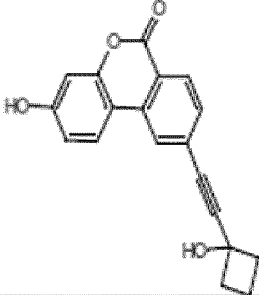
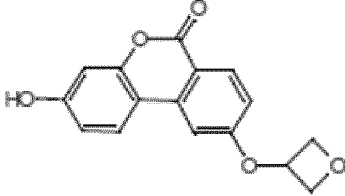
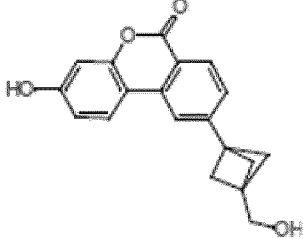
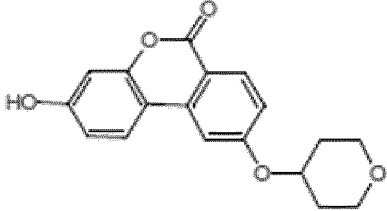
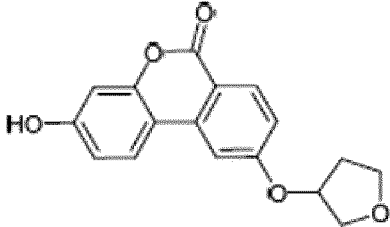
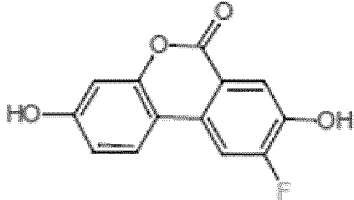
	*
	*
	*
	***
	
	***
	***
	***



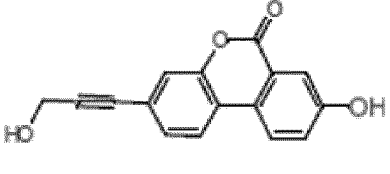
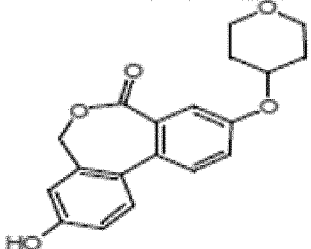
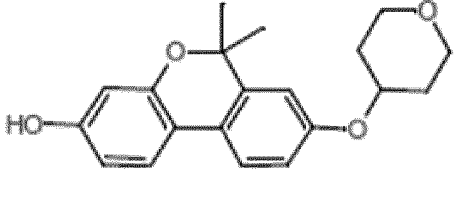
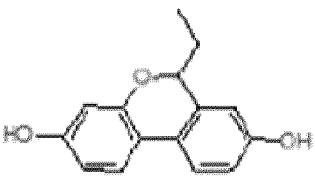
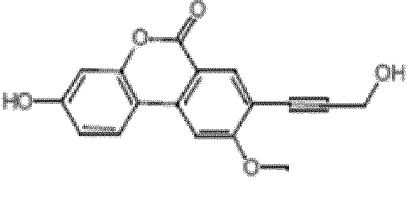
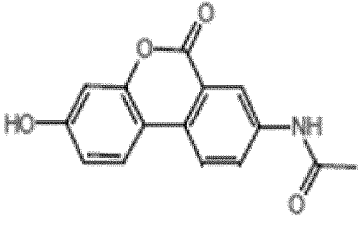
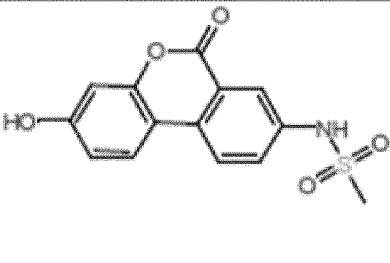
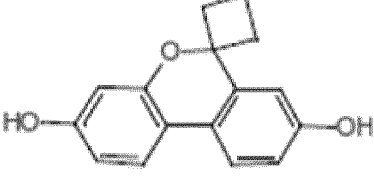
Фиг. 5 (продолжение)

	*
	***
	*
	***
	*
	*
	*
	*

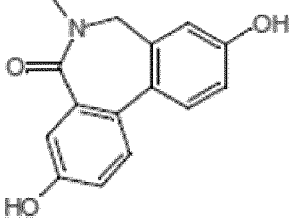
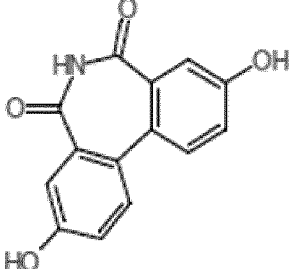
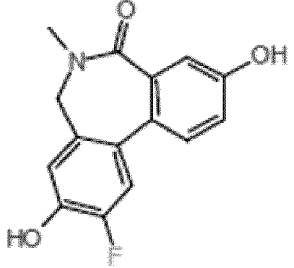
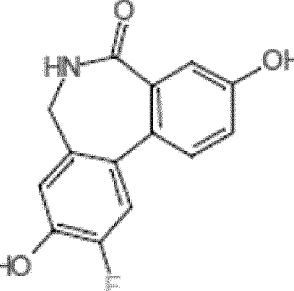
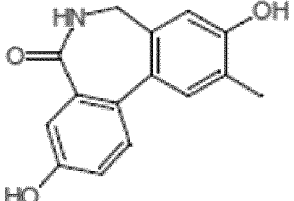
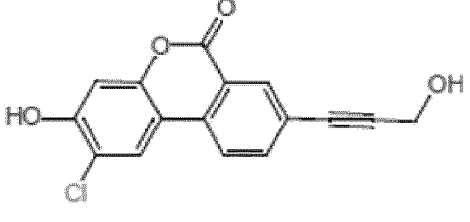
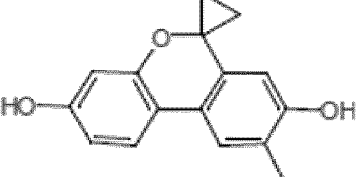
Фиг. 5 (продолжение)

	*
	*
	*
	*
	*
	*
	***

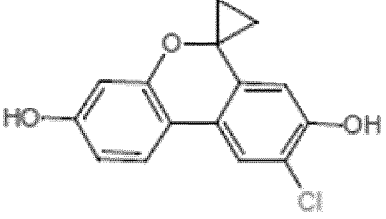
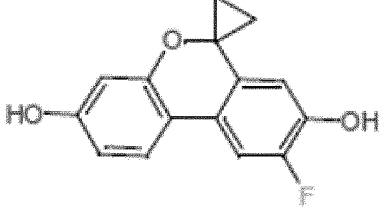
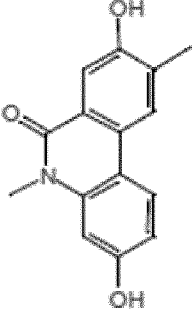
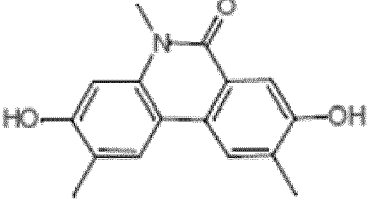
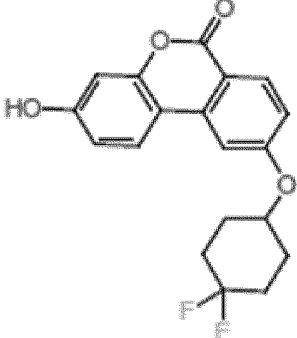
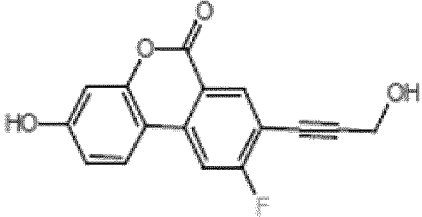
Фиг. 5 (продолжение)

	*
	*
	*
	***
	*
	*
	*
	***

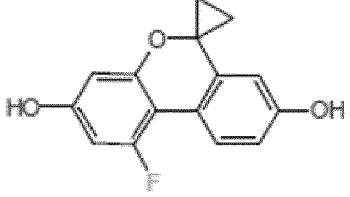
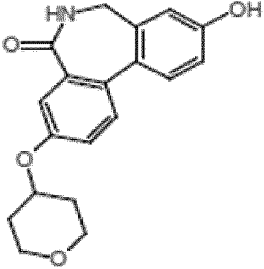
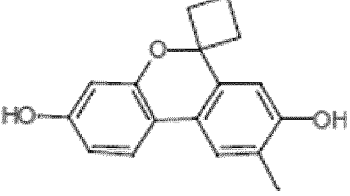
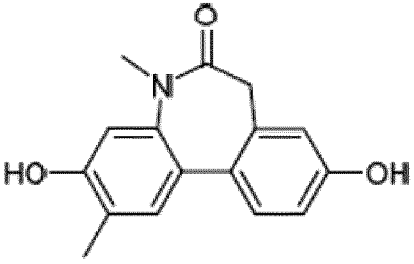
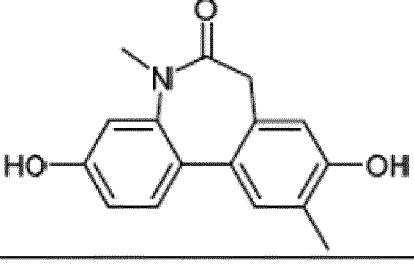
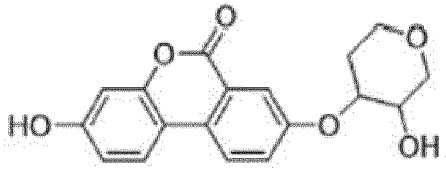
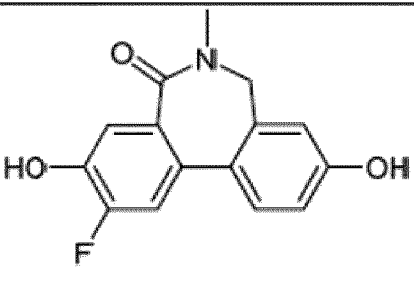
Фиг. 5 (продолжение)

	***
	***
	***
	***
	***
	***
	***

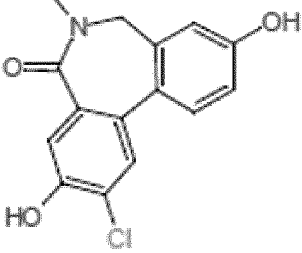
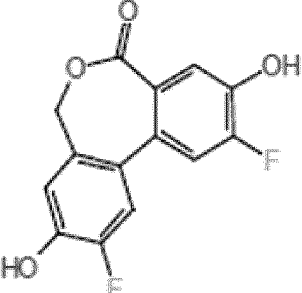
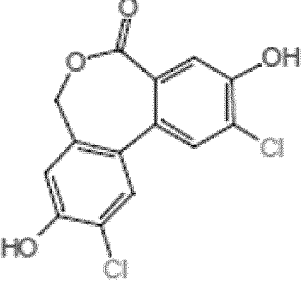
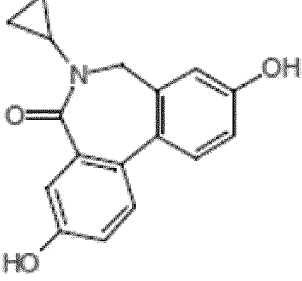
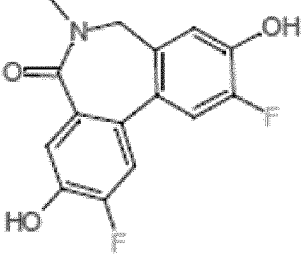
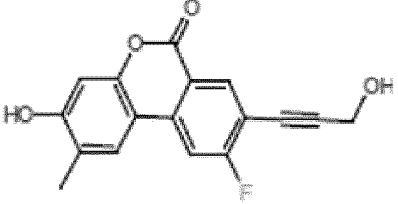
Фиг. 5 (продолжение)

	**
	***
	*
	*
	*
	*

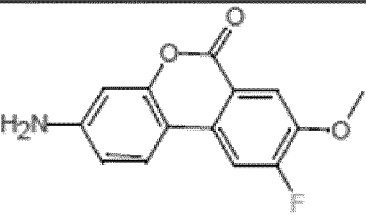
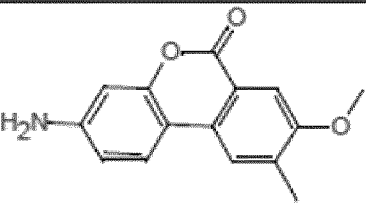
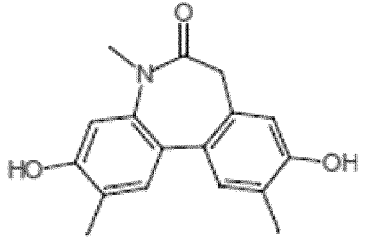
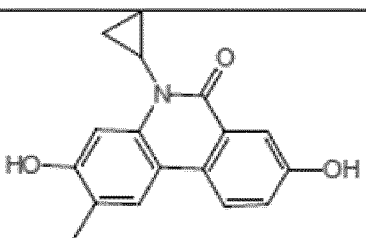
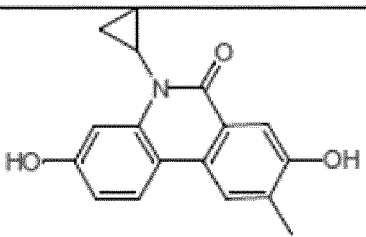
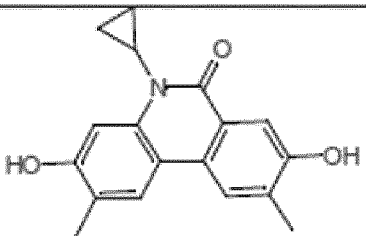
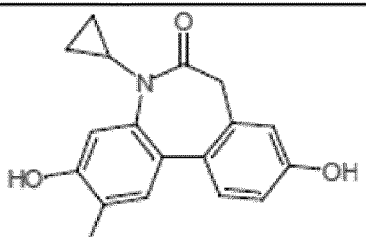
Фиг. 5 (продолжение)

	-
	***
	***
	***
	*
	***
	***

Фиг. 5 (продолжение)

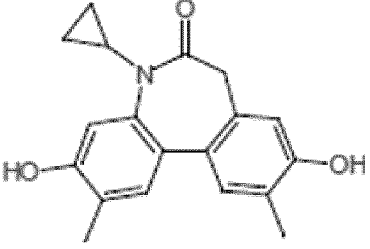
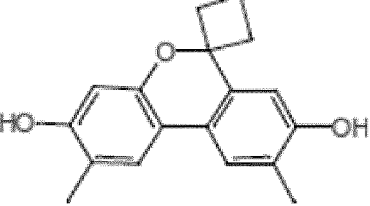
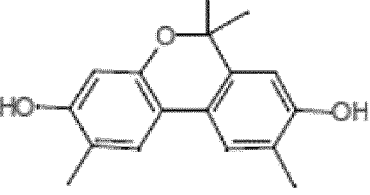
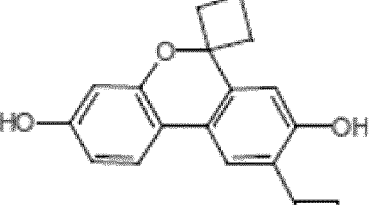
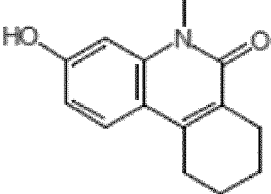
	***
	***
	-
	***
	*
	*

Фиг. 5 (продолжение)

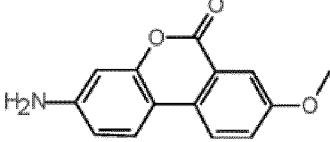
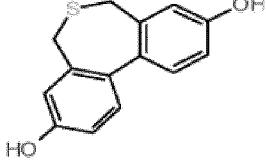
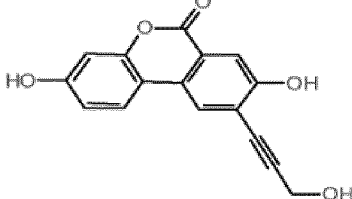
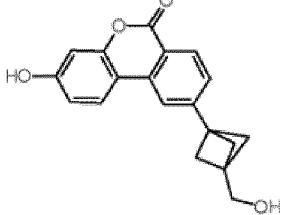
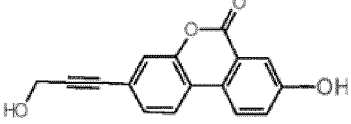
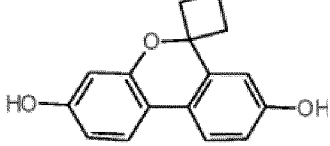
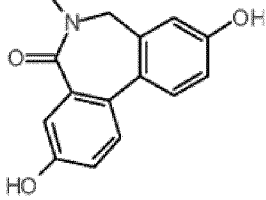
	*
	*
	*
	*
	**
	**
	*



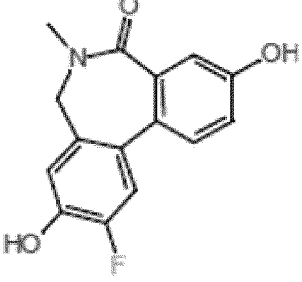
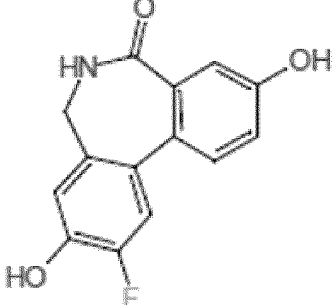
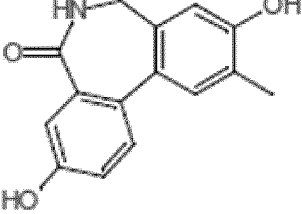
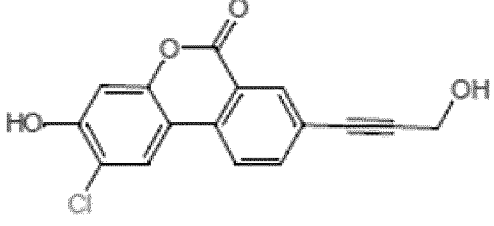
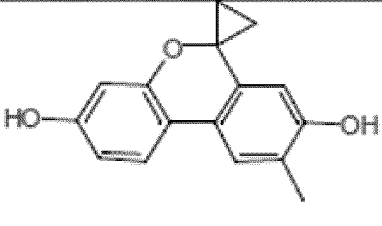
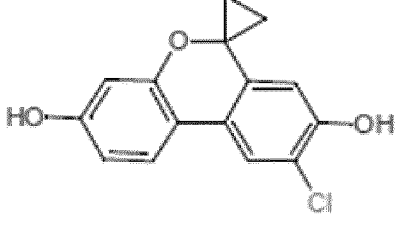
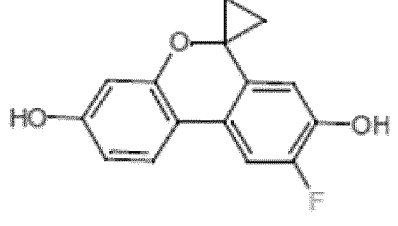
Фиг. 5 (продолжение)

 <p>Chemical structure of a bisphenol derivative. It features two phenolic rings connected at their para positions. Each ring has a hydroxyl group (HO-) at the 3-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The central carbon-carbon bond is part of a six-membered ring system that includes a nitrogen atom bonded to a cyclopropyl group and a carbonyl group (C=O).</p>	***
 <p>Chemical structure of a bisphenol derivative. It features two phenolic rings connected at their para positions. Each ring has a hydroxyl group (HO-) at the 3-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The central carbon-carbon bond is part of a six-membered ring system that includes an oxygen atom and a cyclobutane ring.</p>	*
 <p>Chemical structure of a bisphenol derivative. It features two phenolic rings connected at their para positions. Each ring has a hydroxyl group (HO-) at the 3-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The central carbon-carbon bond is part of a six-membered ring system that includes an oxygen atom and a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups.</p>	***
 <p>Chemical structure of a bisphenol derivative. It features two phenolic rings connected at their para positions. Each ring has a hydroxyl group (HO-) at the 3-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The central carbon-carbon bond is part of a six-membered ring system that includes an oxygen atom and a cyclobutane ring. One of the carbons in the cyclobutane ring is also bonded to an ethyl group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).</p>	**
 <p>Chemical structure of a bisphenol derivative. It features two phenolic rings connected at their para positions. Each ring has a hydroxyl group (HO-) at the 3-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The central carbon-carbon bond is part of a six-membered ring system that includes a nitrogen atom bonded to a carbonyl group (C=O) and a piperidine ring.</p>	*

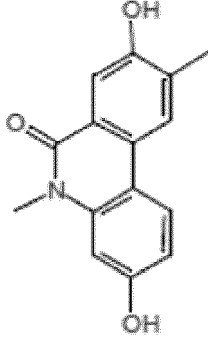
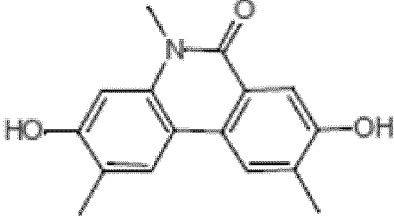
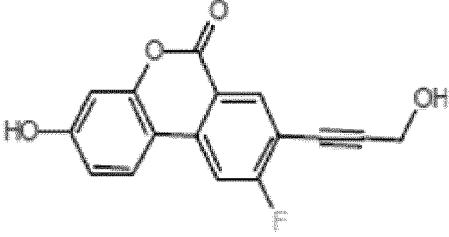
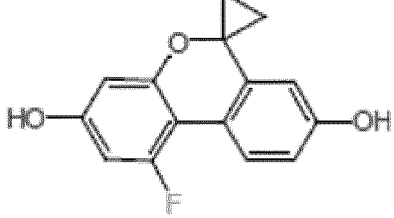
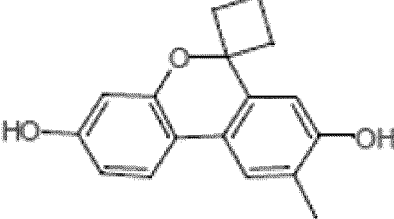
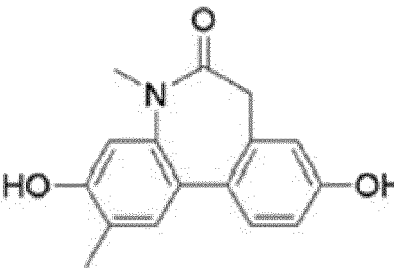
Фиг. 6

Структура	Дыхание в мышечных трубках — Максимальная эффективность (%), ***** = $\geq 200$ . **** = 100–199, *** = 50–99, ** = 0–49, * = $< 0$ , = не тестировалось	Дыхание в мышечных трубках — Конц. максимальной эффективности (мкМ), ** = 26–50, * = 0–25
	****	**
	****	**
	*****	**
	*****	**
	****	**
	***	**
	**	**

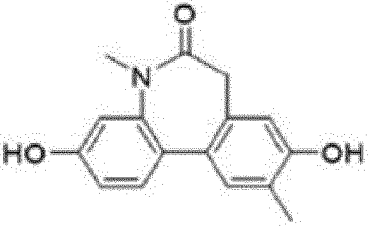
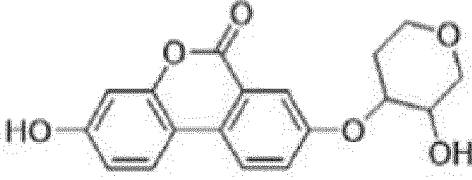
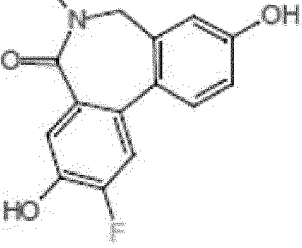
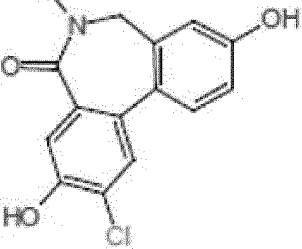
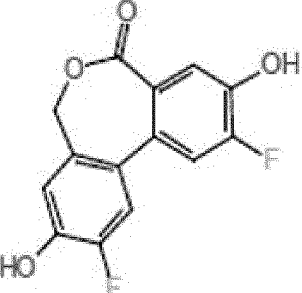
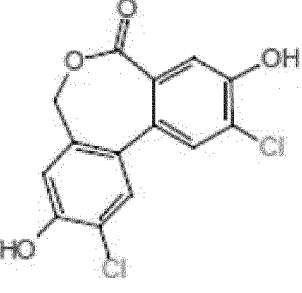
Фиг. 6 (продолжение)

	*****	*
	****	**
	****	**
	****	**
	*****	**
	****	**
	****	**

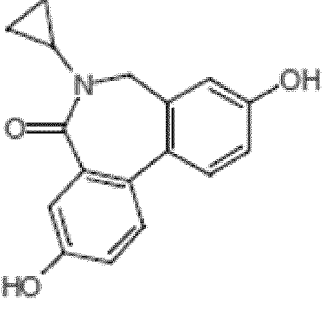
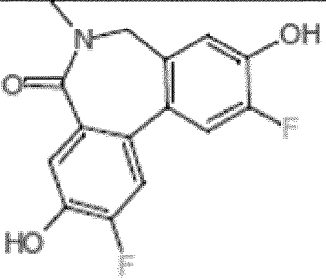
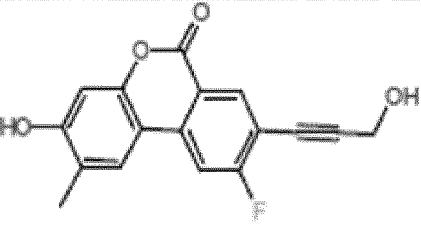
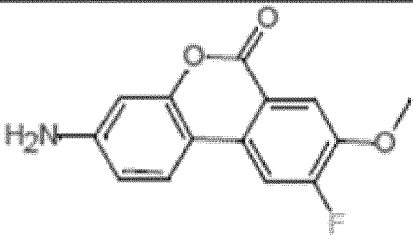
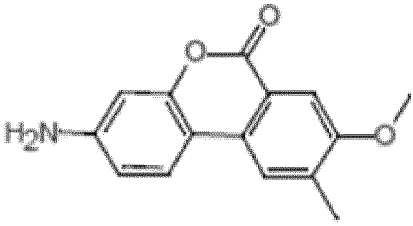
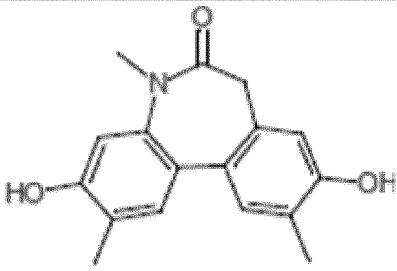
Фиг. 6 (продолжение)

	****	**
	*****	*
	***	**
	****	**
	****	**
	****	*

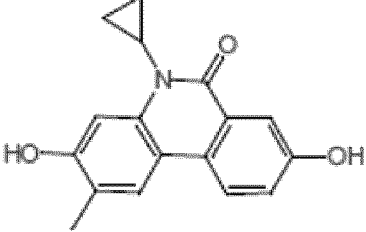
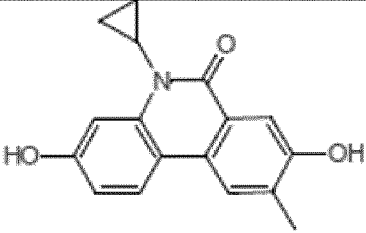
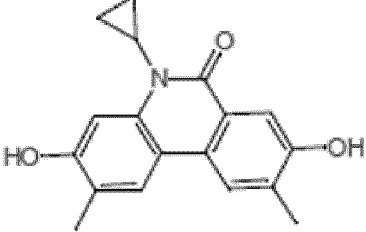
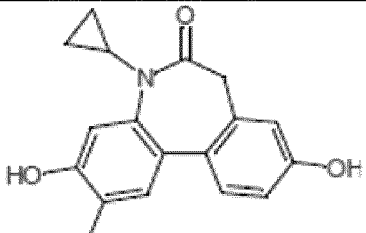
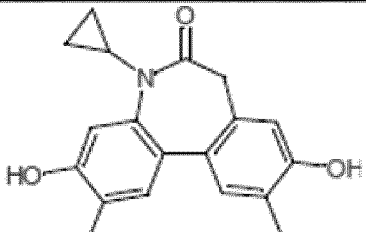
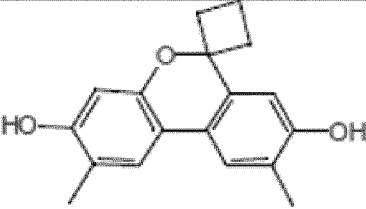
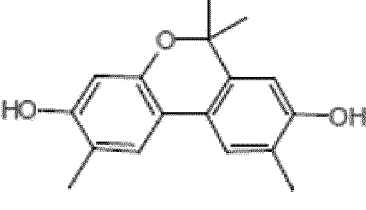
Фиг. 6 (продолжение)

	****	*
	***	**
	***	*
	***	**
	**	**
	***	**

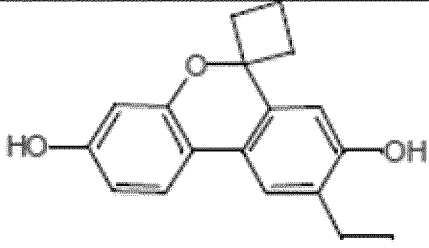
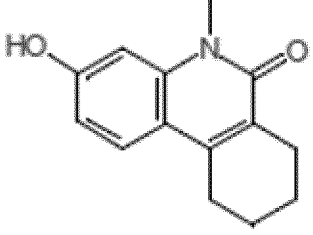
Фиг. 6 (продолжение)

	****	**
	**	**
	****	**
	****	*
	****	*
	*****	*

Фиг. 6 (продолжение)

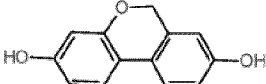
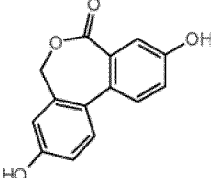
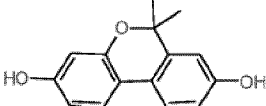
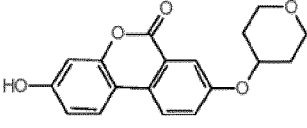
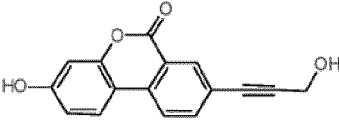
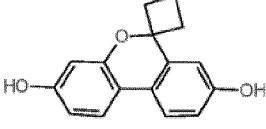
	****	*
	*****	**
	***	**
	****	*
	**	**
	*****	*
	***	*

Фиг. 6 (продолжение)

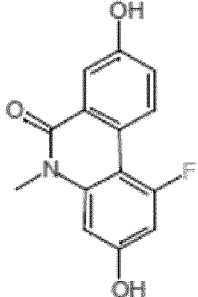
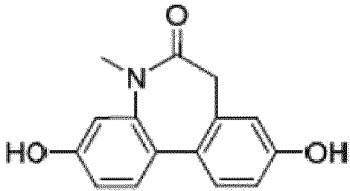
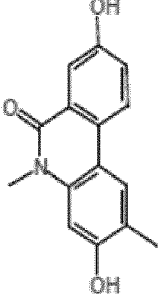
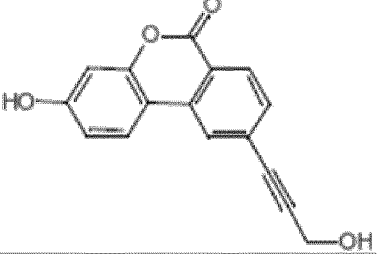
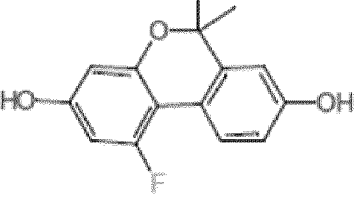
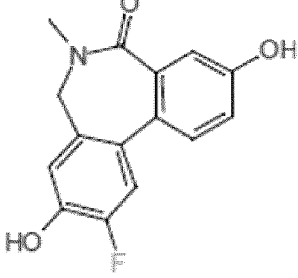
	****	*
	***	**



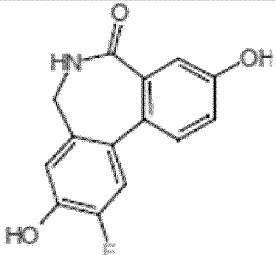
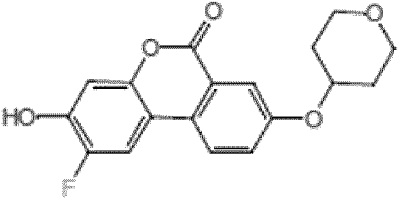
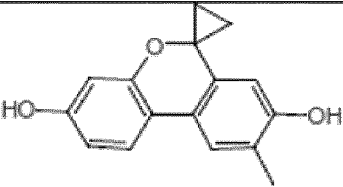
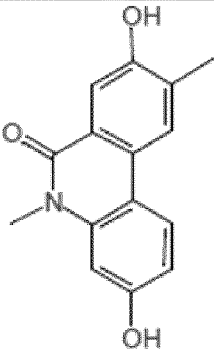
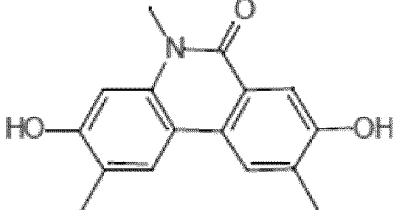
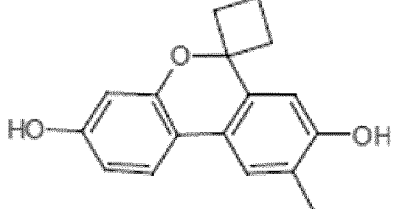
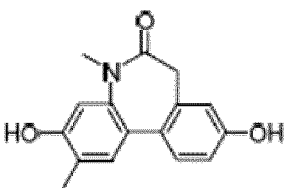
Фиг. 7

Структура	Печень $C_{max}$ (нг/г ткани), ***= $\geq 100$ , **=51- 100, ^=0-50	Мышцы $C_{max}$ (нг/г ткани), ***= $\geq 100$ , **=51-100, ^=0-50	V <sub>зс</sub> , объем распределения в равновесном состоянии (л/кг), ***= $\geq 5$ , **=2,6-5, ^=0-2,5	Легкие $C_{max}$ (нг/г ткани), ****= $\geq 500$ , ****= 35 1-500, ***= 251-350, **=151- 250, ^=75-150	Мозг $C_{max}$ (нг/г ткани), ****= $\geq 500$ , ****=35 1-500, ***= 251- 350, **=151-250, ^=75-150
	*	*	***	—	—
	*	***	*	—	—
	*	*	*	—	—
	***	***	**	—	—
	*	**	*	—	—
	*	*	—	**	**

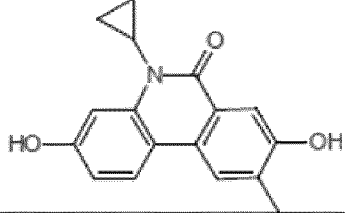
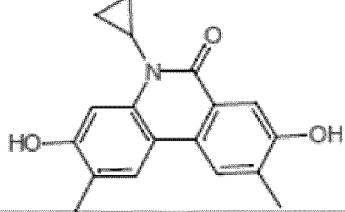
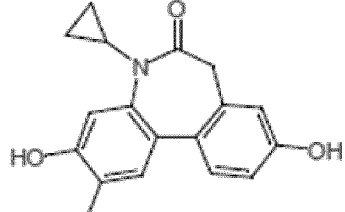
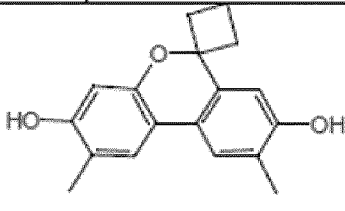
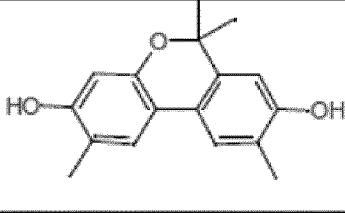
Фиг. 7 (продолжение)

	*	*	*	-	-
	*	**	***	-	-
	*	*	*	-	-
	*	-	-	-	-
	*	*	***	-	-
	*	*	-	***	***

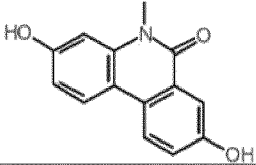
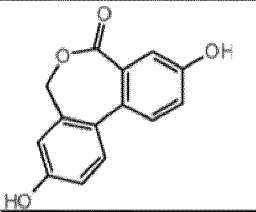
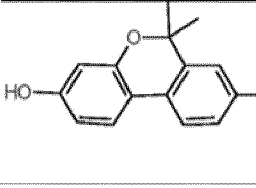
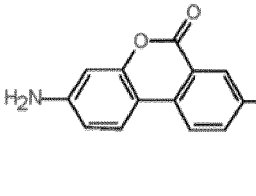
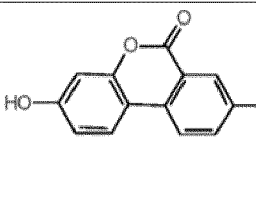
Фиг. 7 (продолжение)

	*	**	-	*****	***
	*	*	-	-	-
	*	-	*	-	-
	*	*	-	**	*
	*	*	-	*****	**
	*	*	-	*****	***
	*	**	-	**	***

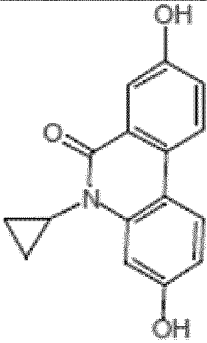
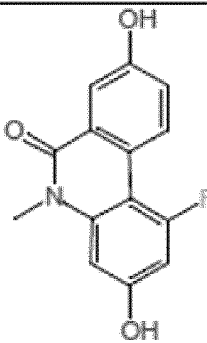
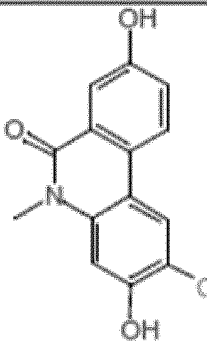
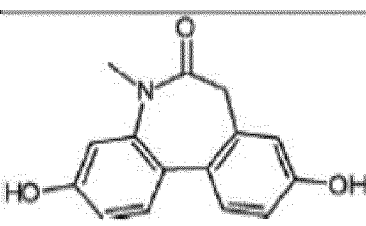
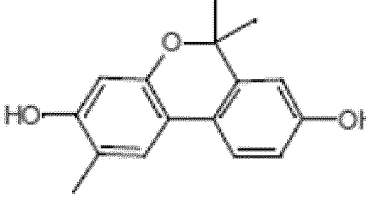
Фиг. 7 (продолжение)

	*	*	-	*	****
	**	*	-	*****	****
	*	*	-	****	*
	*	*	-	**	***
	*	*	-	****	*

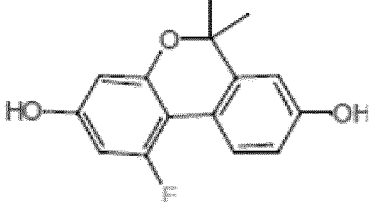
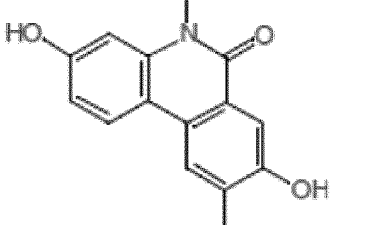
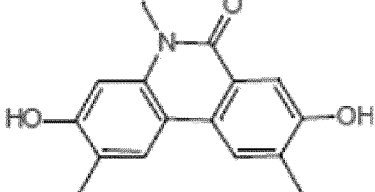
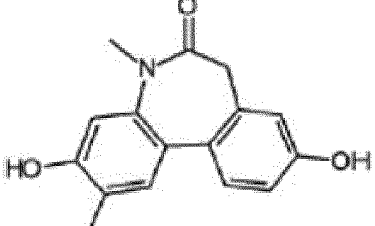
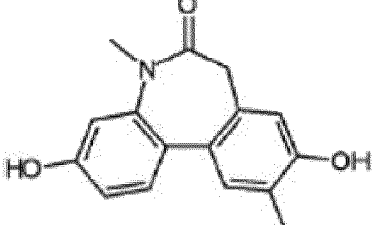
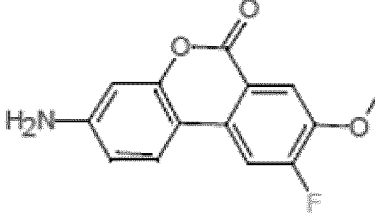
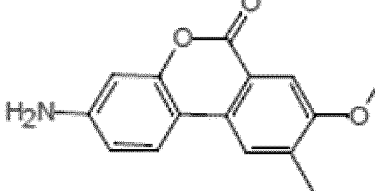
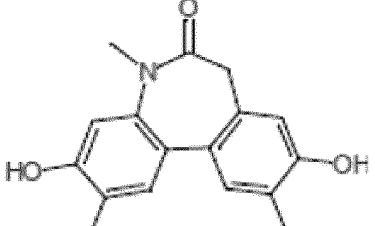
Фиг. 8

Структура	Антиферрототическая активность. Максимальная процентная эффективность (%), *****=80–100, *****=60–79, ***=40–59, **=20–39, *=0–19	Концентрация при максимальной эффективности в процентах (мкМ), ***=35–50, **=20–34, *=0–19
Уролитин А	***	***
Уролитин С	****	**
	*****	***
	*****	***
	*****	*
	**	***
	****	***

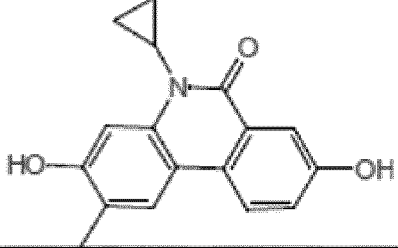
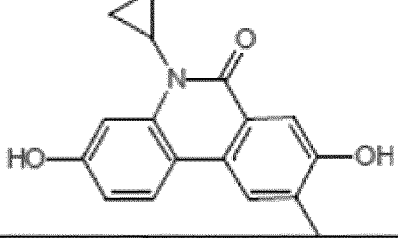
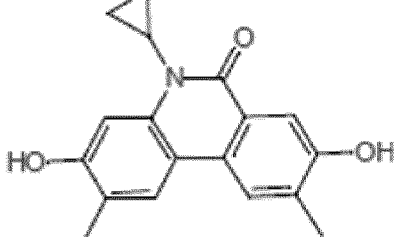
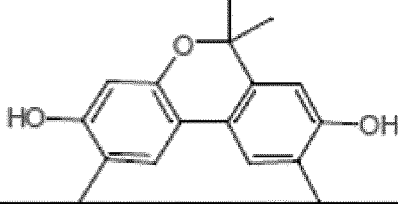
Фиг. 8 (продолжение)

	*****	***
	*****	***
	*****	***
	**	***
	*****	*

Фиг. 8 (продолжение)

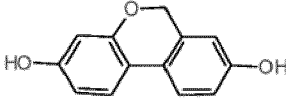
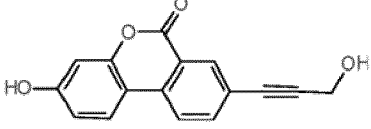
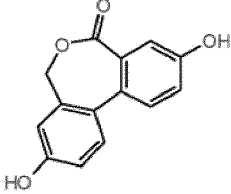
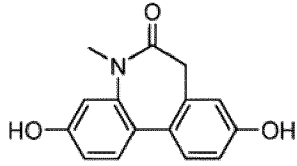
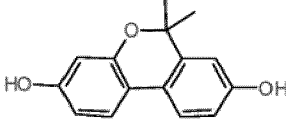
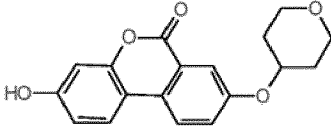
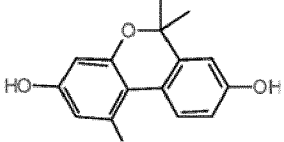
	*****	***
	*****	*
	*****	**
	*****	***
	****	***
	*	***
	**	***
	****	***

Фиг. 8 (продолжение)

	****	*
	****	*
	*****	*
	*****	*



Фиг. 9

Соединение	Растворимость (мкМ) Растворимость кин.: С (мкМ), ***= $\geq 100$ , **= $50-99$ , *= $0-49$	Биодоступность (%), ****= $\geq 50$ , ***= $25-49$ , **= $10-24$ , *= $0-9$
	***	*
	*	*
	***	*
	***	***
	***	***
	*	***
	***	****