

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491735 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.15

(22) Дата подачи заявки  
2023.02.07

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)  
C07D 498/14 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)

(54) АГЕНТЫ ДЛЯ ИНДУКЦИИ KLF2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/307,416

(32) 2022.02.07

(33) US

(86) PCT/US2023/012487

(87) WO 2023/150374 2023.08.10

(71) Заявитель:

РИПЭРИАН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Уэстер Рональд Т., Серрано-Бу Майкл  
(US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются агентами для индукции KLF2, и фармацевтические композиции, содержащие их. В настоящем изобретении также предложен способ лечения воспалительного заболевания или эндотелиальной дисфункции, включающий введение терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в настоящем документе.

A1

202491735

202491735

A1

## АГЕНТЫ ДЛЯ ИНДУКЦИИ KLF2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 63/307416, поданной 7 февраля 2022 года, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

### ЗАЯВЛЕНИЕ О ПОДДЕРЖКЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА

Настоящее изобретение было создано при поддержке правительства в рамках гранта номер R44HL118826, выданного Национальным институтом сердца, легких и крови Национального института здравоохранения.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

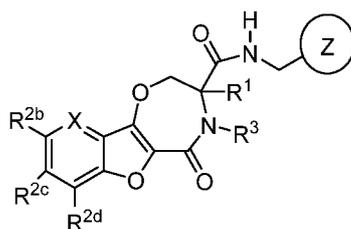
Эндотелий сосудов эндотелий является важным регулятором целостности сосудов и сосудистого гомеостаза. Эндотелий сосудов представляет собой динамическую границу, которая регулирует вазотонус, воспаление, гемостаз и ремоделирование сосудов. Дисфункция эндотелия сосудов, включая вазоконстрикцию, нарушение вазореактивности, воспаление, тромбоз, изменение проницаемости барьера и потерю сосудистого покоя, является ключевым фактором многих сосудистых заболеваний. Таким образом, эндотелий сосудов важен для поддержания здоровья сосудов и сердечно-сосудистой системы.

Krüppel-подобный фактор 2 (KLF2) представляет собой фактор транскрипции, индуцируемый напряжением сдвига, который может придавать противовоспалительные и/или антитромботические свойства клеткам эндотелия сосудов. В эндотелиальных клетках KLF2 может участвовать в транскрипционных процессах для регулирования воспаления, тромботического гемостаза, сосудистого тонуса и развития кровеносных сосудов. KLF2 является ключевым регулятором процессов активации, дифференциации и миграции в различных типах иммунных клеток, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и естественные клетки-киллеры.

Соответственно, соединения, индуцирующие KLF2, могут быть пригодны для поддержания здоровья сосудов или для лечения сосудистых или воспалительных состояний.

### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения, представленные формулой I:



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>1</sup> представляет собой низший алкил;

X представляет собой C-R<sup>2a</sup> или N;

каждый из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> и R<sup>2d</sup> независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галоген, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, циано, ацил, карбокси, сложный эфир или амидо;

R<sup>3</sup> представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, арилалкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклилалкил, амидоалкил, алкоксиалкил или ацилалкил; и

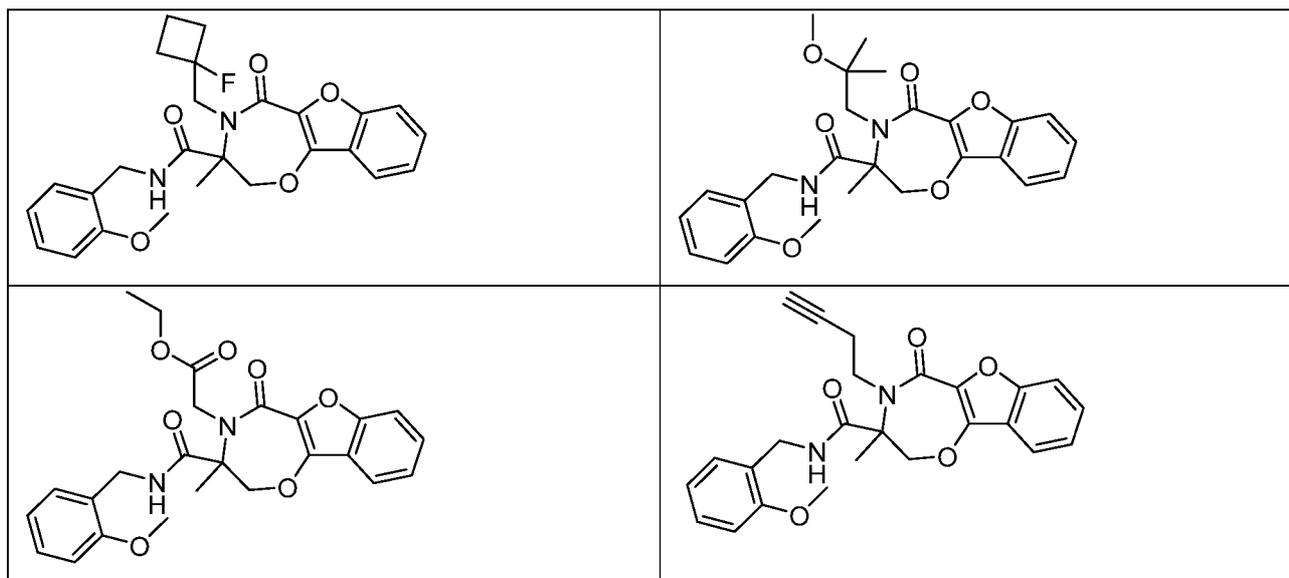
Z представляет собой замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо, например, возможно замещенное одной или более группами, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циано, ацила, карбокси, сложного эфира, амидо, алкокси и галогена.

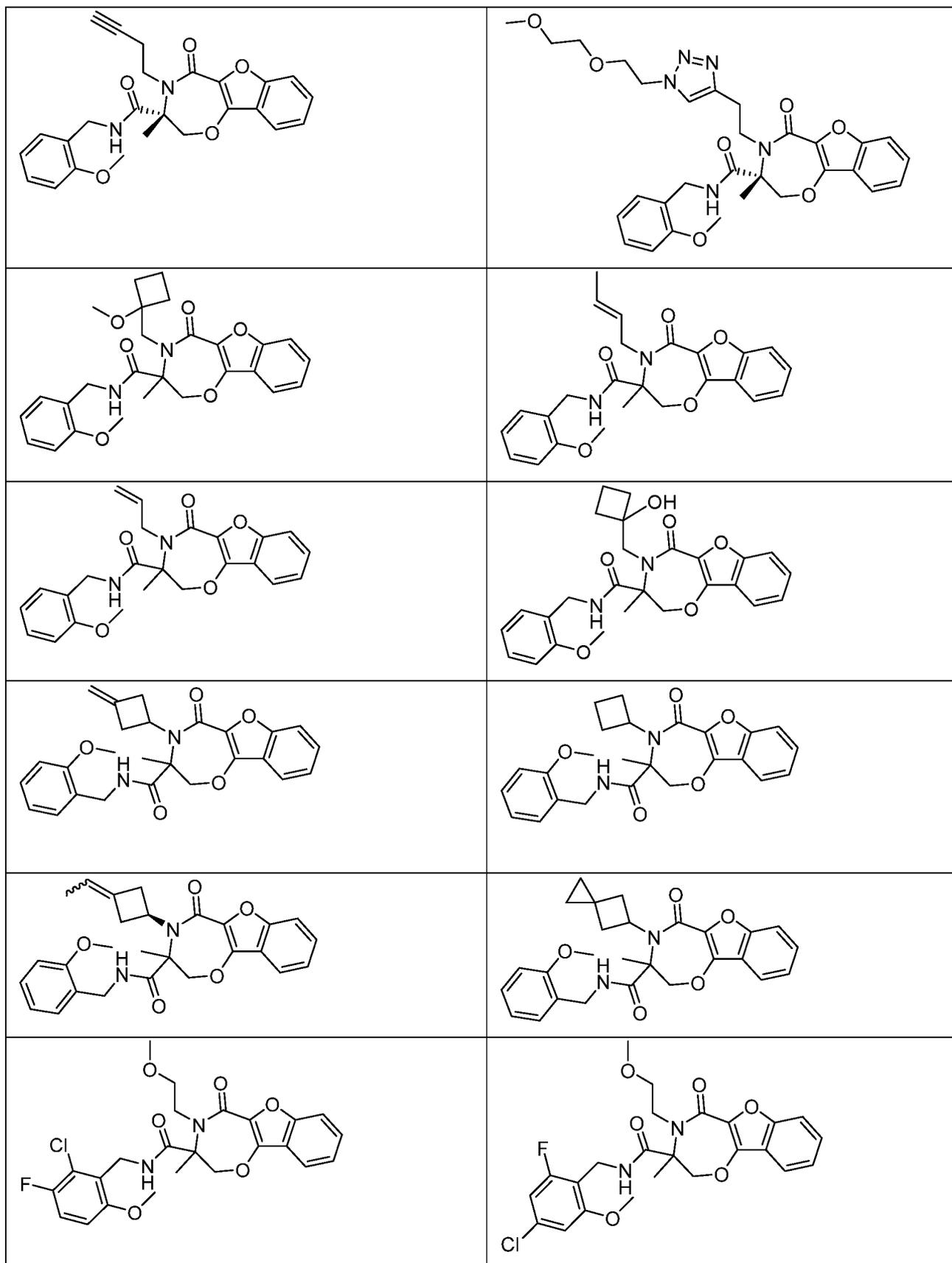
В некоторых воплощениях настоящее изобретение предназначено для лечения воспалительного заболевания или эндотелиальной дисфункции, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанной в настоящем документе.

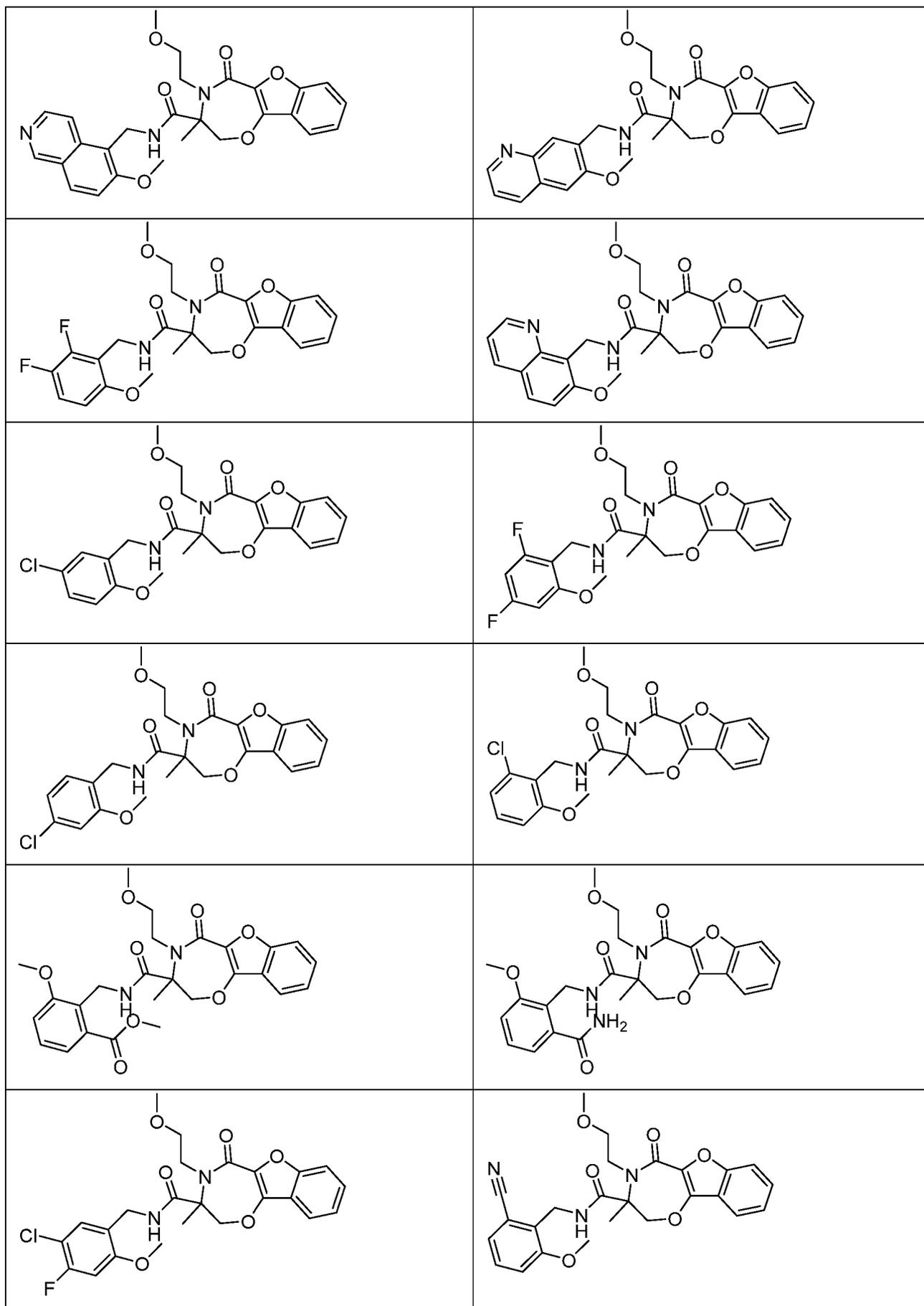
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения воспалительного заболевания или эндотелиальной дисфункции, где указанная композиция содержит эффективное количество любого из соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения согласно настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль).

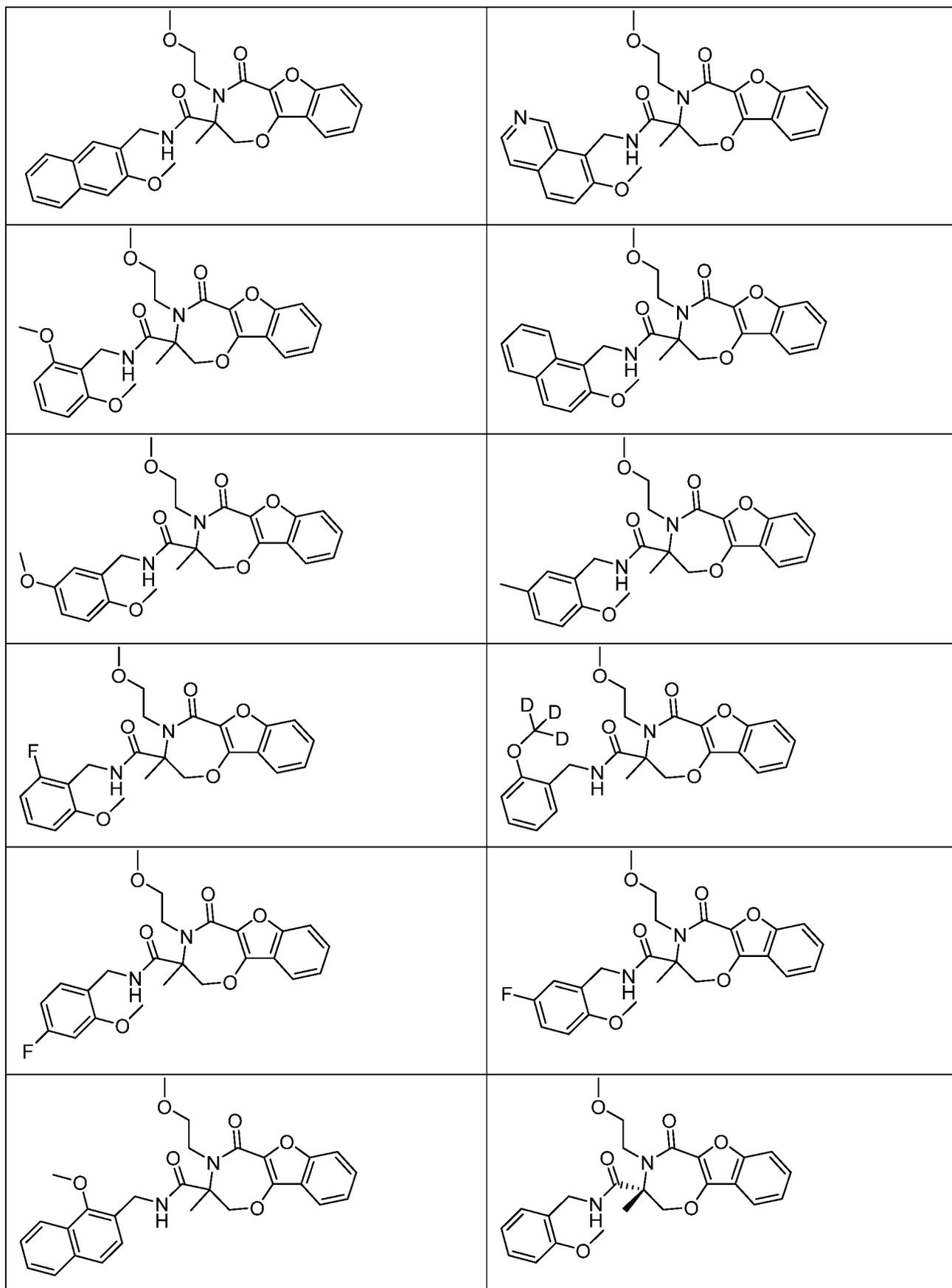
В некоторых воплощениях фармацевтические препараты могут быть предназначены для применения при лечении или предупреждении состояния или заболевания, как описано в настоящем документе.

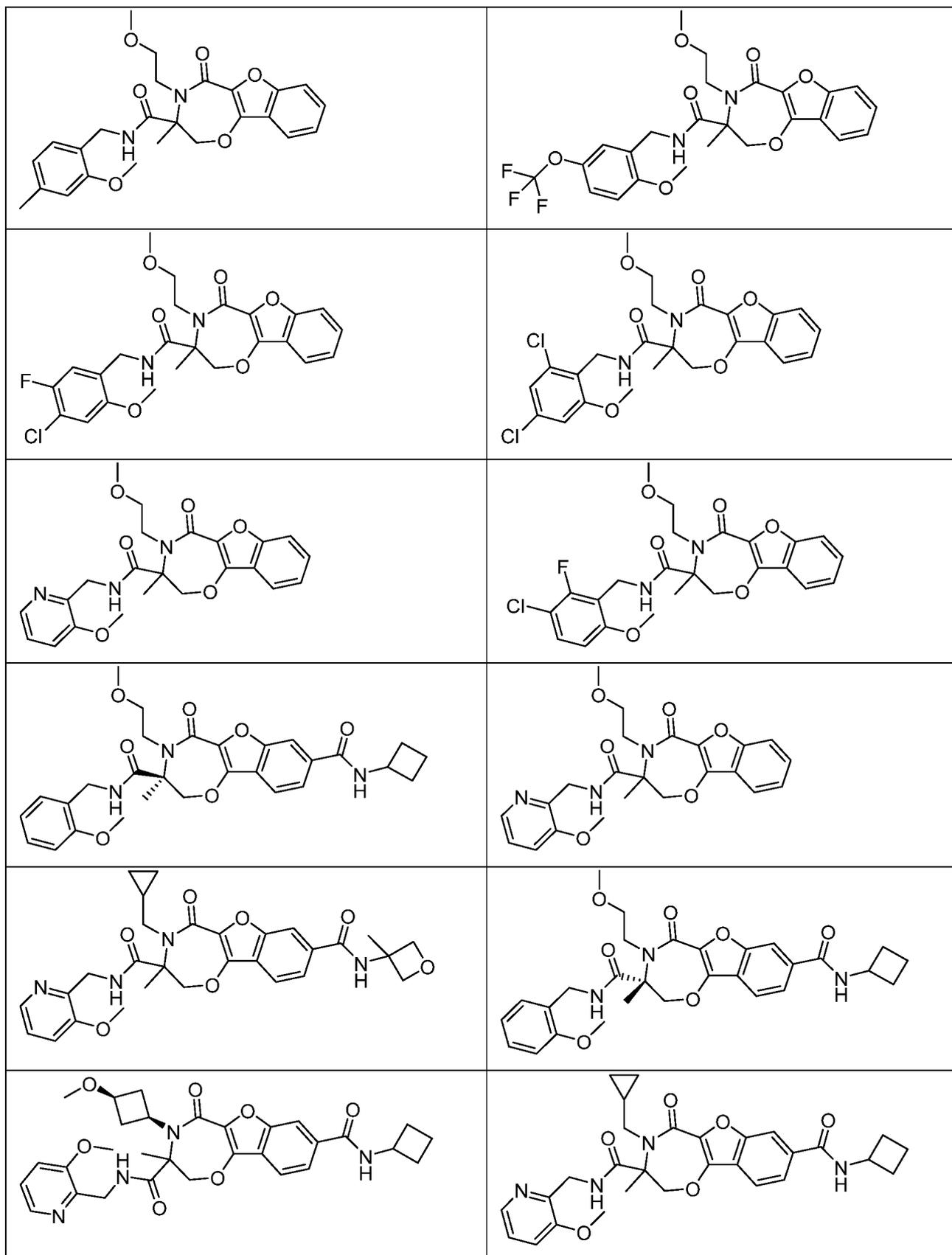
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) выбрано из:

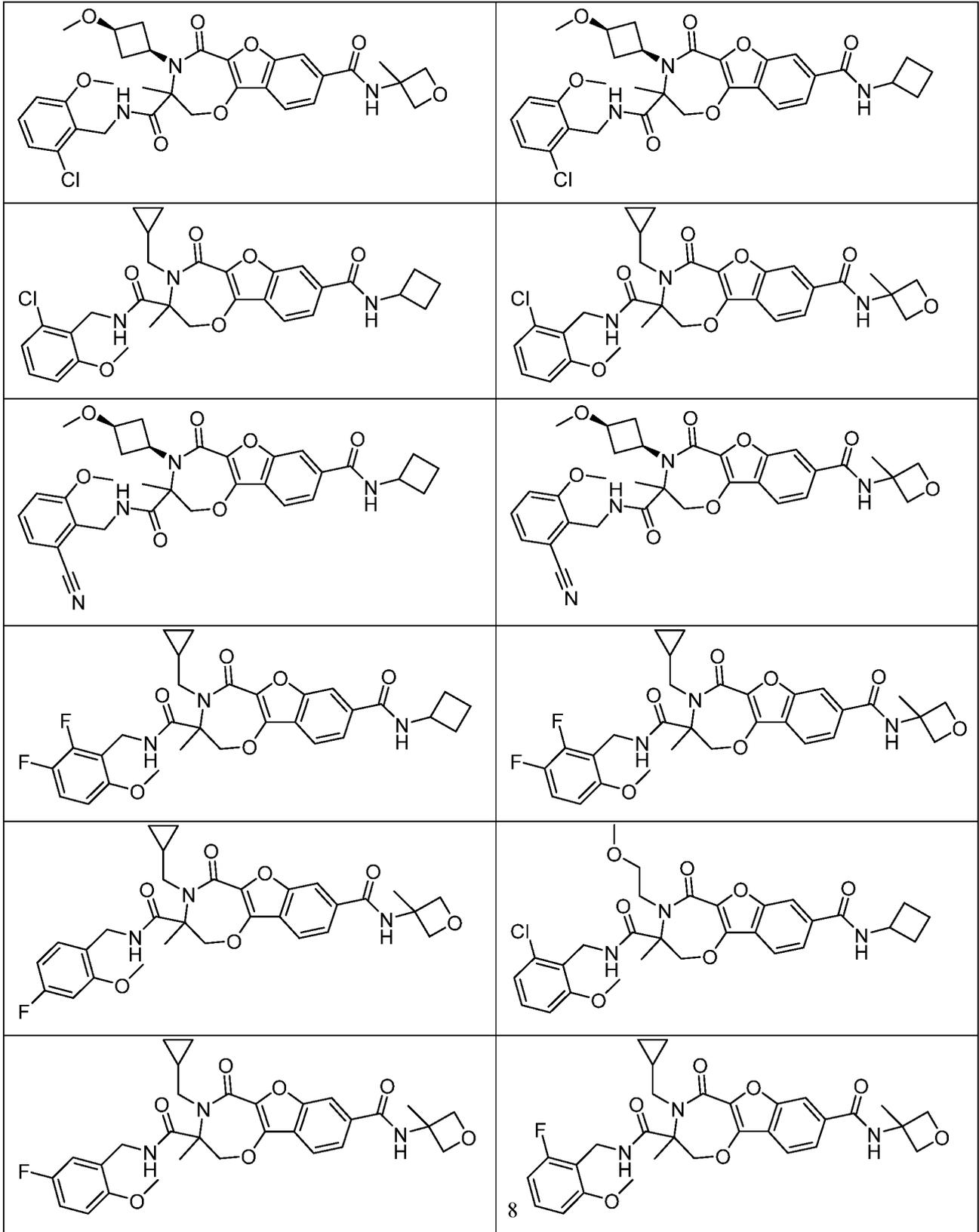


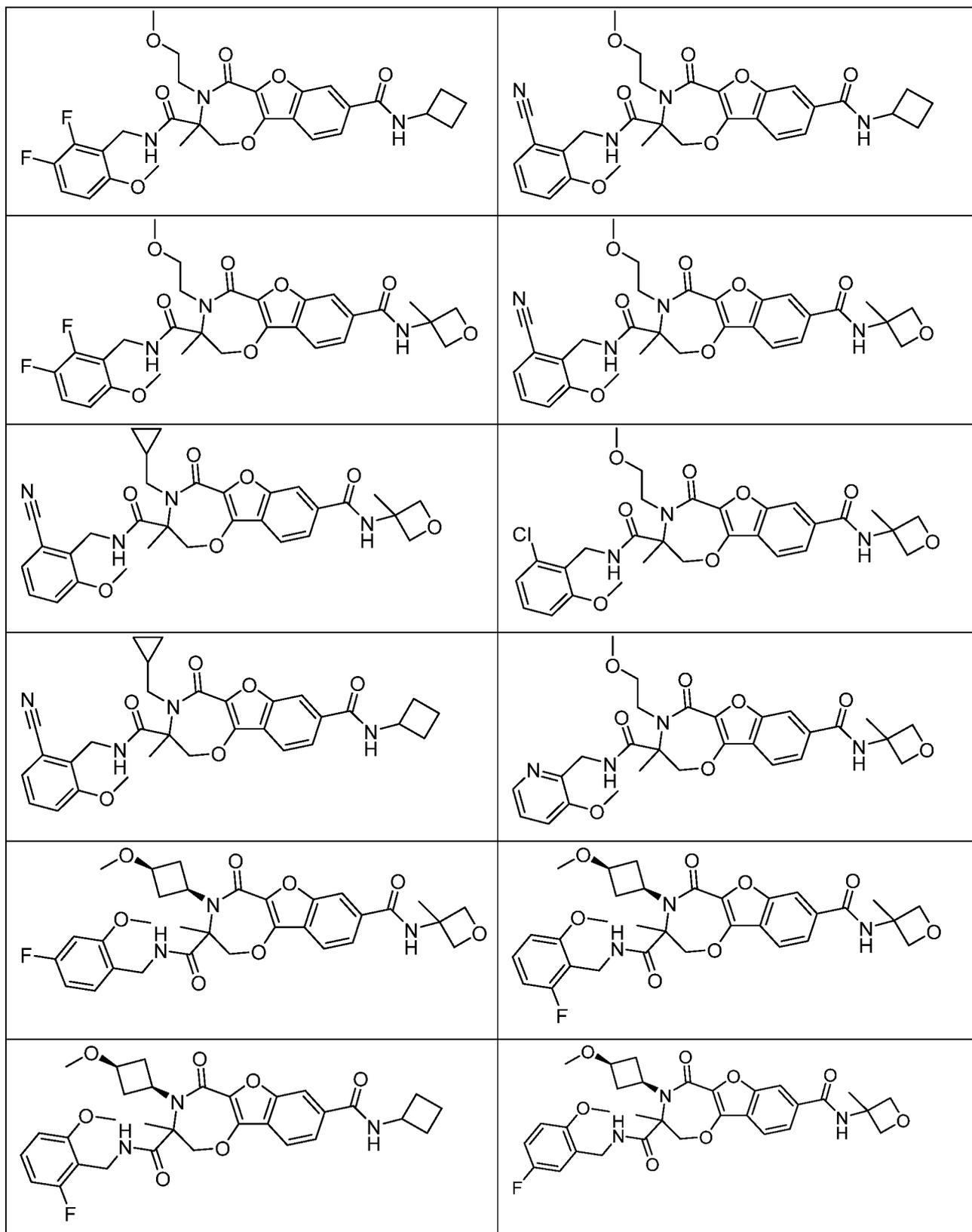


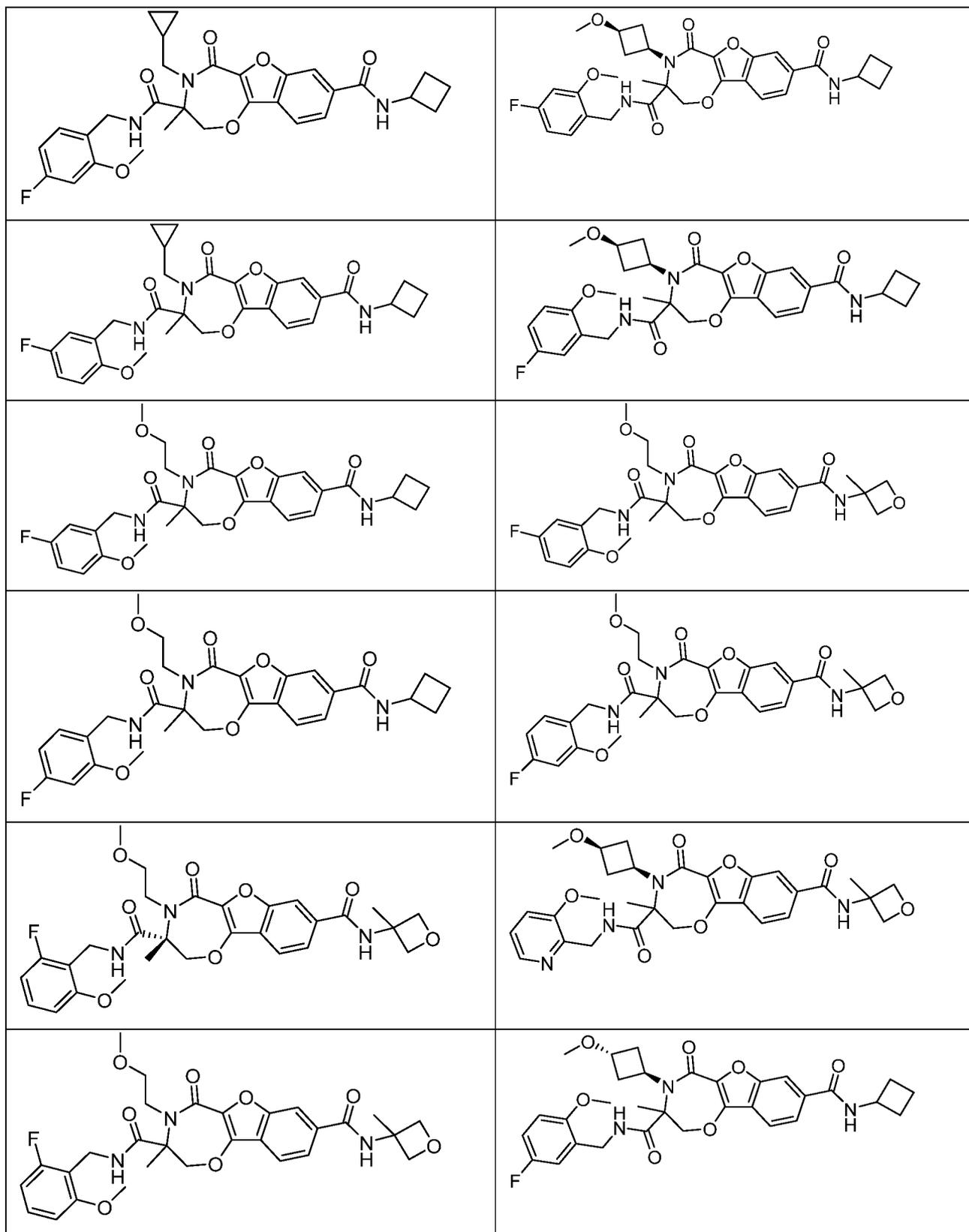


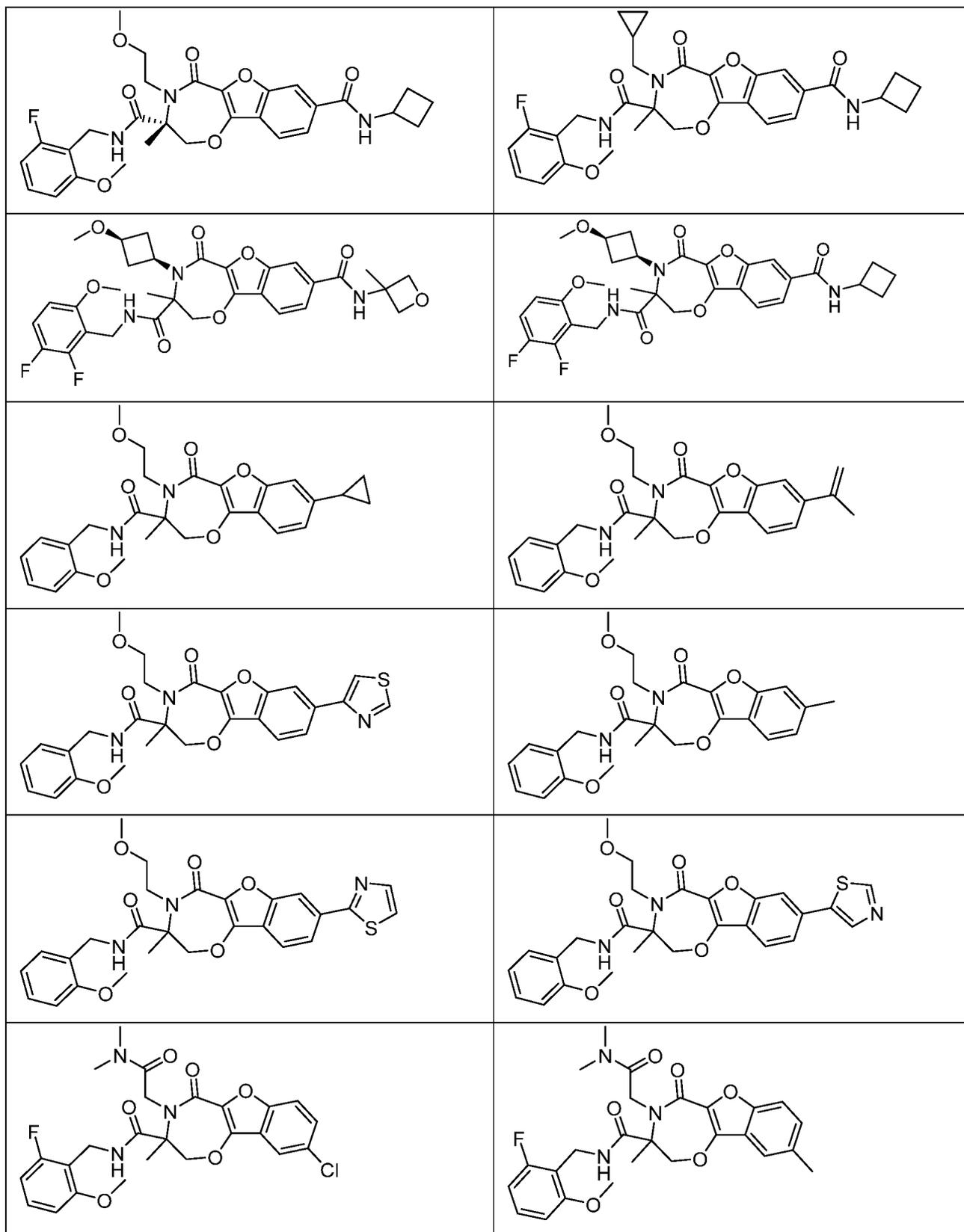


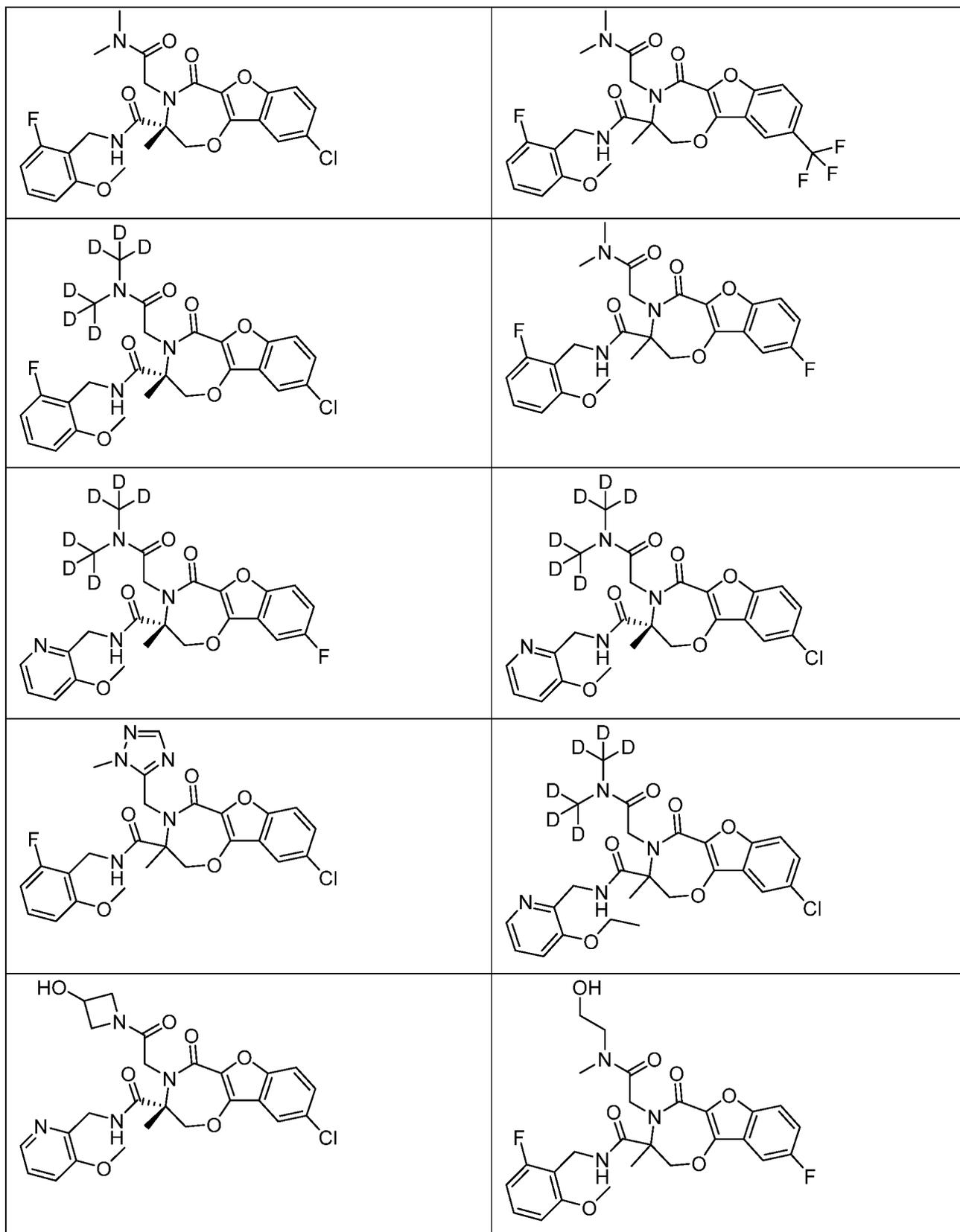


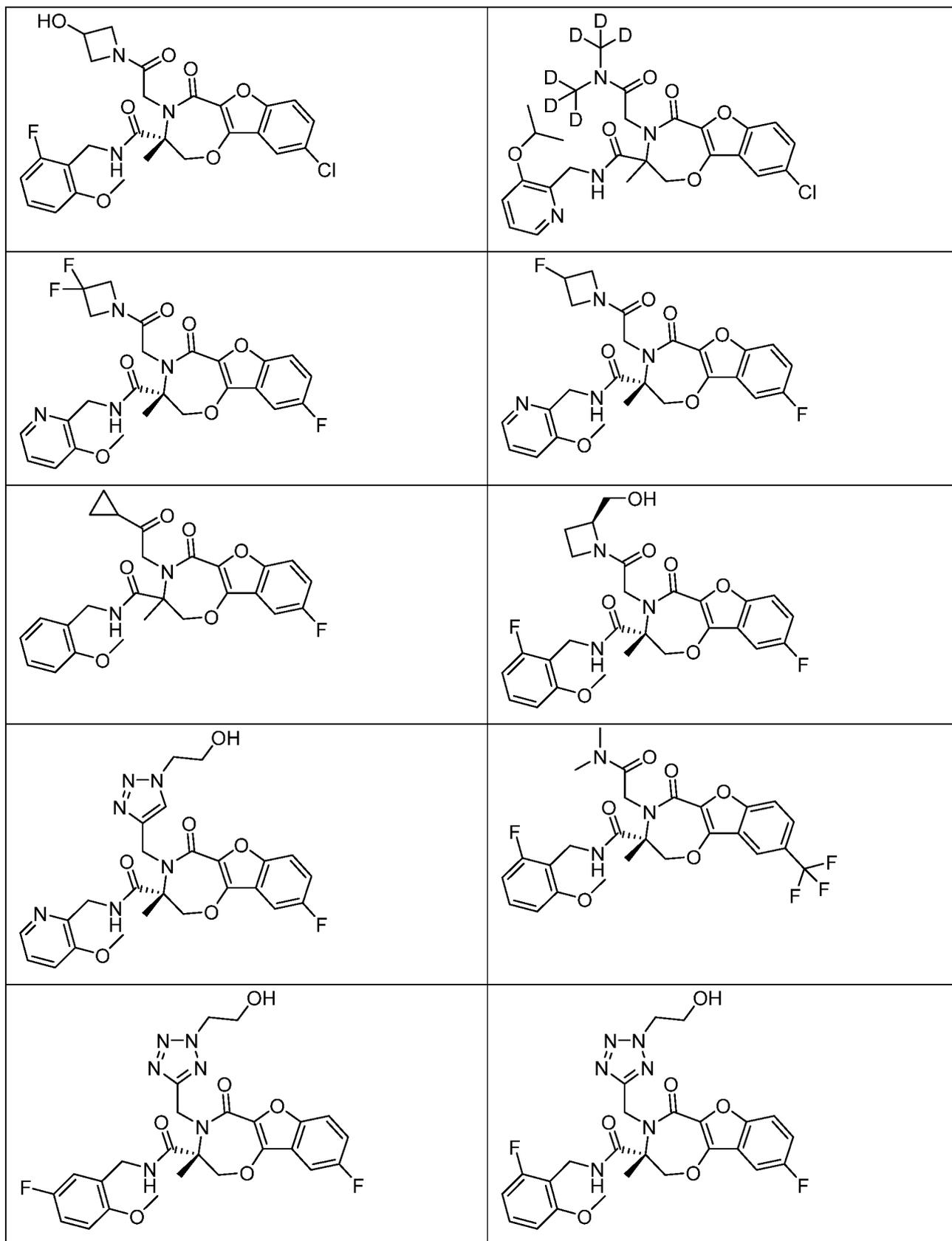


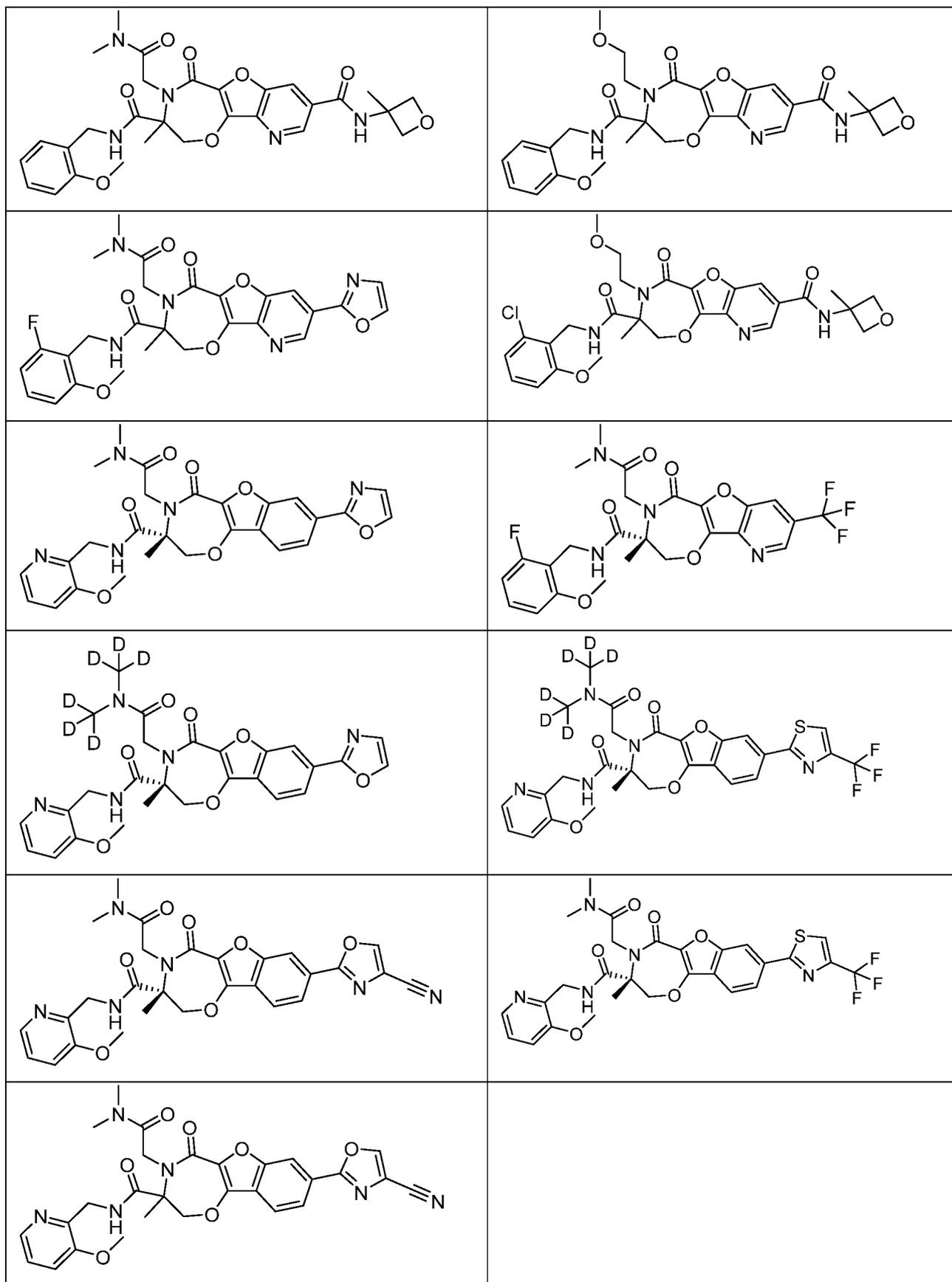












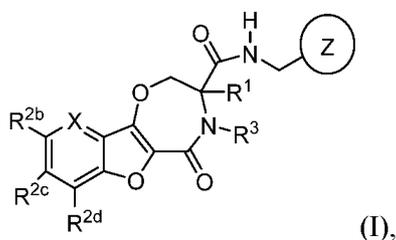
или их фармацевтически приемлемой соли.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**Фиг. 1** представляет собой эллипсоидную диаграмму молекулярной стереоскопической структуры для иллюстративного соединения согласно настоящему изобретению.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой низший алкил;

X представляет собой C- $R^{2a}$  или N;

каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галоген, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, циано, ацил, карбокси, сложный эфир или амидо;

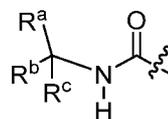
$R^3$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, арилалкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклилалкил, амидоалкил, алкоксиалкил или ацилалкил; и

Z представляет собой замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо, например, возможно замещенное одной или более группами, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циано, ацила, карбокси, сложного эфира, амидо, алкокси и галогена.

В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых воплощениях X представляет собой N. В других воплощениях X представляет собой C- $R^{2a}$ .

В некоторых воплощениях  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  независимо представляют собой водород, метил, пропенил, хлор, фтор, галогеналкил (например, трифторметил), пятичленный гетероарил,



циклопропил или группу амидо, имеющую структуру: . В некоторых таких воплощениях

$R^a$  представляет собой водород или алкил и  $R^b$  и  $R^c$  взятые вместе образуют циклоалкил или гетероцикл, например, циклобутил. В некоторых воплощениях  $R^a$  представляет собой водород или метил, предпочтительно метил. В некоторых воплощениях  $R^b$  и  $R^c$  взятые вместе образуют оксетан.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой 5-членный гетероарил, такой как тиазол или оксазол, возможно замещенный трифторметил, хлор или циано. В некоторых таких воплощениях 5-членный гетероарил представляет собой оксазол-2-ил, например, 4-цианооксазол-2-ил.

В некоторых воплощениях  $R^{2a}$  представляет собой водород.

В некоторых воплощениях каждый из  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

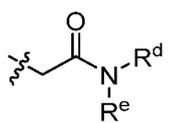
В некоторых воплощениях каждый из  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

В некоторых воплощениях каждый из  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

В некоторых предпочтительных воплощениях, если  $X$  представляет собой  $C-R^{2a}$ , по меньшей мере один из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  не представляет собой водород, так что бензофурановое кольцо имеет по меньшей мере одну неводородную замену. Например, в некоторых воплощениях, если  $X$  представляет собой  $C-H$ , то предпочтительно один из  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  не представляет собой водород. В некоторых из этих предпочтительных воплощений  $R^{2c}$  представляет собой неводородную замену и предпочтительно представляет собой 5-членный гетероарил, такой как оксазол, который является возможно замещенным.

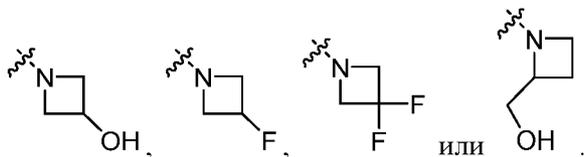
В некоторых воплощениях, если  $X$  представляет собой  $C-R^{2a}$ , то каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

В некоторых предпочтительных воплощениях  $R^3$  представляет собой амидоалкил, такой как амидоалкил, имеющий структуру:

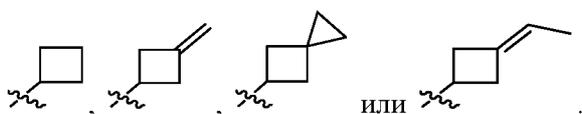


где  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбраны из алкила или гидроксиалкила, предпочтительно алкила (например, метила) или  $R^d$  и  $R^e$  взятые вместе образуют гетероциклическое кольцо. В некоторых таких воплощениях каждый из  $R^d$  и  $R^e$  представляет собой метил. В некоторых воплощениях  $R^d$  и  $R^e$  независимо обогащены дейтерием в одном или более водородсодержащих участках. Например,  $R^d$  и/или  $R^e$  может содержать неприродный избыток дейтерия, предпочтительно, где положение водорода занимает по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 80% дейтерия. В некоторых воплощениях  $R^d$  представляет собой метил и  $R^e$  представляет собой  $-(CH_2)_2OH$ .

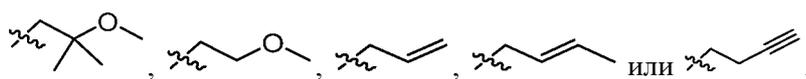
В некоторых воплощениях  $R^d$  и  $R^e$  совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют азетидин, возможно замещенный одним или более галогеном, гидроксилем или гидроксиалкилом, например:



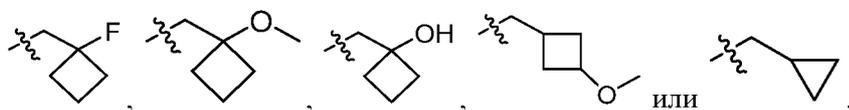
В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, например:



В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил (включая, например,  $C_1$ - $C_2$  алкил или  $C_3$ - $C_6$  алкил),  $C_2$ - $C_6$  алкенил или  $C_2$ - $C_6$  алкинил, возможно замещенный алкокси, например:



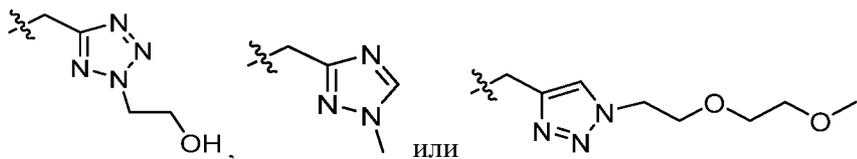
В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой  $-\text{CH}_2$ -циклоалкил, возможно замещенный галогеном, алкокси или гидроксилем, например:



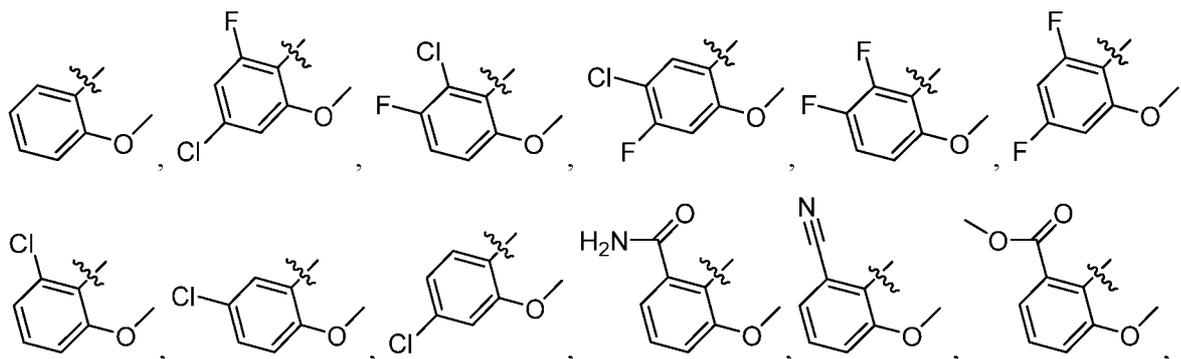
В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой ацилалкил, имеющий структуру:

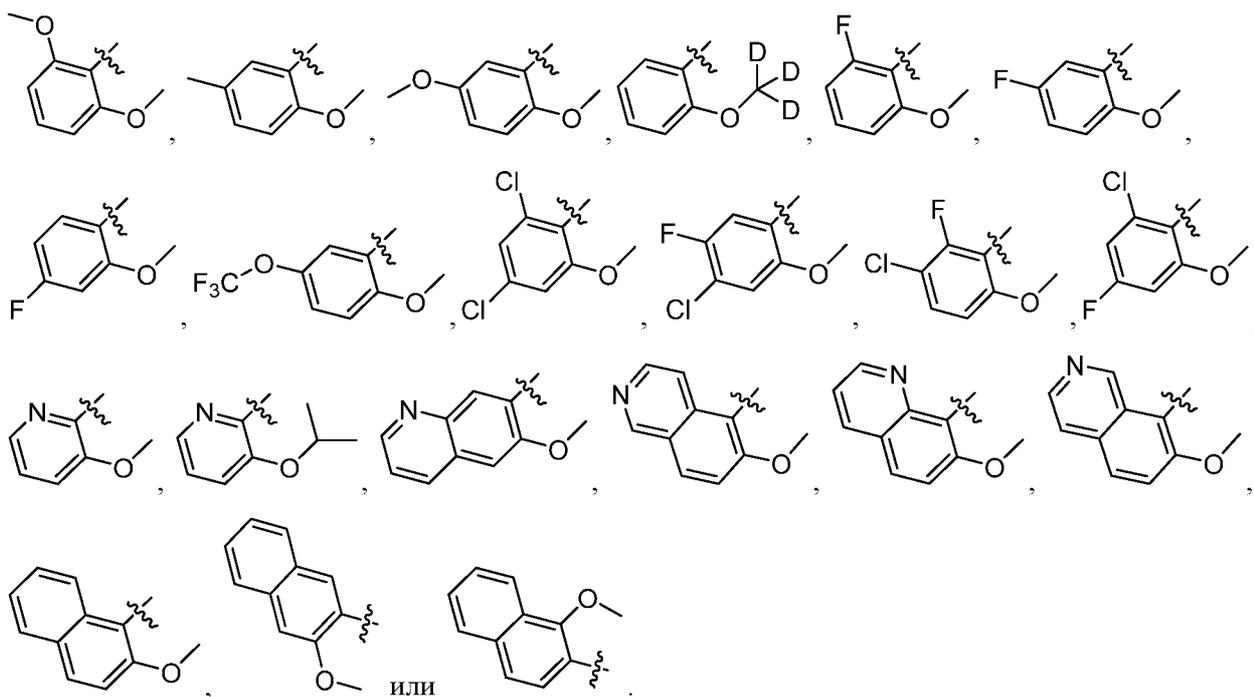


В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -гетероарил, возможно замещенный алкилом, гидроксиалкилом или алкоксиалкоксиалкилом. В некоторых воплощениях указанный гетероарил представляет собой тетразол, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол. В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой:

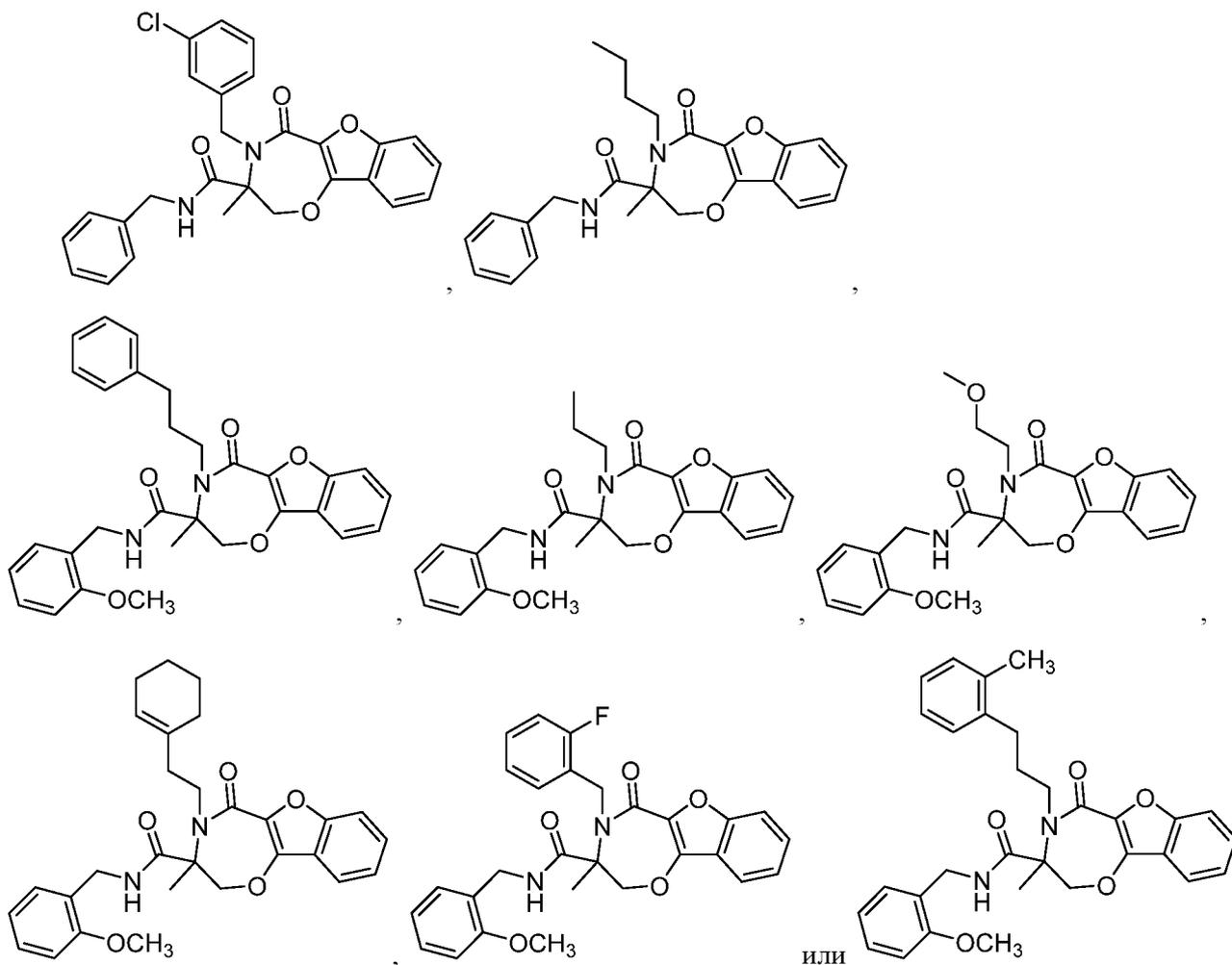


В некоторых воплощениях  $Z$  представляет собой фенил, пиридинил, нафтил, изохинолинил или хинолинил, предпочтительно пиридил, каждый из которых возможно замещен одной или более группами, выбранными из низшего алкила, низшего алкокси, галогена, галогеналкокси, амидо и циано. В некоторых воплощениях  $Z$  замещен одной или более группами или, например, по меньшей мере двумя группами, выбранными из метокси, изопропилокси, хлора, фтора, трифторметокси, циано и карбамоила. В некоторых воплощениях  $Z$  представляет собой фенил, замещенный метокси и по меньшей мере одним дополнительным заместителем. В некоторых предпочтительных воплощениях  $Z$  представляет собой пиридил, возможно замещенный алкокси (например, метокси). В некоторых воплощениях  $Z$  является моно-, ди- или тризамещенным. В некоторых воплощениях  $Z$  представляет собой:





В некоторых воплощениях соединение формулы (I) не является:



### Определения

Если иное не определено в настоящем документе, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, будут иметь значения, которые обычно понимаются обычными специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химией, культурой клеток и тканей, молекулярной биологией, клеточной биологией и биологией рака, вирусологией, иммунологией, микробиологией, фармакологией, генетикой и химией белков и нуклеиновых кислот, описанная в настоящем документе, хорошо известна и широко используется в данной области техники.

Способы и методики согласно настоящему изобретению, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем документе. См., например, Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые в настоящем документе, если иное не определено в настоящем документе, используются в соответствии с их общепринятым использованием в данной области техники, примером чего служит "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в настоящей заявке, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая конкретные определения из него, будет иметь преимущественную силу.

Термин «агент» используется в настоящем документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов индуцировать KLF2 и/или вазопротекторное действие может сделать их подходящими в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

«Пациент», «субъект» или «индивид» используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая коров, свиней и т. д.), животных-компаньонов (например, собак, кошек и т. д.) и грызунов (например, мышей и крыс).

«Лечение» состояния или пациента относится к принятию мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Как используется в настоящем документе и как хорошо понимается в данной области техники, «лечение» представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать, помимо прочего, облегчение или улучшение одного или более симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. не ухудшение) состояния заболевания, предупреждение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или облегчение состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Термин «предупреждение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боль), заболевания, такого как рак, синдромного комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая снижает частоту или задерживает начало симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает указанную композицию. Таким образом, предупреждение рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых новообразований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с нелеченой контрольной популяцией, и/или задержку появления обнаруживаемых раковых новообразований в популяции, получающей лечение, по сравнению с нелеченой контрольной популяцией, например, на статистически и/или клинически значимую величину.

«Введение» или «осуществление введения» вещества, соединения или агента субъекту может быть реализовано с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области техники. Например, соединение или агент может быть введено внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, внутривнутрино, подкожно, окулярно, сублингвально, перорально (при приеме внутрь), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожный проток). Соединение или агент также может быть соответствующим образом введено с помощью многократно используемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например пластырей и насосов, либо составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может быть осуществлено, например, один раз, многократно и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

Соответствующие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых воплощениях соединение или агент вводят перорально,

например, субъекту путем приема внутрь. В некоторых воплощениях перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным или медленным высвобождением, или его вводят с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

В настоящем документе фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических агентов, при которой второй агент вводится, пока ранее введенный терапевтический агент все еще эффективен в организме (например, два агента одновременно эффективны у пациента, что может включать синергические эффекты двух агентов). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах, либо одновременно, либо последовательно. Таким образом, человек, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного эффекта различных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляют собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект не обязательно достигается при введении одной дозы и может наступить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за один или более приемов. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера субъекта, состояния здоровья и возраста, а также характера и степени состояния, подлежащего лечению, такого как рак или MDS. Квалифицированный работник может легко определить эффективное количество для заданной ситуации путем рутинного экспериментирования.

Настоящее изобретение далее включает изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно-меченое» соединение представляет собой соединение согласно настоящему изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (т. е. существующих в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими,  $^2\text{H}$  (также обозначается как D для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также обозначается как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Например, один или более атомов протия ( $^1\text{H}$ ) в соединении согласно настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода алкильной группы  $\text{C}_{1-6}$  формулы (I) могут быть обогащены атомами дейтерия, например, обогащены  $\text{-CD}_3$  вместо более распространенной в природе метильной группы  $\text{-C}(^1\text{H})_3$ ).

В некоторых воплощениях соединений, раскрытых в настоящем документе, некоторые атомы могут быть изотопно обогащены, например, для радиоизотопного мечения или для метаболически полезного изотопного эффекта (например, путем изотопного обогащения дейтерием в водородном заместителе). В таких воплощениях соединение может быть изотопно обогащено требуемым изотопом

таким образом, что по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или даже по меньшей мере 90% больше молекул соединения в составе имеют требуемый изотоп в указанном положении.

В некоторых воплощениях соединение обогащено двумя или более атомами дейтерия. В некоторых воплощениях соединение включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атома дейтерия. В некоторых воплощениях все атомы водорода в соединении могут быть обогащены атомами дейтерия вместо атомов протия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey и Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченые соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий вместо протия, может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требуемой дозировки, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (см., например, A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

В настоящем документе термины «возможный» или «возможно» означают, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, а также случаи, когда оно не происходит. Например, «возможно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещен, а также к случаю, когда алкил не замещен.

Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения химически стабильных соединений, которые могут быть легко синтезированы с помощью известных в данной области техники методик, а также способов, изложенных ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам по себе замещен более чем одной группой, понятно, что эти множественные группы могут находиться на одном и том же углероде или на разных углеродах, при условии, что в результате получается стабильная структура.

В настоящем документе термин «возможно замещенный» относится к замене от одного до шести водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя, включая, но не ограничиваясь ими: гидроксил, гидроксиалкил, алкокси, галоген, алкил, нитро, силлил, ацил, ацилокси, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикллил, amino, aminoалкил, циано, галогеналкил, галогеналкокси, -OCO-CH<sub>2</sub>-O-алкил, -OR(O)(O-алкил)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>-OR(O)(O-алкил)<sub>2</sub>. Предпочтительно, «возможно замещенный» относится к замене от одного до четырех водородных радикалов в данной

структуре заместителями, указанными выше. Более предпочтительно, от одного до трех водородных радикалов заменяются заместителями, указанными выше. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

В настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь ими,  $C_1$ - $C_{10}$  линейные алкильные группы или  $C_1$ - $C_{10}$  разветвленные алкильные группы. Предпочтительно, чтобы «алкильная» группа относилась к  $C_1$ - $C_6$  линейным алкильным группам или  $C_1$ - $C_6$  разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно, чтобы «алкильная» группа относилась к  $C_1$ - $C_4$  линейным алкильным группам или  $C_1$ - $C_4$  разветвленным алкильным группам. Примеры «алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и тому подобное. Более того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формулах изобретения, подразумевает включение как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода углеводородной основной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и так далее.

Термин «ацил» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $C(O)-$ , предпочтительно алкил $C(O)-$ .

Термин «ациламино» является общепризнанным в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил $C(O)NH-$ .

Термин «ацилокси» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $C(O)O-$ , предпочтительно алкил $C(O)O-$ .

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

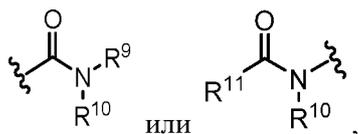
Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил- $O$ -алкил.

Термин « $C_{x-y}$ » или « $C_x-C_y$ » при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от  $x$  до  $y$  атомов углерода в цепи.  $C_0$ алкил указывает на водород, если группа находится в терминальном положении, на связь, если группа является внутренней. Например, алкильная группа  $C_{1-6}$  содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Термин «алкиламино», используемый в настоящем документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

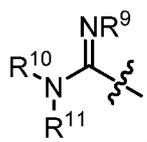
Термин «алкилтио», используемый в настоящем документе, относится к тиоловой группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил $S-$ .

Термин «амид», используемый в настоящем документе, относится к группе



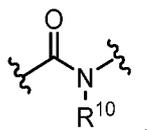
где каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или  $R^9$  и  $R^{10}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «амидино», используемый в настоящем документе, относится к группе



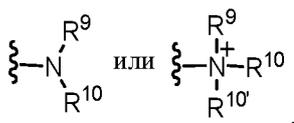
где каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или  $R^9$  и  $R^{10}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «амидо», используемый в настоящем документе, относится к группе



где  $R^{10}$  представляет собой водород или гидрокарбильную группу.

Термины «амин» и «амино» общепризнаны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к фрагменту, который может быть представлен как



где каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу или  $R^9$  и  $R^{10}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «аминоалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «амидоалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной амидогруппой.

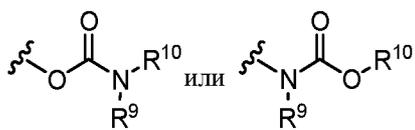
Термин «аралкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил», используемый в настоящем документе, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца является

углеродом. Предпочтительно, чтобы кольцо было 5-7-членным кольцом, более предпочтительно 6-членным кольцом. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин «азидо» общепризнан и относится к группе  $-N_3$ .

Термин «карбамат» является общепризнанным и относится к группе



где  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Термин «карбоциклилалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два соседних атома, общих с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном воплощении ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенем. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Примеры «карбоциклов» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любой одной или более положениях, способных нести атом водорода.

Термин «карбоциклилалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является общепризнанным и относится к группе  $-\text{OCO}_2-$ .

Термин «карбокси», используемый в настоящем документе, относится к группе, представленной формулой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до примерно 10 атомов углерода, чаще от 3 до 8 атомов углерода, если не определено иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими между двумя кольцами. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два соседних атома совместно с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Группа «(циклоалкил)алкил» представляет собой циклоалкил, присоединенный к алкильной группе.

Термин «сложный эфир», используемый в настоящем документе, относится к группе  $-C(O)OR^9$ , где  $R^9$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир», используемый в настоящем документе, относится к гидрокарбильной группе, связанной через кислород с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «гало» и «галоген», используемые в настоящем документе, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термин «галогеналкил» используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены галогеном.

Термин «галогеналкокси», используемый в настоящем документе, относится к алкоксигруппе, где один или более атомов водорода заменены атомом галогена.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», используемые в настоящем документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические структуры с одним кольцом, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами.

Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, тетразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное.

Термин «гетероатом», используемый в настоящем документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

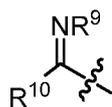
Термин «гетероциклилалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Термин «гидрокарбил», используемый в настоящем документе, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и обычно имеет по меньшей мере одну связь углерод-водород и в основном углеродный остов, но может возможно включать гетероатомы. Таким образом, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, считаются гидрокарбилем для целей настоящей заявки, но заместители, такие как ацетил (который имеет заместитель =O на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) не являются гидрокарбилами. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин «имин» является общепризнанным и относится к группе

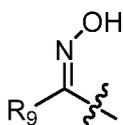


где  $\text{R}^9$  представляет собой водород или гидрокарбильную группу, а  $\text{R}^{10}$  представляет собой гидрокарбильную группу, или  $\text{R}^9$  и  $\text{R}^{10}$  совместно с атомом N, к которому присоединен  $\text{R}^9$ , образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «низший», когда он используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, в которых в

заместителе содержится десять или менее атомов, за исключением атомов водорода, предпочтительно шесть или менее. Например, «низший алкил» относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В некоторых воплощениях ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, появляются ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как в перечислениях гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы внутри арильной группы не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термин «оксим» является общепризнанным и относится к группе

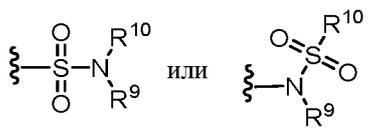


где R<sup>9</sup> представляет собой водород или гидрокарбильную группу.

Термины «полицикллил», «полициклл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероцикллилам), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца являются «конденсированными кольцами». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых воплощениях каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «сульфат» является общепризнанным и относится к группе –OSO<sub>3</sub>H или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» является общепризнанным и относится к группе, представленной общими формулами



где R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «сульфоксид» является общепризнанным и относится к группе–S(O)-.

Термин «сульфонат» является общепризнанным и относится к группе SO<sub>3</sub>H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» является общепризнанным и относится к группе –S(O)<sub>2</sub>-.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается спонтанному преобразованию, такому как перегруппировка,

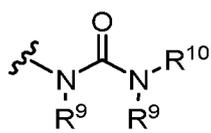
циклизация, элиминирование и т. д. В настоящем документе предполагается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, 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 и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это уместно.

Термин «тиоалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин «тио-сложный эфир», используемый в настоящем документе, относится к группе  $-C(O)SR^9$  или  $-SC(O)R^9$  где  $R^9$  представляет собой гидрокарбил.

Термин «тио-простой эфир», используемый в настоящем документе, эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен на серу.

Термин «мочевина» является общепризнанным и может быть представлен общей формулой



где  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «модулировать», используемый в настоящем документе, включает ингибирование или подавление функции или активности (например, пролиферации клеток), а также усиление функции или активности.

Термин «индуцировать», используемый в настоящем документе, включает в себя стимулирование функции, активности или экспрессии конкретного белка или фермента. В некоторых воплощениях соединение, раскрытое в настоящем документе, индуцирует KLF2, например, увеличивает экспрессию KLF2. Индукция KLF2 может быть измерена в соответствии с методами, известными специалистам в данной области техники, такими как анализ на основе клеток. Например, индукция KLF2 может быть измерена в соответствии с примером, описанным ниже.

Фраза «фармацевтически приемлемый» является общепризнанной. В некоторых воплощениях этот термин включает композиции, эксципиенты, адъюванты, полимеры и другие материалы и/или

лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

«Фармацевтически приемлемая соль» или «соль» используется в настоящем документе для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит или совместима с лечением пациентов.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты», используемый в настоящем документе, означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой I. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как *n*-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы как моно-, так и дикислотные соли, и такие соли могут существовать либо в гидратированной, сольватированной, либо в существенно безводной форме. В целом, соли присоединения кислот соединений Формулы I более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и, как правило, демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободных оснований. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники. Другие нефармацевтически приемлемые соли, например, оксалаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений Формулы I для лабораторного использования или для последующего преобразования в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислот.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания», используемый в настоящем документе, означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения основания любых кислотных соединений, представленных Формулой I, или любого из их промежуточных продуктов. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники.

Многие из соединений, подходящих для применения в способах и композициях настоящего изобретения, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может быть представлена в конфигурации R или S, указанное обозначение R и S используется в

соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. Настоящее изобретение предполагает все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). См., например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, содержащие алкенильные группы, могут существовать в виде изомеров Z (zusammen) или E (entgegen). В каждом случае настоящее изобретение включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя и не указаны явно в формулах, описанных в настоящем документе, предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например гидролизуется или окисляется, в хозяине после введения с образованием соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы I). Типичные примеры пролекарств включают соединения, которые имеют биологически лабильные или расщепляемые (защитные) группы на функциональной части активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, дезаминированы, гидроксильрованы, дегидроксильрованы, гидролизованы, дегидролизованы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы или дефосфорилированы с получением активного соединения. Примеры пролекарств, использующих сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически лабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США 6,875,751, 7,585,851 и 7,964,580, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства настоящего изобретения метаболизируются с образованием соединения Формулы I. Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Обычные процедуры выбора и получения подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, полезный для создания лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Термин «логарифм растворимости», «LogS» или «logS», используемый в настоящем документе, используется в данной области техники для количественной оценки растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде существенно влияет на его абсорбционные и распределительные характеристики. Низкая растворимость часто сопровождается плохой абсорбцией. Значение LogS представляет собой логарифм (по основанию 10) растворимости, измеренной в моль/литр, с удаленной единицей измерения.

#### Фармацевтические композиции

Композиции и способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивида, нуждающегося в этом. В некоторых воплощениях индивид представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающие, не являющиеся человеком. При введении животному, такому как человек, композиция или соединение предпочтительно вводится в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный физиологический раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительных воплощениях, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности посредством инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция также может быть представлена в трансдермальной системе доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может быть представлена в растворе, подходящем для местного применения, таком как лосьон, крем или мазь. Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости или повышения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или наполнители. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарств или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарств. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение по изобретению. Например, липосомы, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты для изготовления и введения.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция может представлять собой твердую дисперсию. Термин «твердая дисперсия» относится к системе в твердом состоянии, содержащей по меньшей мере два компонента, где один компонент диспергирован в другом компоненте или компонентах. Например, твердая дисперсия может представлять собой аморфную твердую дисперсию.

Термин «аморфная твердая дисперсия», используемый в настоящем документе, относится к стабильным твердым дисперсиям, включающим аморфное лекарственное вещество и полимер. Под «аморфным лекарственным веществом» подразумевается, что аморфная твердая дисперсия содержит лекарственное вещество в по существу аморфной твердой форме.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению пользы и риска.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не вреден для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, например натрия карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, например какао-масло и суппозиторные воски; (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 агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым из множества путей введения, включая, например, перорально (например, в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); путем абсорбции через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, наносимого на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу). Соединение также может быть приготовлено в композиции для ингаляции. В некоторых воплощениях соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробная информация о соответствующих путях введения и подходящих для этого составах может быть найдена, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в патентах, цитируемых в них.

Составы могут быть удобно представлены в форме единичной лекарственной формы и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем для получения единичной лекарственной формы, будет, как правило, таким количеством соединения, которое производит терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет варьировать от примерно 1 процента до примерно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, с носителем и, возможно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и теми, и другими, а затем, при необходимости, путем формования продукта.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), лиофила, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акация) и/или в виде ополаскивателей для полости рта и т. п., каждая из которых содержит predetermined количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также могут быть введены в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального применения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты,

такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; (11) биосовместимый полимер, такой как те, которые используются для изготовления аморфных твердых дисперсий, и (12) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетку можно изготовить путем прессования или формования, возможно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натриевой карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно изготовить путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно изготовлены с насечкой или с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического рецептурирования. Они также могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать замутняющие агенты и могут быть такими, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций включения, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если это уместно, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилы для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например,

вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана, а также их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального применения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивая контролируемую доставку соединения согласно настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока может контролироваться либо путем предоставления мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые в настоящем документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загустяющие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Правильная текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание препарата из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства затем зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание парентерально вводимого лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные формы депо изготавливают путем формирования микрокапсулированных матриц исследуемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примерами других биоразлагаемых полимеров являются поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах настоящего изобретения активные соединения можно вводить сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть представлены многократно используемыми или биоразлагаемыми устройствами. Различные полимерные устройства с медленным высвобождением были разработаны и испытаны *in vivo* в последние годы для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в определенном целевом месте.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретным используемым соединением(ями), возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, проходящего лечение, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар, имеющий обычную квалификацию в данной области техники, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать дозирование фармацевтической композиции или соединения на уровнях ниже требуемых для достижения желаемого терапевтического эффекта и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта. Обычно понимается, что эффективное количество соединения будет варьировать в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются ими, тяжесть состояния пациента, расстройство, подлежащее лечению, стабильность соединения и, при желании, другой тип терапевтического агента, вводимого вместе с соединением согласно настоящему изобретению. Более высокая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, указанный источник включен в настоящий документ посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах настоящего изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет, как правило, зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в стандартных лекарственных формах. В некоторых воплощениях настоящего изобретения активное соединение может быть введено два или три раза в сутки. В предпочтительных воплощениях активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

Пациентом, получающим такое лечение, может быть любое животное, нуждающееся в нем, включая приматов, в частности людей, а также других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки, домашняя птица и домашние животные в целом.

В некоторых воплощениях соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей (см. Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) соединений согласно настоящему изобретению в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В некоторых воплощениях предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, алкильные, диалкильные, триалкильные или тетраалкиламмониевые соли. В некоторых воплощениях предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанолa, этанолamina, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В некоторых воплощениях предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых воплощениях предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, L-аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной

кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут также существовать в виде различных сольватов, таких как с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т. п. Смеси таких сольватов также могут быть получены. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, свойственный растворителю приготовления или кристаллизации, или сопутствующий такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, разделительные агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусоароматические агенты и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиамин.

#### Способы лечения

В настоящем документе предложены способы лечения воспалительного заболевания или эндотелиальной дисфункции, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или композиции, содержащей соединение формулы (I).

В некоторых воплощениях воспалительное заболевание или эндотелиальная дисфункция представляет собой атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, инсульт, заболевание периферических артерий, коронарные микрососудистые заболевания, стенокардию, системную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, диабетические микрососудистые заболевания, такие как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия или диабетическая нейропатия, или аутоиммунные, воспалительные или инфекционные заболевания.

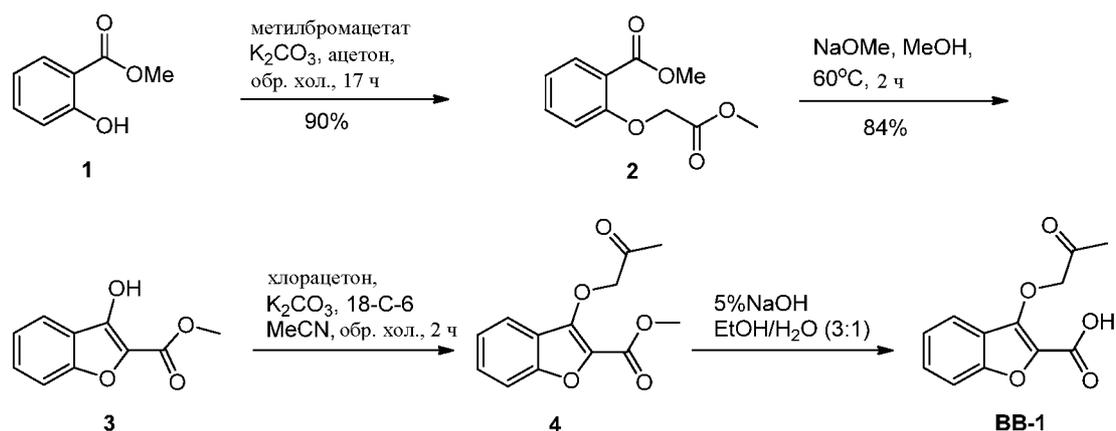
#### **ПРИМЕРЫ**

##### **Таблица: Сокращения**

Сокращение	Значение
Ac	ацетат
CAN	ацетонитрил
br.	уширение сигнала (ЯМР)
Boc	трет-бутилоксикарбонил
d	дублет (ЯМР)
dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
dd	дублет дублета (ЯМР)
ddd	дублет дублета дублета (ЯМР)
dt	дублет триплета (ЯМР)
DEA	диэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметиламин
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMP	периодинан Десса-Мартина
DMSO	диметилсульфоксид
DPPF	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA, EtOAc	этилацетат
ee	энантиомерный избыток
экв.	эквиваленты
ESI	электрораспылительная ионизация (ES)
г	граммы
ч, час (часы)	час(ы)
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
Ac	ацетат
CAN	ацетонитрил
HCl	хлористый водород, соляная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
m	мультиплет (ЯМР)
M	молярный
мин	минута(ы)
MS	масс-спектрометрия

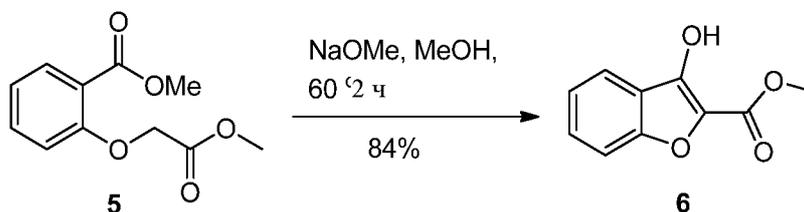
н.	нормальный
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги ( $\delta$ ) указаны в ppm.
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
q	квартет (ЯМР)
qd	квартет дублета (ЯМР)
rt	комнатная температура
R <sub>t</sub> , Rt	время удерживания
s	синглет (ЯМР)
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
t	триплет (ЯМР)
TEA	триэтиламин
td	триплет дублета (ЯМР)
TFAA	трифторуксусный ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
$\delta$	химический сдвиг

### Промежуточное соединение ВВ-1



Метилбромацетат (11 г, 7,23 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 15 мин к перемешиваемой смеси метил-2-гидроксibenзоата (10,0 г, 6,57 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (13,6 г, 9,85 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ацетоне (100 мл). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 17 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали, и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл), и раствор промывали

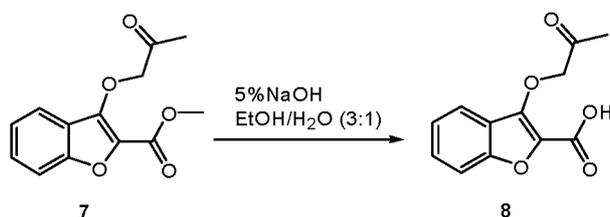
последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и соевым раствором. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали метил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоат (13,3 г, 90%). LC-МС: 225,1 [M+H]<sup>+</sup>



К смеси метил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоата (13,2 г, 58,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли NaOMe (5 н. в метаноле, 17,7 мл), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали метил-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (9,5 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: 193,1 [M+H]<sup>+</sup>



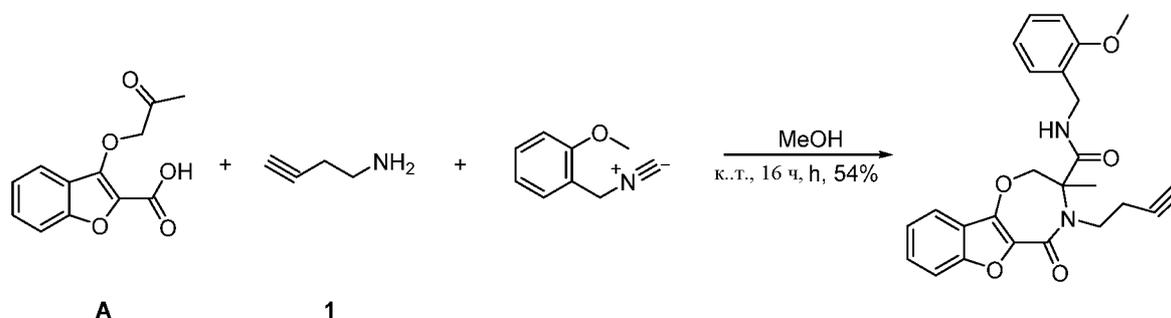
К смеси метил-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилата (7,2 г, 37,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,21 г, 45 ммоль, 1,2 экв.), хлорацетон (3,82 г, 41,25 ммоль, 1,1 экв.) и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (99 мг, 3,75 ммоль, 0,1 экв.) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали неочищенный метил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилат (9,5 г, 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-МС: 249,1 [M+H]<sup>+</sup>



Раствор неочищенного метил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилата (9,5 г, 38,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) и 5% NaOH в воде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl до pH 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении

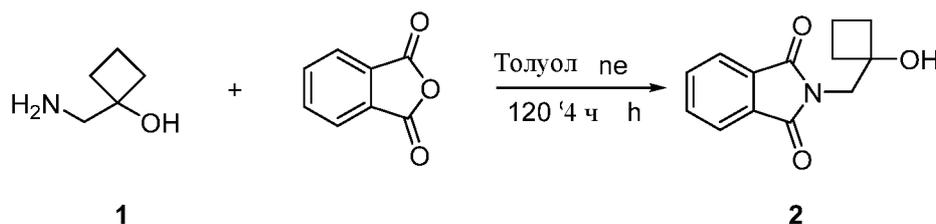
и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE : EA = 2:1), в результате чего получали неочищенную 3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 22%) в виде твердого вещества красного цвета. LC-МС: 235,1 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 1

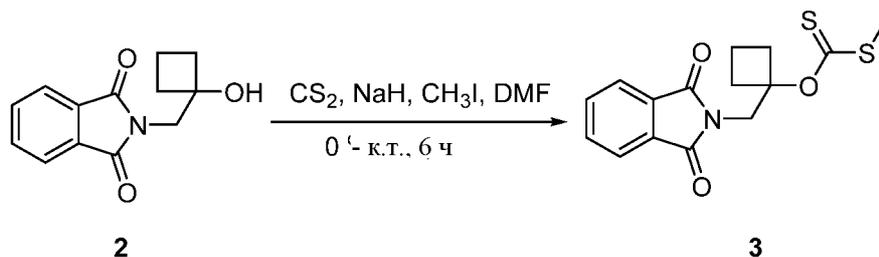


Смесь соединения 3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.), амин-бут-3-ин-1-амина (295 мг, 4,27 ммоль, 1,0 экв.), 2-метоксибензилизотицианида (628 мг, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc = 1:1), в результате чего получали пример 1 (1,01 г, 54%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC-МС: 433,3 [M+1]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,37 (s, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 7,8, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,60 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 7,9, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,71 (s, 5H), 3,48 (brs, 1H), 2,90 (s, 1H), 1,70 (s, 4H).

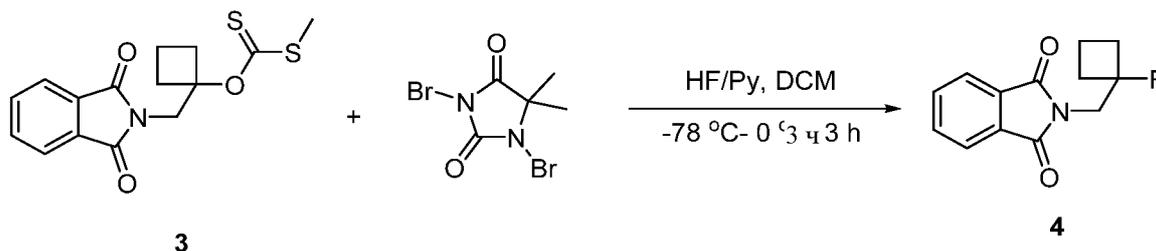
### (1-фторциклобутил)метанамин



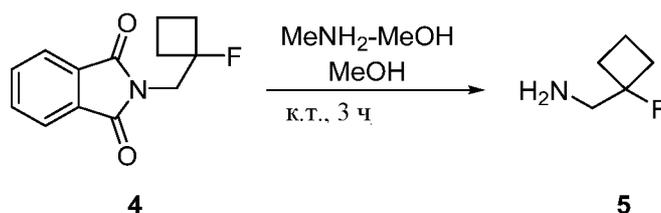
К раствору 1-(аминометил)циклобутан-1-ола (1,0 г, 9,9 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли фталевый ангидрид (1,5 г, 10,1 ммоль, 1,02 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA, 50:1 до 4:1), в результате чего получали соединение 2-((1-гидроксициклобутил)метил)изоиндолин-1,3-дион (2,0 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. TLC: PE/EA = 4:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 2) = 0,40; LC-МС: 254,1 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,96 – 7,81 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,58 – 1,43 (m, 1H).



К раствору 2-((1-гидроксициклобутил)метил)изоиндолин-1,3-диона (2,0 г, 8,6 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NaH (60%, 520 мг, 12,9 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли к смеси CS<sub>2</sub> (1,3 г, 17,2 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли CH<sub>3</sub>I (1,8 г, 12,9 ммоль, 1,5 экв.) 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли 1 н. HCl (50 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 50:1 до 10:1), в результате чего получали O-(1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)циклобутил) S-метилкарбонидитиоата (1,7 г, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 2) = 0,20; R<sub>f</sub> (соединение 3) = 0,60.



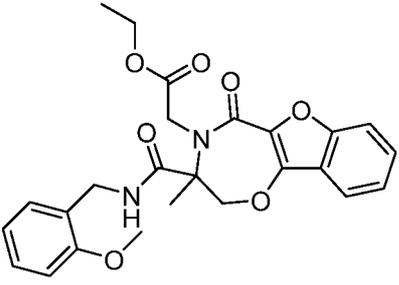
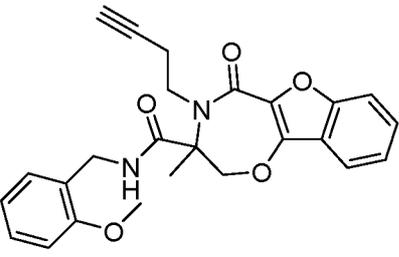
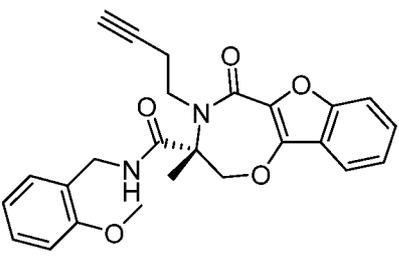
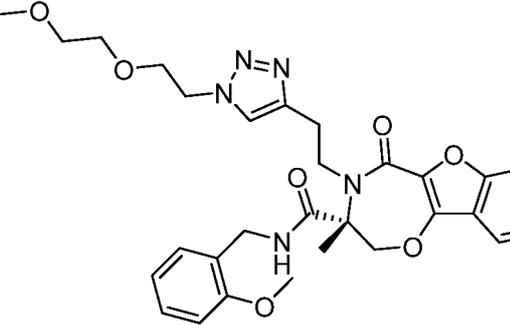
К раствору 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (4,4 г, 15,5 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли HF/Py (65%-70%, 3 мл) в бане с сухим льдом и ацетоном. К реакционной смеси добавляли O-(1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)циклобутил) S-метилкарбонидитиоата (1,0 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) при данной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °С. Реакционную смесь гасили NaOH (вод. 2 н., 100 мл), экстрагировали DCM (100 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 50:1 до 10:1), в результате чего получали соединение 2-((1-фторциклобутил)метил)изоиндолин-1,3-дион (600 мг, 82%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 20:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 3) = 0,40; R<sub>f</sub> (соединение 4) = 0,60; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,93 – 7,85 (m, 4H), 3,92 (d, J = 21,8 Гц, 2H), 2,34 – 2,09 (m, 4H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 1H).

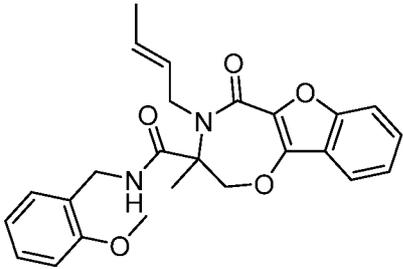
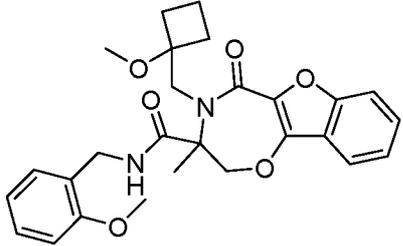
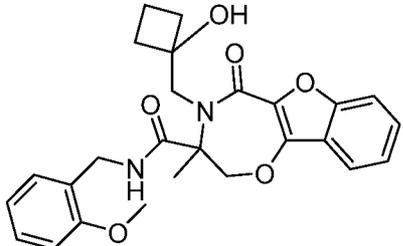


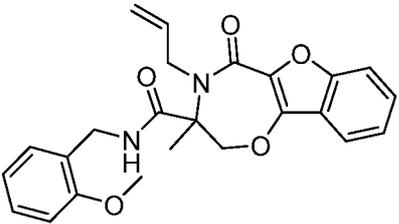
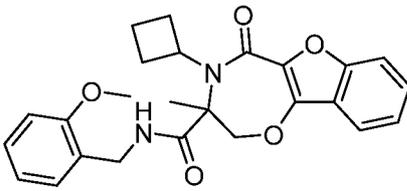
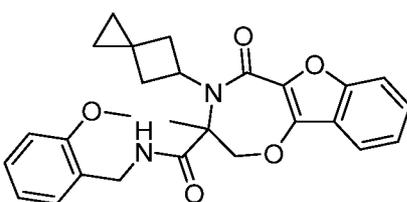
К раствору 2-((1-фторциклобутил)метил)изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли метиламин в метаноле (10 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH, 50:1 до 10:1), в результате чего получали (1-фторциклобутил)метанамина (30 мг, 11%) в виде бесцветного масла. TLC: DCM/MeOH = 10:1, UV и окрашивание инденгидрином;  $R_f$  (соединение 4) = 0,95;  $R_f$  (соединение 5) = 0,30; LC-МС: 104,1 [M+H]<sup>+</sup>.

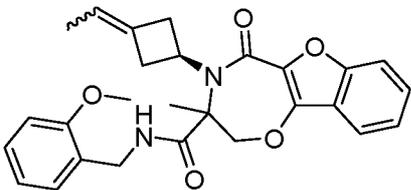
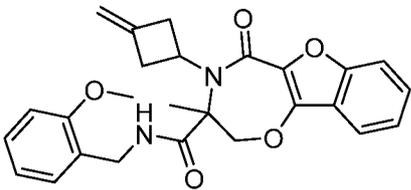
Используя вышеуказанные процедуры и промежуточные продукты, получали следующие соединения:

Пример	Структура	Данные анализа
2		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 2H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 6,49 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 2H), 4,17 – 3,96 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,39 – 2,11 (m, 4H), 1,89 – 1,77 (m, 5H). LC-МС: 467,2[M+1]<sup>+</sup></p>
3		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,00 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,30 – 3,94 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). LC-МС: 467,2[M+1]<sup>+</sup></p>

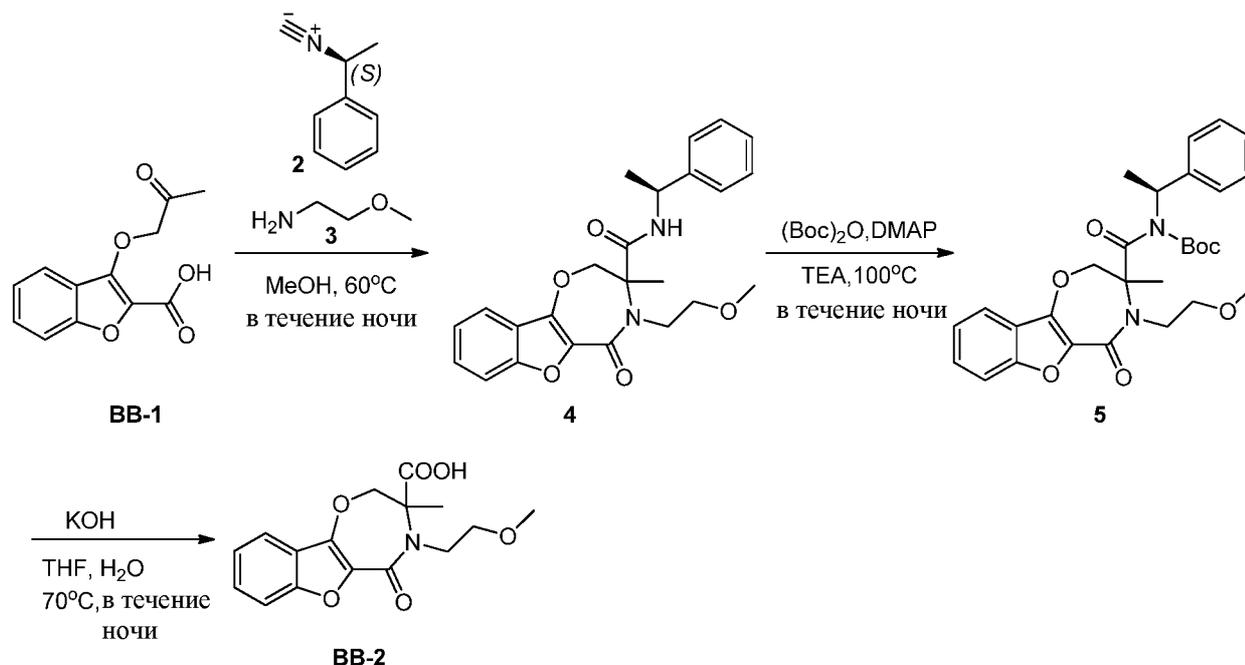
4		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,59 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,98 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,31 – 4,02 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Гц, 3H). LC-МС: 467,1[M+1]<sup>+</sup></p>
5		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 8,0, 5,2, 2,9 Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,72 (t, J = 4 Гц, 1H), 6,5-6,57 (m, 2H), 4,80 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 14,2, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (dd, J = 14,3, 5,1 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 1H), 2,73-3,69 (m, 1H), 2,66 – 2,49 (m, 1H), 2,00 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 433,2[M+1]<sup>+</sup></p>
6		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 8,0, 5,2, 2,9 Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,72 (t, J = 4 Гц, 1H), 6,5-6,57 (m, 2H), 4,80 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 14,2, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (dd, J = 14,3, 5,1 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 1H), 2,73-3,69 (m, 1H), 2,66 – 2,49 (m, 1H), 2,00 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 433,2[M+1]<sup>+</sup></p>
7		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 5,1, 3,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 12,2, 7,8 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 14,3, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 14,2, 5,0 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,05 –</p>

		3,94 (m, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,52 – 3,48 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 1,79 (s, 3H). LC-MC: 478,2[M+1] <sup>+</sup>
9		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 6,67 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 6,63-6,51 (m, 2H), 5,78-5,64 (m, 1H), 5,65 – 5,49 (m, 1H), 4,78 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,62 (dd, J = 6,1, 1,0 Гц, 3H). LC-MC: 435,20[M+1] <sup>+</sup>
10		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,20-8,05 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,43-6,25 (m, 1H), 4,96 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,31 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,72 – 1,52 (m, 2H). LC-MC: 479,20[M+1] <sup>+</sup>
11		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,23 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,21 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,99 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,25 – 4,01 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,74 – 1,49 (m, 2H). LC-MC: 465,20[M+1] <sup>+</sup>

12		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,69 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 6,04-5,86 (m, 1H), 5,25 – 5,13 (m, 2H), 4,78 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,19 – 4,12 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LC-МС: 421,20[M+1]<sup>+</sup></p>
13		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 1H), 7,27 – 7,12 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 1H), 4,62 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (d, J = 14,3 Гц, 3H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 2,97 - 2,78 (m, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 3H). LC-МС: 435,20[M+1]<sup>+</sup></p>
14		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 6,87 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14 – 3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,22 – 3,04 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,91 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,47 – 0,28 (m, 4H). LC-МС: 461,20[M+1]<sup>+</sup></p>

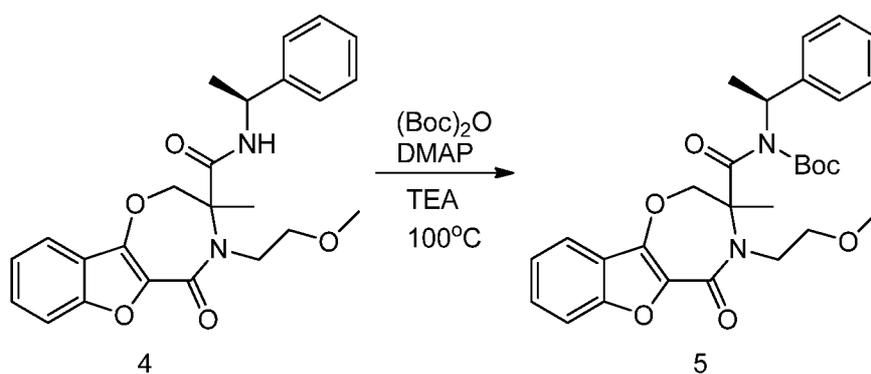
15		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 6,87 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,68 - 6,55 (m, 1H), 5,29 - 5,07 (m, 1H), 4,60 – 4,24 (m, 4H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 – 3,30 (m, 2H), 2,84 – 2,46 (m, 2H), 1,58 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1,51 - 1,41(m, 3H). LC-МС: 461,20[M+1]<sup>+</sup></p>
51		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56 - 6,54 (m, 1H), 4,80 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 – 3,48 (m, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). LC-МС: 447,20[M+1]<sup>+</sup></p>

### Промежуточное соединение ВВ-2



Смесь 3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (220 г, 0,94 моль, 1,0 экв.), 2-метоксиэтиламина (90 г, 1,13 моль, 1,2 экв.) и (*S*)-(1-изоцианоэтил)бензола (160 г, 1,22 моль, 1,3 экв.) в MeOH (1 L) перемешивали при 60°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении.

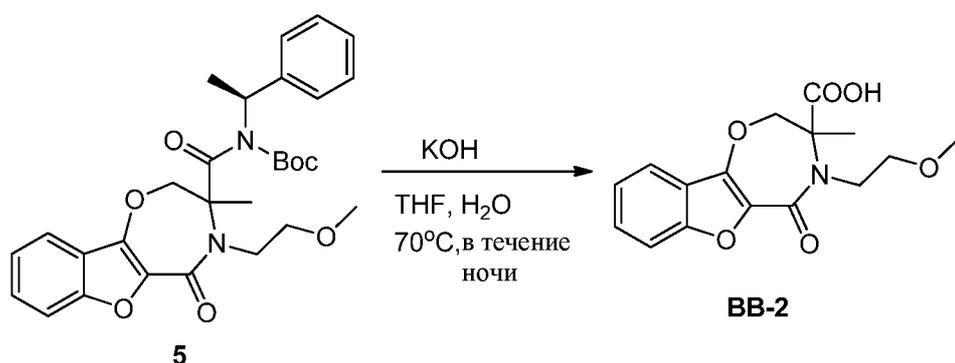
Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex/EtOAc, 100:1 до 50:1), в результате чего получали 4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (240 г, 60%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC-МС: 423,1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC:PE/EA = 1:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 1) = 0,70; R<sub>f</sub> (соединение 4) = 0,40.



Смесь

4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-

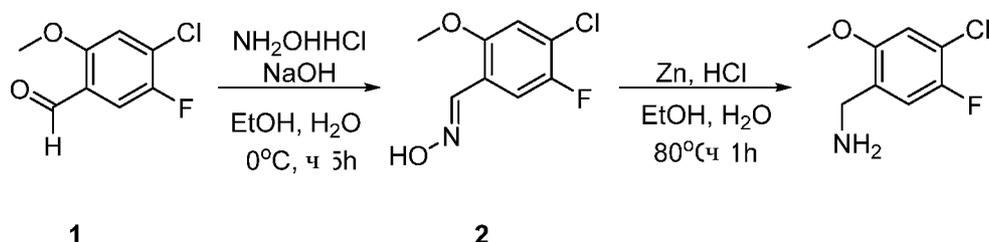
тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (240 г, 0,57 моль, 1,0 экв.), (Boc)<sub>2</sub>O (496 г, 2,28 моль, 4,0 экв.) и DMAP (69 г, 0,57 моль, 1,0 экв.) в TEA (500 мл) перемешивали при 110 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 1:1), в результате чего получали трет-бутил-(4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат (160 г, 54%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC-МС: 523,1 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: PE/EA = 1:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 4) = 0,40; R<sub>f</sub> (соединение 5) = 0,70.



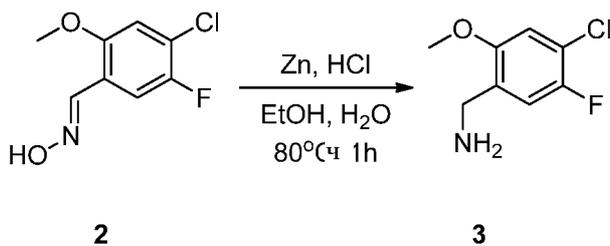
К раствору трет-бутил-(4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (160 г, 0,31 моль, 1,0 экв.) в EtOH (500 мл), ТГФ (250 мл) добавляли раствор KOH (10% масса/масса в H<sub>2</sub>O, 500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, добавляли 6 н. HCl, доводя значение pH до 1-2. Смесь фильтровали и осадок промывали водой (200 мл). Твердое вещество сушили при 25°C при пониженном давлении, в результате чего получали желаемый продукт (76 г, 23%). LC-МС: 320,1[M+1]<sup>+</sup>; 1H ЯМР

(400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,28 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 1H), 4,83 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 14,5, 6,1 Гц, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

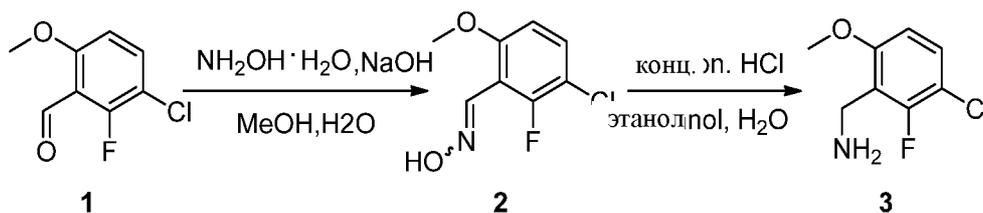
**(4-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)метанамиин**



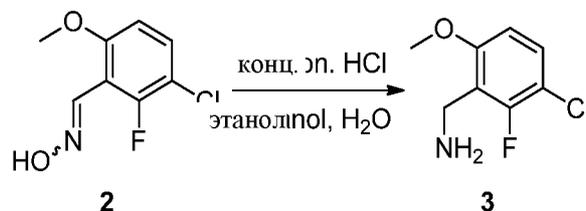
Смесь NaOH (192 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.) и гидроксилamina гидрохлорида (167 мг, 2,4 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в 1 мл воды и 5 мл этанола при 0 °С в течение 5 мин. К указанной выше смеси добавляли 4-хлор-5-фтор-2-метоксибензальдегид (300 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. По окончании реакции (подтверждено TLC) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 10 мл). Органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт (E)-4-хлор-5-фтор-2-метоксибензальдегид оксим (300 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: 204,1[M+H]<sup>+</sup> (V1638-085); TLC: PE/EA = 10:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 1) = 0,70; R<sub>f</sub> (соединение 2) = 0,50.



(E)-4-хлор-5-фтор-2-метоксибензальдегид оксим (300 мг, 1,5 ммоль) растворяли в EtOH (6 мл) и воде (1 мл). Добавляли по каплям концентрированную HCl (2 мл) при 0 °С и смесь перемешивали 10 мин, после чего добавляли порошок Zn (780 мг, 12 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали 1 ч при 80 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (4-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)метанамиин (280 мг, 98%). Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. TLC: PE/EA = 10:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение 2) = 0,50; R<sub>f</sub> (соединение 3) = 0,00; LC-МС: 190,1 [M+H]<sup>+</sup>.

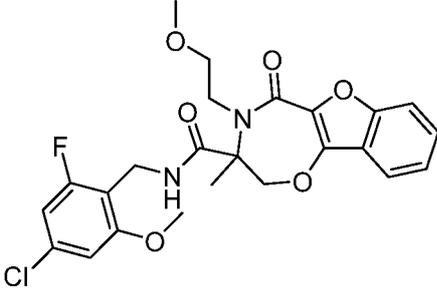
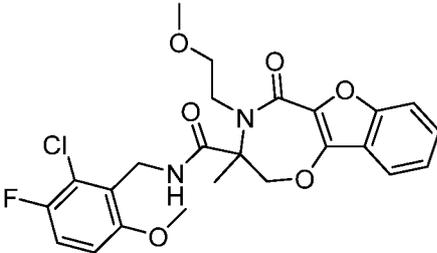
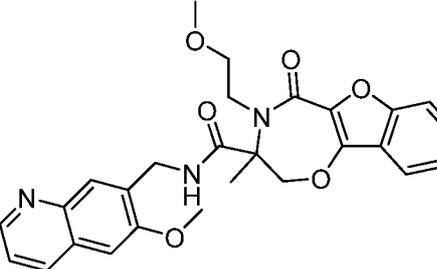
**(3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)метанамин**

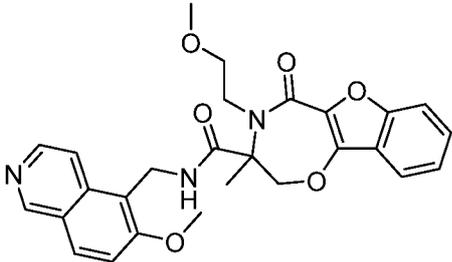
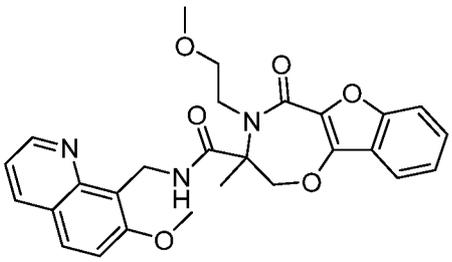
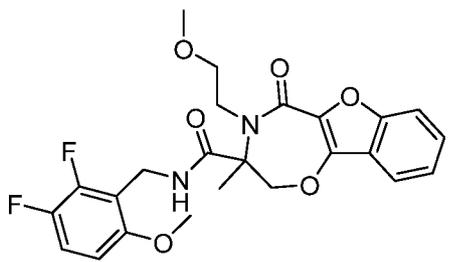
К раствору 3-хлор-2-фтор-6-метоксибензальдегида (2,0 г, 10,61 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли NaOH (1,3 г, 32,50 ммоль, 3,0 экв.) и гидроксилamina гидрохлорид (2,2 г, 31,66 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч., добавляли воду (20 мл) и водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над NaSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенные продукты, которые применяли непосредственно на следующей стадии. LC-МС: 204,1 [M+H]<sup>+</sup>.

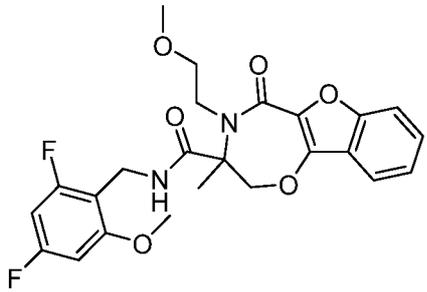
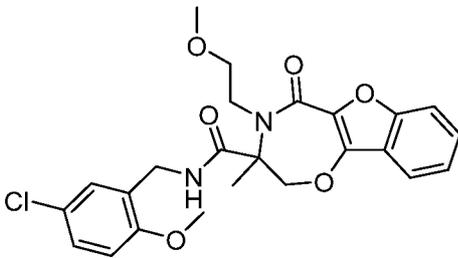
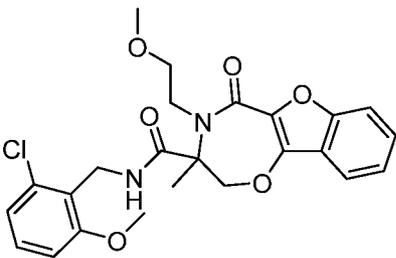


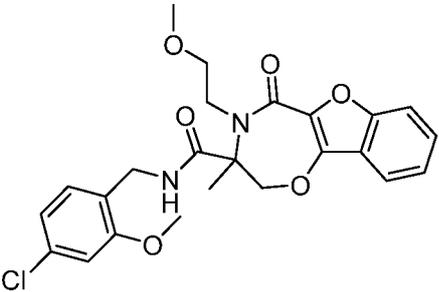
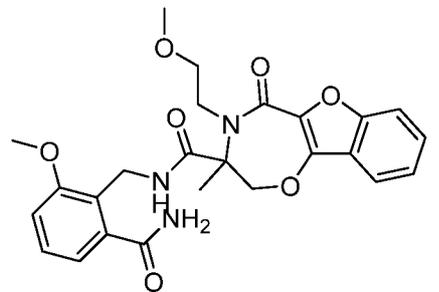
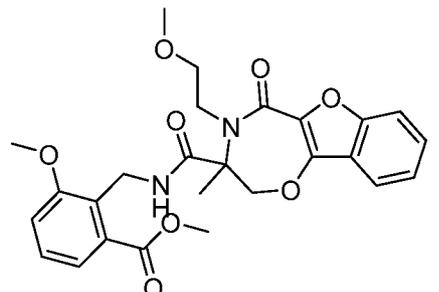
К раствору 3-хлор-2-фтор-6-метоксибензальдегида оксима (200 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли конц. HCl (1 мл) и воде (0,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли порошок Zn (383 мг, 5,89 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали гидрохлоридную соль (3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)метанамина (190 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-МС: 190,1 [M+H]<sup>+</sup>.

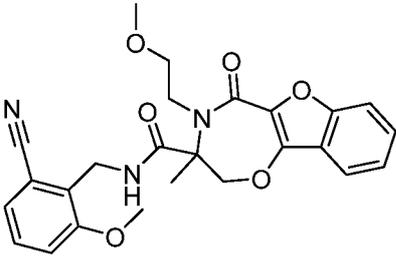
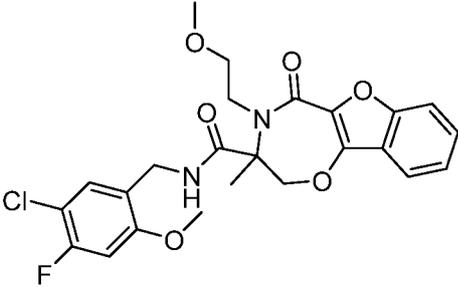
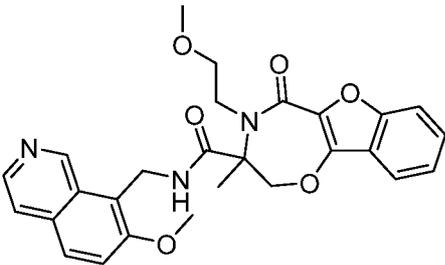
Используя вышеуказанные процедуры и промежуточные продукты, получали следующие соединения:

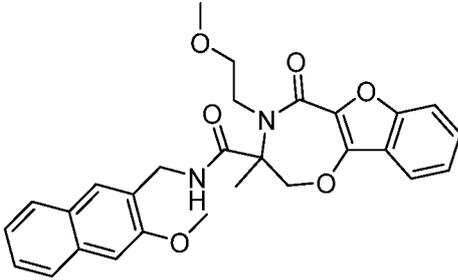
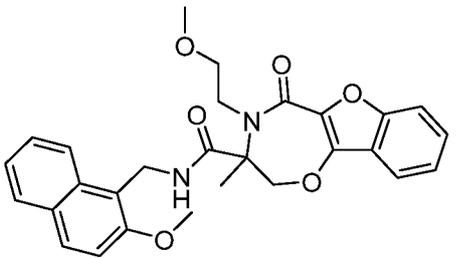
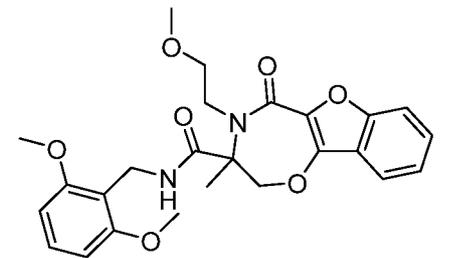
Пример	Структура	Данные анализа
16		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 6,31-6,28 (m, 2H), 4,87 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,66 (dd, J = 14,1, 7,6 Гц, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,07 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 9,8, 5,6, 4,1 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 – 3,48 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 491,1[M+1]<sup>+</sup></p>
17		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,3, 1,7 Гц, 1H), 6,64 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,38 (dd, J = 9,0, 3,8 Гц, 1H), 4,95 – 4,75 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,19 – 4,03 (m, 2H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 491,1[M+1]<sup>+</sup></p>
18		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (dd, J = 4,1, 1,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 4H), 6,87 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,60 (dd, J = 14,4, 7,3 Гц, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 2H), 4,07 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). LC-МС: 490,1[M+1]<sup>+</sup></p>

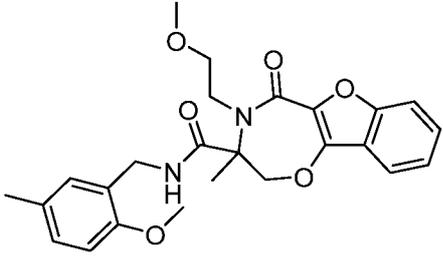
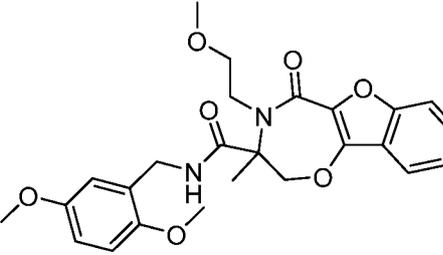
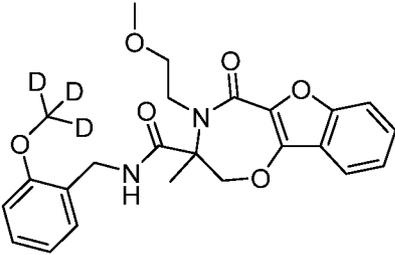
19		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 4,98 (dd, J = 14,1, 7,7 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,47 – 4,25 (m, 2H), 4,02 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 490,2[M+1]<sup>+</sup></p>
20		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 14,3, 7,0 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 4H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 490,1[M+1]<sup>+</sup></p>
21		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 5,9, 2,1 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 18,5, 9,3 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,66 (dd, J = 14,0, 7,2 Гц, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 – 3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 475,1[M+1]<sup>+</sup></p>

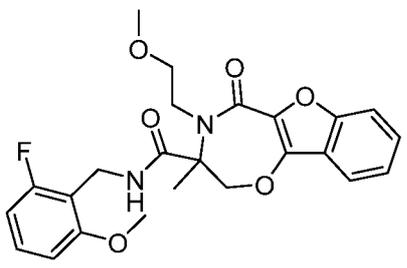
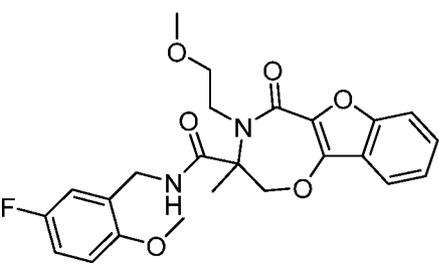
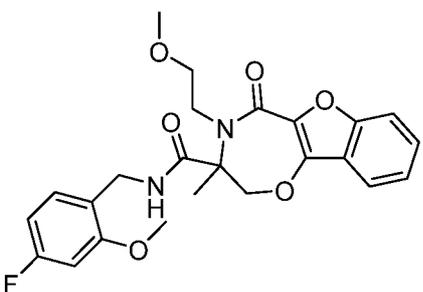
22		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,5 Гц, 1H), 6,12 – 5,97 (m, 2H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,63 (dd, J = 14,1, 7,5 Гц, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 1H), 4,07 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 475,1[M+1]<sup>+</sup></p>
23		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 – 3,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 473,1[M+1]<sup>+</sup></p>
24		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,73 (dd, J = 13,8, 6,6 Гц, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 4,10 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 4H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC-МС: 473,1[M+1]<sup>+</sup></p>

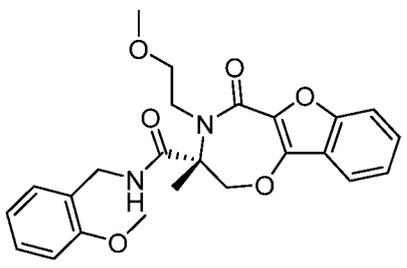
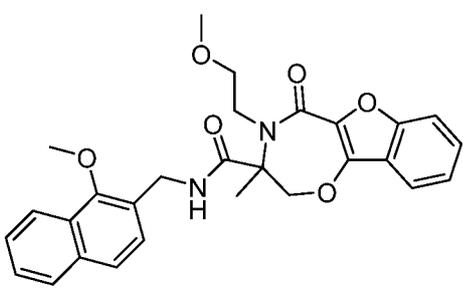
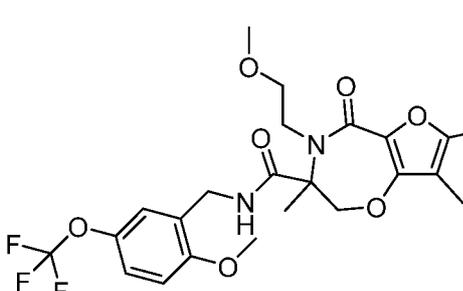
25		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 – 7,36 (m, 4H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 14,3, 4,6 Гц, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 473,1[M+1]<sup>+</sup></p>
26		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,12 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,4 Гц, 1H), 6,80 – 6,69 (m, 2H), 6,52 – 6,42 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 2H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 4H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 482,2[M+1]<sup>+</sup></p>
27		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,99 (dd, J = 13,6, 7,3 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 5H), 3,63 – 3,56 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). LC-МС: 497,2[M+1]<sup>+</sup></p>

28		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,85 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 6,70 – 6,57 (m, 1H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J = 14,1, 7,2 Гц, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 14,0, 4,2 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 464,2[M+1]<sup>+</sup></p>
29		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 2H), 4,06 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 4H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 491,2[M+1]<sup>+</sup></p>
30		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 4H), 7,20 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, J = 14,1, 6,8 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 14,0, 4,5 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,05 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 490,2[M+1]<sup>+</sup></p>

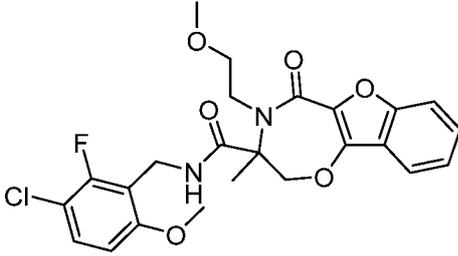
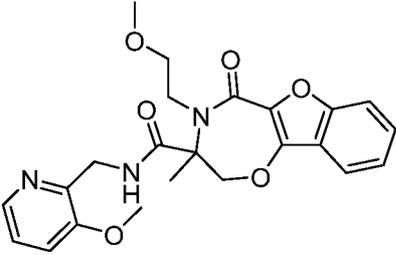
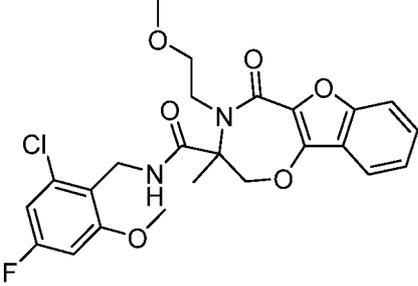
31		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (t, J = 12,0, 6,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (ddd, J = 8,5, 6,2, 2,7 Гц, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 6,87 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,58 (dd, J = 14,3, 7,5 Гц, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 3,38 – 3,11 (m, 3H), 1,79 (s, 3H) LC-МС: 489,2[M+1]<sup>+</sup></p>
32		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,9, 4,6 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,87 (dd, J = 14,0, 6,2 Гц, 2H), 4,67 (dd, J = 14,0, 4,4 Гц, 1H), 4,24 – 4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,57 – 3,37 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LC-МС: 489,2[M+1]<sup>+</sup></p>
33		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,19 (dt, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,59 (dd, J = 13,8, 6,5 Гц, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,67 – 3,50 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LC-МС: 469,2[M+1]<sup>+</sup></p>

34		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,34 (dd, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 4,28 – 3,96 (m, 3H), 3,79-3,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 453,2[M+]<sup>+</sup></p>
35		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,42 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 469,0[M+]<sup>+</sup></p>
36		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41-7,40 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,88 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,46 (t, J = 4 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,46 – 4,18 (m, 2H), 4,11 (t, J = 13,3 Гц, 2H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 442,2[M+]<sup>+</sup></p>

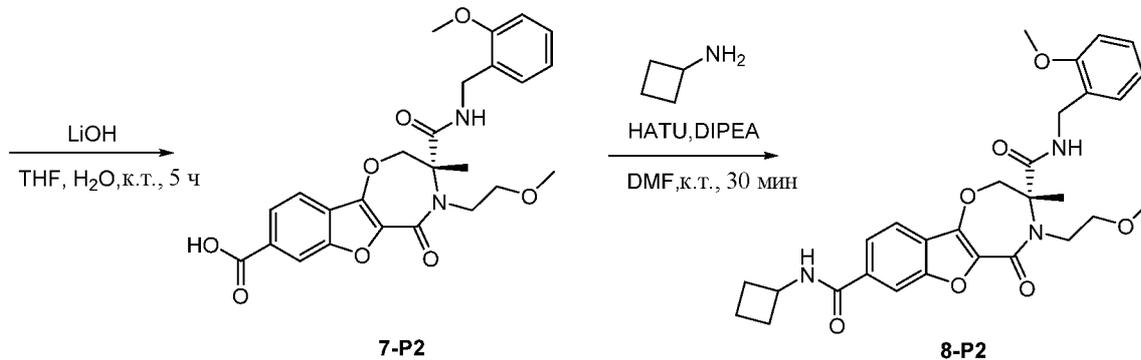
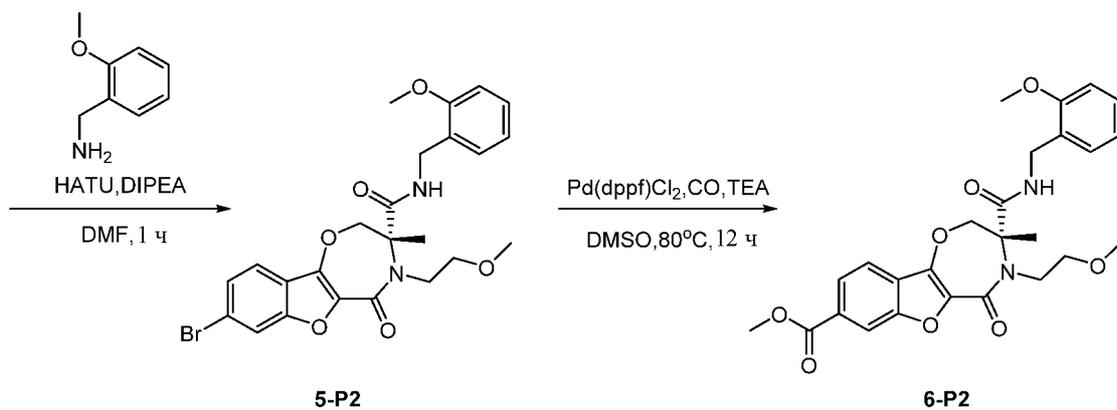
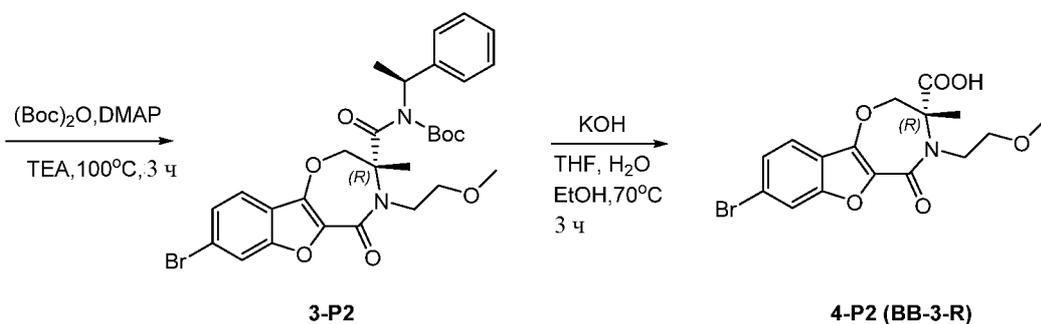
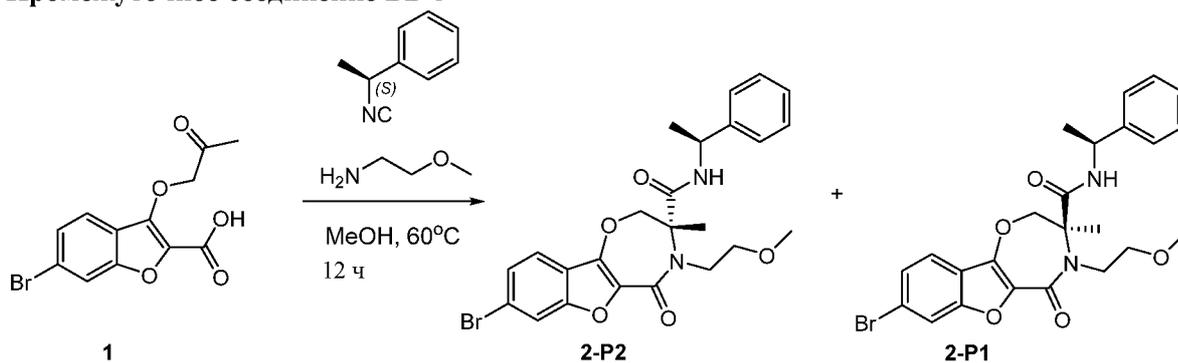
37		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,57 – 6,35 (m, 2H), 4,88 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,18 – 3,94 (m, 2H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 457,2[M+1]<sup>+</sup></p>
38		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,45 – 7,32 (m, 2H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 5,5, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,50 (dt, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 457,2[M+1]<sup>+</sup></p>
39		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,5 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,99 (dd, J = 14,2, 4,5 Гц, 1H), 3,78 (ddd, J = 7,5, 5,8, 3,1 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 457,2[M+1]<sup>+</sup></p>

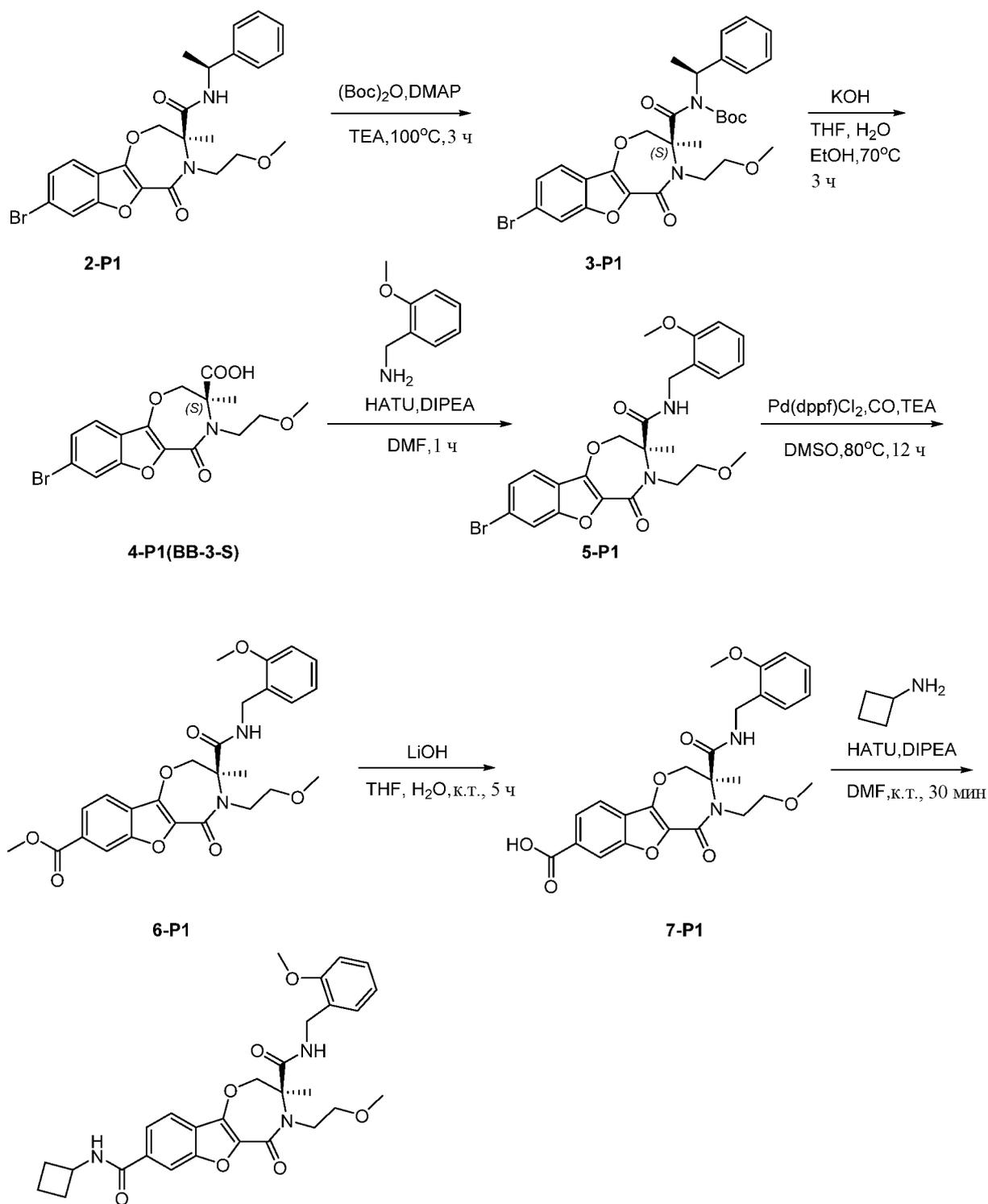
40		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,46 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 14,3, 6,8 Гц, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 438,99[M+1]<sup>+</sup></p>
41		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 – 7,32 (m, 4H), 7,25 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,60 (dd, J = 14,6, 6,3 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 14,6, 5,2 Гц, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,18 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). LC-МС: 489,2[M+1]<sup>+</sup></p>
42		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 2H), 7,18 (ddd, J = 8,0, 5,0, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 14,4, 7,0 Гц, 2H), 4,19 – 3,98 (m, 2H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 523,1[M+1]<sup>+</sup></p>

43		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (ddd, J = 8,0, 4,7, 3,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 4H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 453,0[M+1]<sup>+</sup></p>
44		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,98 – 4,73 (m, 2H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,08 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 507,0[M+1]<sup>+</sup></p>
45		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 14,4, 4,7 Гц, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 – 3,49 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 491,10[M+1]<sup>+</sup></p>

46		<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,53 (d, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 7,20 (ddd, <math>J = 8,0, 6,2, 1,9</math> Гц, 1H), 6,82 (t, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,23 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 4,86 (d, <math>J = 11,8</math> Гц, 1H), 4,68 (dd, <math>J = 14,0, 7,3</math> Гц, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 4,14 – 3,93 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-MS: 491,10[M+1]<sup>+</sup></p>
47		<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,95 (d, <math>J = 4,2</math> Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,09 – 6,94 (m, 2H), 4,83 (d, <math>J = 11,8</math> Гц, 1H), 4,44 (qd, <math>J = 17,1, 4,5</math> Гц, 2H), 4,27 (d, <math>J = 12,1</math> Гц, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 – 3,62 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-MS: 440,10[M+1]<sup>+</sup></p>
48		<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 7,86 (s, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,30 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 6,93 – 6,71 (m, 2H), 4,81 (d, <math>J = 11,3</math> Гц, 1H), 4,40 – 4,17 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,48 (t, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). LC-MS: 491,13[M+1]<sup>+</sup></p>

## Промежуточное соединение ВВ-3



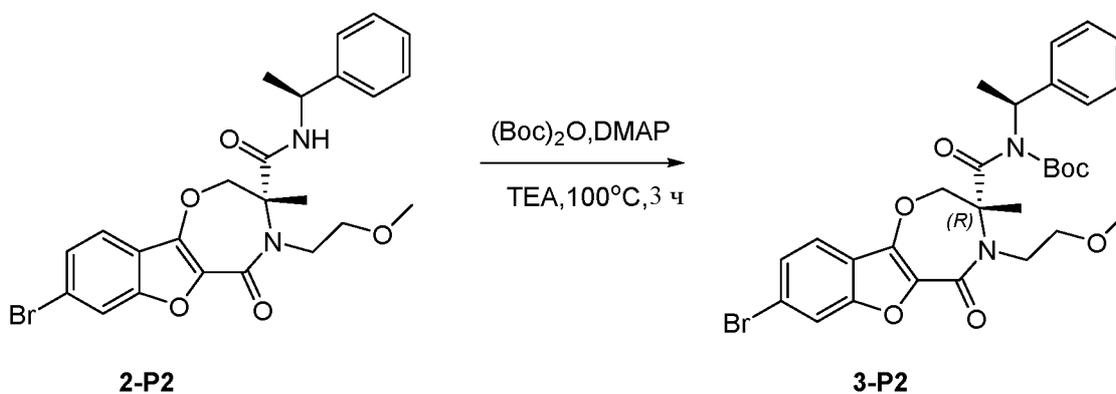


Смесь 6-бром-3-(2-оксопропокс)бензофуран-2-карбоновой кислоты (4 г, 12,8 ммоль, 1,0 экв.), (S)-(1-изоцианоэтил)бензола (2,2 г, 16,6 ммоль, 1,3 экв.), 2-метоксиэтанамина (1,4 г, 19,2 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EA = 1 : 1), в результате чего получали (R)-8-бром-4-(2-

метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (2-P2) (670 мг, 10%), (S)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид(S)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (2-P1) (580 мг, 9%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-МС: 501,1 [M+1]<sup>+</sup>. Хиральное разделение 2-P1, 2-P2 проводили с использованием колонки Chiral OD-H (4,6 мм x 252 мм), 40Pre MeOH FA; скорость потока 1,0 мл/мин, контролируемая при 254 нм.

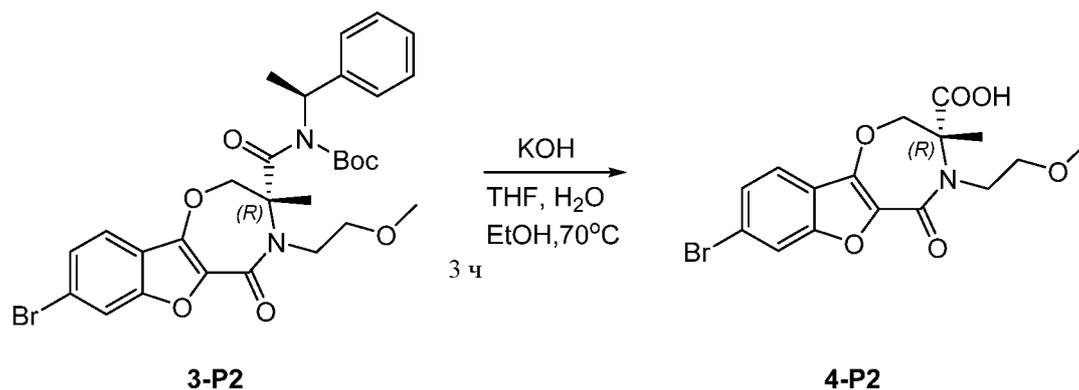
Пик 1 (первый пик) был назван 2-P1 (6,644 мин, 100% ee). LC-МС: 517,1 [M+1]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 5,04 – 4,70 (m, 2H), 4,33 – 4,06 (m, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 1H), 3,62 – 3,34 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

Пик 2 (2-й пик) был назван 2-P2 (7,410 мин, 97% ee).



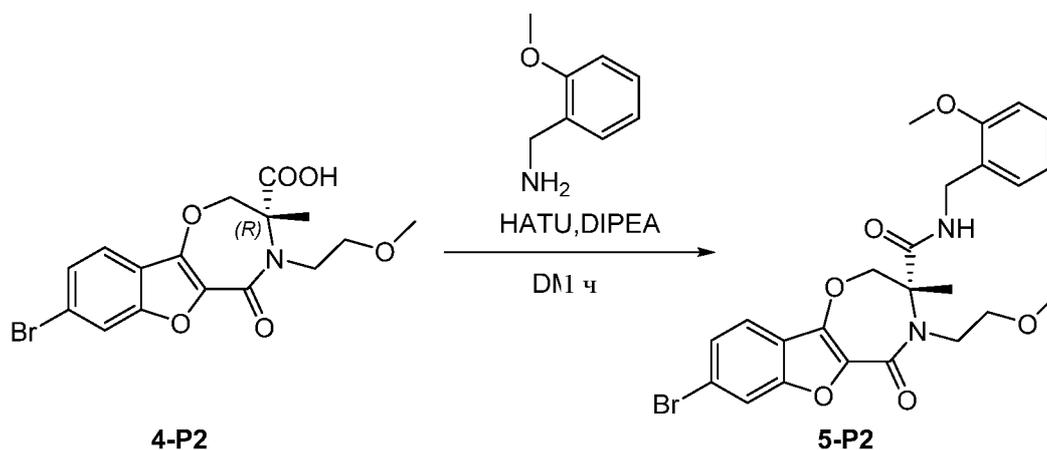
К раствору (R)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (570 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.) в ТЕА (10 мл) добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (1 г, 4,54 ммоль, 4,0 экв.), DMAP (277 мг, 2,27 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EA = 3 : 1), в результате чего получали трет-бутил-((R)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат (600 мг, 87%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-МС: 603,1 [M+1]<sup>+</sup>.

трет-Бутил-((S)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат (3-P1) (284 мг, 80%) получали в виде твердого вещества коричневого цвета аналогичным образом. LC-МС: 603,1 [M+1]<sup>+</sup>.



К раствору трет-бутил-((R)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (600 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), EtOH (10 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли KOH (560 мг, 10,0 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали (R)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновую кислоту (440 мг, 110%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: 398,1 [M+1]<sup>+</sup>.

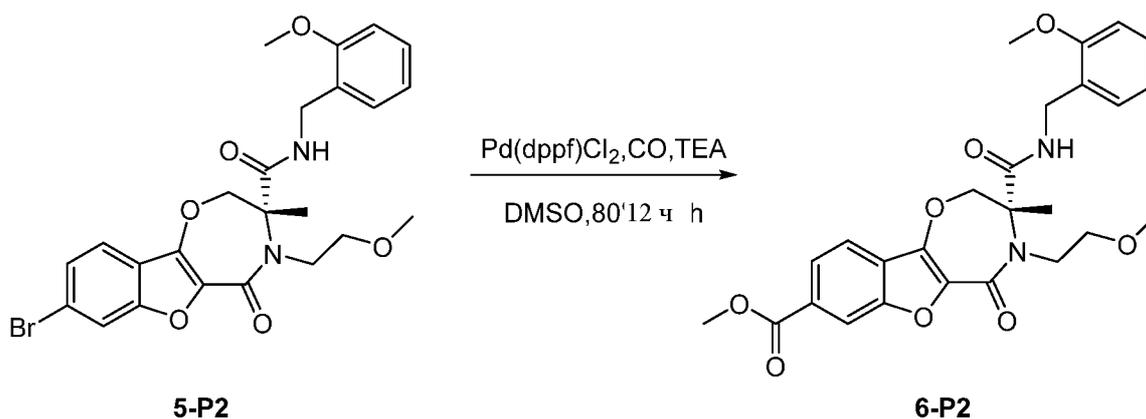
(S)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновую кислоту (243 мг, 129%) получали в виде твердого вещества белого цвета аналогичным образом; LC-МС: 398,1 [M+1]<sup>+</sup>.



К раствору (R)-8-бром-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (440 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (627 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.), (2-метоксифенил)метанамин (226 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (284 мг, 2,20 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию смесь разбавляли водой (30 мл). Водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с

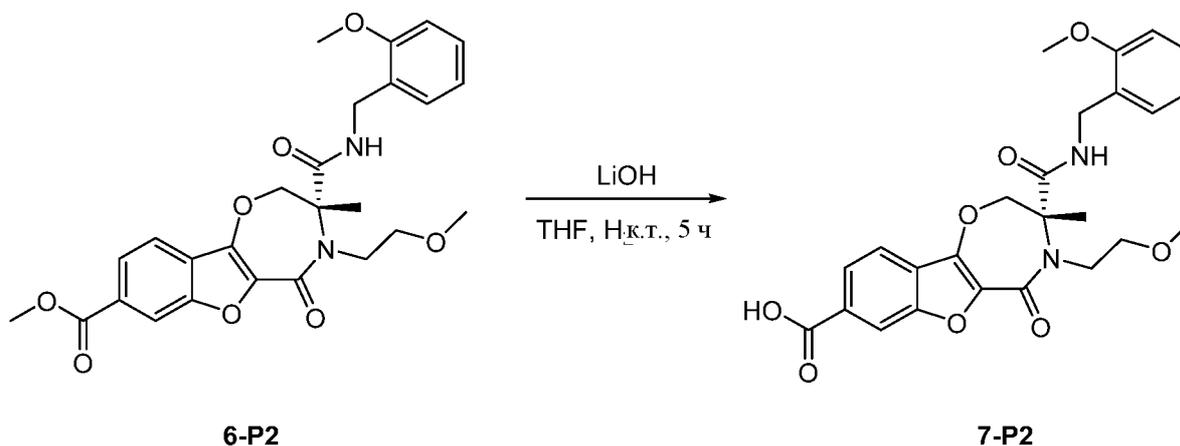
помощью колоночной флэш-хроматографии (ЕА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (570 мг, 100%). LCMS: 517,1 [M+1]<sup>+</sup>.

(S)-8-бром-N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (256 мг, 81%) получали аналогичным образом. LCMS: 517,1 [M+1]<sup>+</sup>.



Смесь, содержащую (R)-8-бром-N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (570 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.), DPPF (61 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.), TEA (559 мг, 5,50 ммоль, 5,0 экв.) в DMSO (10 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере газа CO при 85 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ЕА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (400 мг, 73%). LCMS: 497,1 [M+1]<sup>+</sup>.

(S)-метил-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (130 мг, 52%) получали аналогичным образом. LCMS: 497,1 [M+1]<sup>+</sup>.



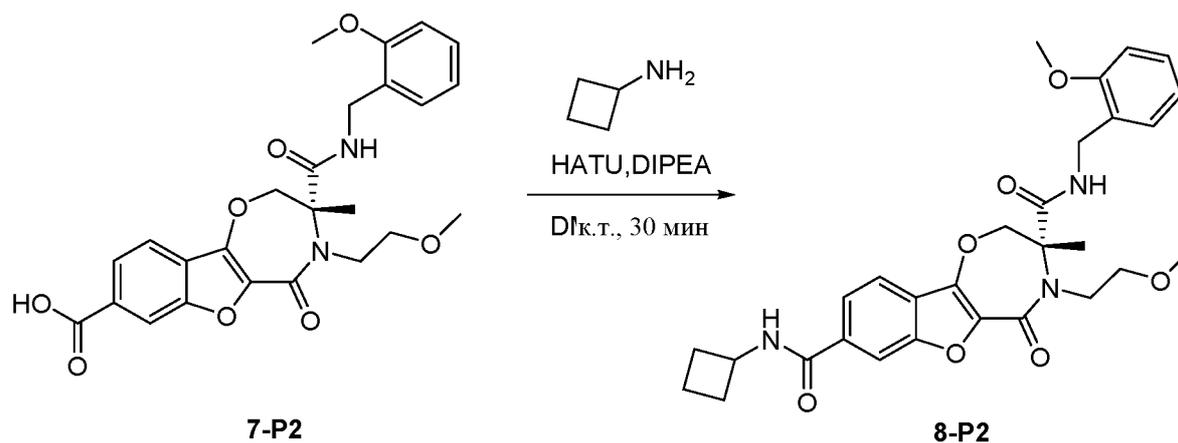
К раствору (R)-метил-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (400 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH (200 мг, 8,30 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом магния, в результате чего получали неочищенный продукт (200 мг, 50%). Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: 483,1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Пример 49

(S)-N8-циклобутил-N3-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3,8-дикарбоксамид (79 мг, 59%). Используя (S)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновую кислотку, получали указанное в заголовке соединение: LC-МС: 536,20[M+1]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,44 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,78 (s, 3H).

#### Пример 50

(R)-N8-циклобутил-N3-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3,8-дикарбоксамид



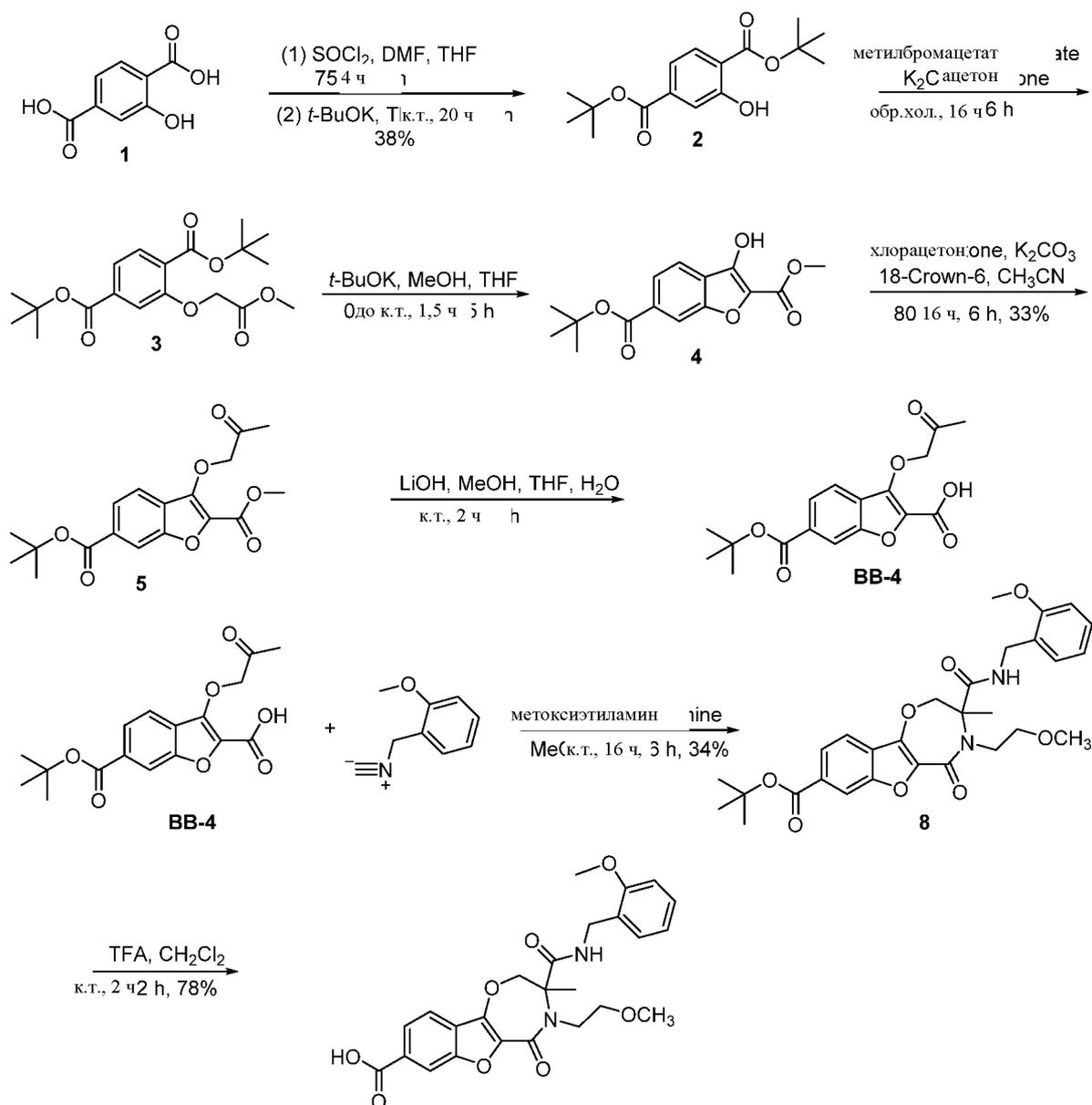
К раствору (R)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновой кислоты (200 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HATU (239,5 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.), циклобутанамин (44,8 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (108,6 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ЕА), в результате чего получали (R)-N8-циклобутил-N3-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3,8-дикарбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (120g, 53%).

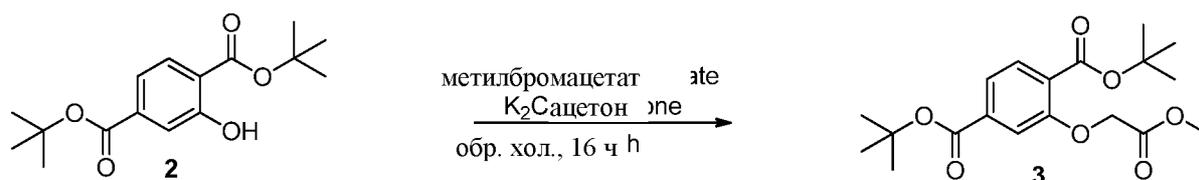
LC-МС: 536,20[M+1]<sup>+</sup>. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,44 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,71 – 4,52 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,18 – 4,01 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,56 – 2,38 (m, 2H), 2,15 – 1,94 (m, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,78 (s, 3H).

#### **Промежуточное соединение ВВ-4**

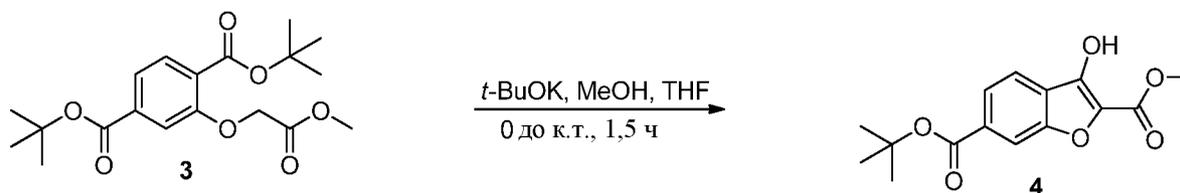
**3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновая кислота**



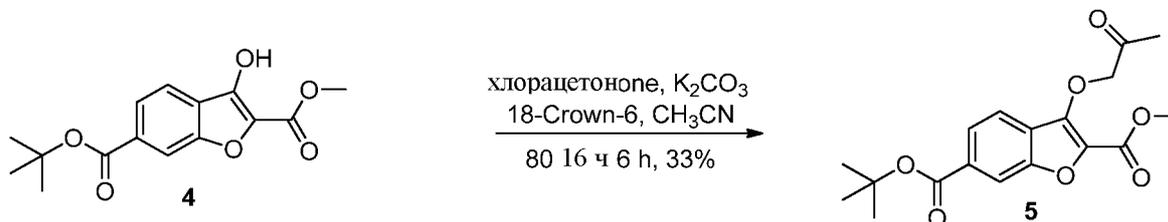
Смесь 2-гидрокситерефталевой кислоты (50 г, 274,6 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{SOCl}_2$  (300 мл) и DMF (1 мл) в ТГФ (500 мл) нагревали при  $75^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (100 мл) и добавляли по каплям к раствору  $t\text{-BuOK}$  (123 г, 1,1 моль, 4,0 экв.) в ТГФ (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc, 100:1 до 50:1), в результате чего получали ди-трет-бутил-2-гидрокситерефталат (30 г, 38%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: PE/EА = 10:1, UV;  $R_f$ (соединение 1) = 0,01;  $R_f$ (соединение 2) = 0,80;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11,00 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Гц, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,57(s, 9H).



К раствору ди-трет-бутил-2-гидрокситерефталата (30 г, 96,6 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26,7 г, 193,3 ммоль, 2,0 экв.) в ацетоне (300 мл) добавляли метилбромацетат (29,5 г, 193,3 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный ди-трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)терефталат (39,9 г) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 10:1, UV;  $R_f$  (соединение 2) = 0,80;  $R_f$  (соединение 3) = 0,30;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,59 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,55 (s, 9H).

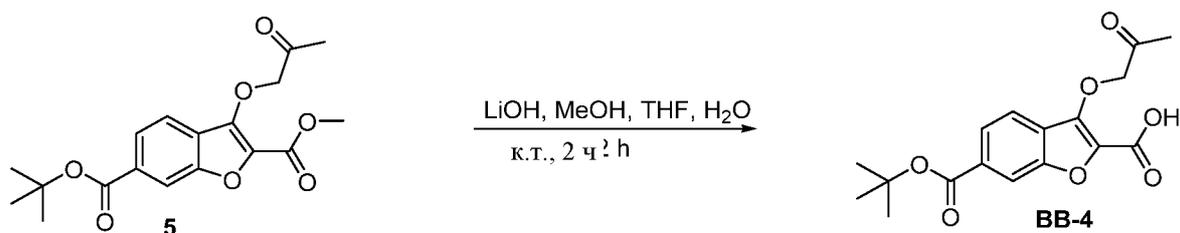


К раствору ди-трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)терефталата (39,9 г, 108,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при 0 °С добавляли по каплям *t*-BuOK (18,3 г, 163,4 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и подвергали экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 6-трет-бутил-2-метил-3-гидроксибензофуран-2,6-дикарбоксилат (27 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,99 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J = 8,3, 1,4$  Гц, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,4, 0,9$  Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

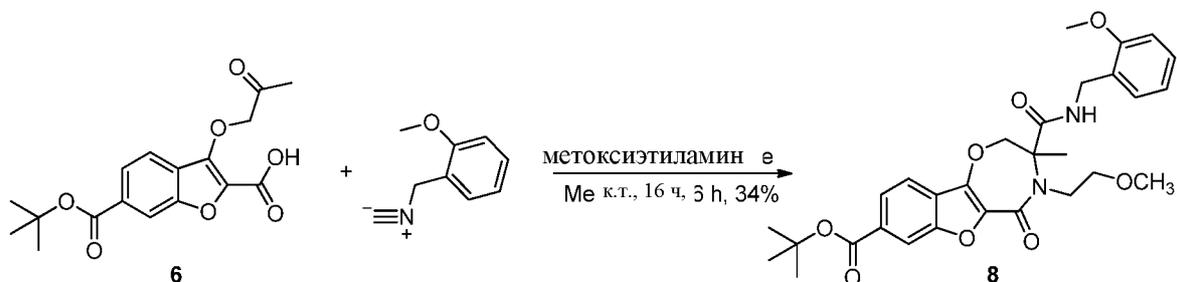


Смесь 6-трет-бутил-2-метил-3-гидроксибензофуран-2,6-дикарбоксилата (27 г, 92,4 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25,5 г, 184,7 ммоль, 2,0 экв.), хлорацетона (12,8 г, 138,6 ммоль, 1,5 экв.) и 18-Crown-6 (2,4 г, 9,2 ммоль, 0,1 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 мл) нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок разбавляли EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc = 10:1 до 3:1), в результате чего получали 6-трет-бутил-2-метил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2,6-дикарбоксилат (5,3 г, 33%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: DCM/MeOH = 20:1, UV;  $R_f$  (соединение 4) = 0,55;  $R_f$  (соединение 5) = 0,65; LC-МС: 349,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,91 (dt,  $J = 8,3, 1,0$  Гц, 1H), 7,74 (dt,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 3H), 1,65 – 1,55 (m, 9H).

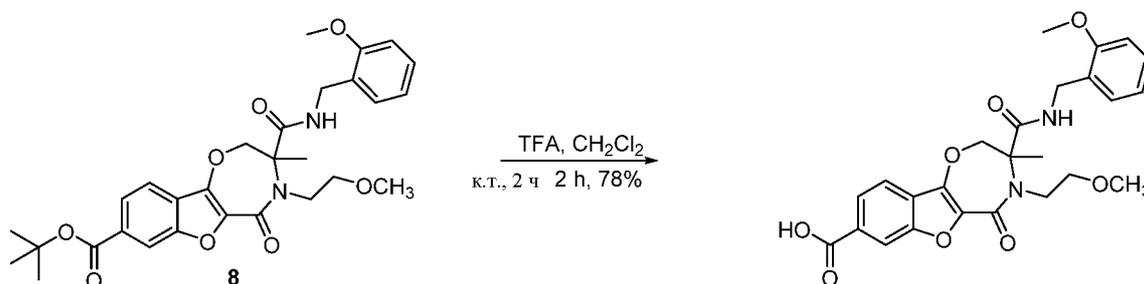


К раствору 6-трет-бутил-2-метил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2,6-дикарбоксилата (18,8 г, 53,96 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) и MeOH (100 мл) добавляли раствор LiOH (5% масса/масса в  $H_2O$ , 50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2-3 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенную 6-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновую кислоту (12 г) в виде твердого вещества желтого цвета, которую непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: 335,05  $[M+H]^+$ .



Смесь 6-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (12,0 г, 35,9 ммоль, 1,0 экв.), 2-метоксиэтиламина (2,7 г, 35,9 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метоксибензила изоцианида (5,81 г, 39,5 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт was перекристаллизовывали из MeOH в трет-бутил-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофурано[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (6,5 г, 34%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: 539,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,99 (q,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,79 (dt,  $J = 8,3, 1,2$  Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 6,55 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,86 (d,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,32 (dt,  $J = 23,5, 11,7$  Гц, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 4H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,61 (s, 9H).

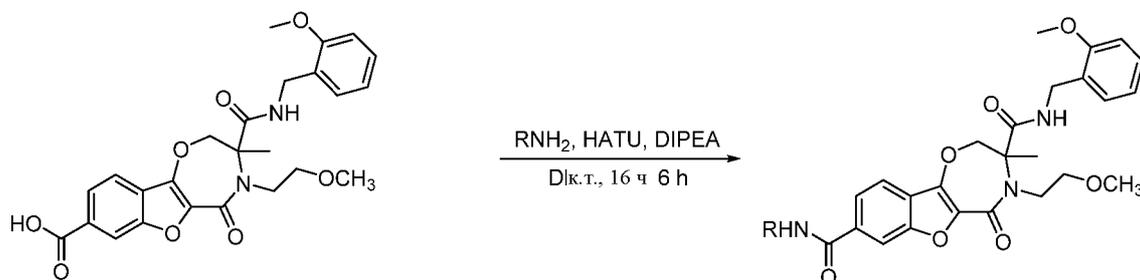
**3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновая кислота**



Смесь трет-бутил-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (4,0 г, 7,43 ммоль, 1,0 экв.) и ТФУ (40 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали  $\text{MeOH}$ , в результате чего получали соединение

3-((2-метоксибензил)карбамоил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновую кислоту (2,8 г, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: 483,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,27 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,04 (t,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,71 (brs, 1H), 6,32 (brs, 1H), 4,93 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,36 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,14 (d,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,95 - 3,60 (m, 5H), 3,50 (brs, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). Два изомера получали с помощью хиральной HPLC. Хиральная колонка IC-H (0,46 см ID x 15 см), гептан:этанол (60:40); скорость потока при 0,5 мл/мин, контролируемая при 254 нм. Пик 1: (2,72 мин, 100% ee). LC-МС: 483,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,32 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,74 (d,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 7,04 (t,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,73 (brs, 1H), 6,35 (brs, 1H), 4,96 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,38 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,95 - 3,60 (m, 5H), 3,50 (brs, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). Пик 2 (3,29 мин, 99,2% ee).

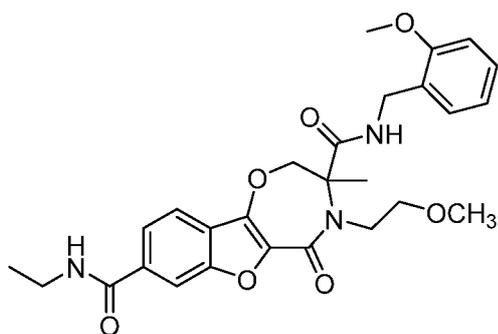
**Общая процедура получения амида**



К раствору карбоновой кислоты (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (118 мг, 0,31 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли амин  $\text{RNH}_2$  и DIPEA (54 мг, 0,41 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и подвергали

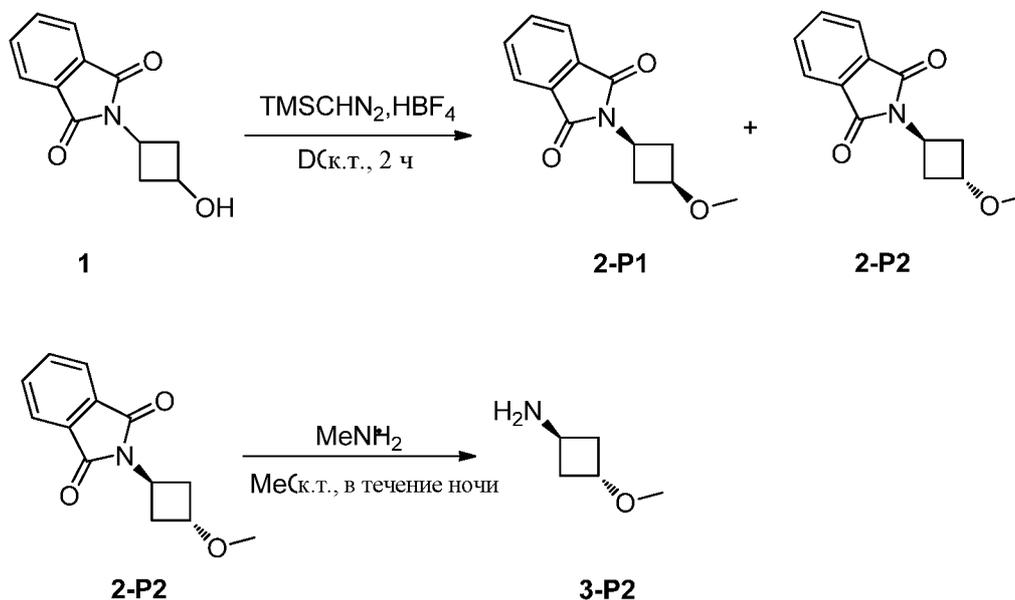
экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали каждый конечный продукт после лиофилизации.

### Пример 51



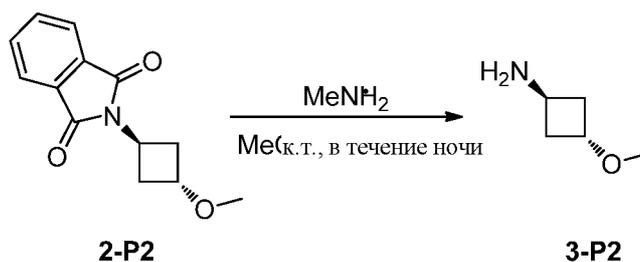
LC-МС: 510,45 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 19,0 Гц, 3H), 6,85 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,94 – 4,80 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

### (1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутанамин гидрохлорид



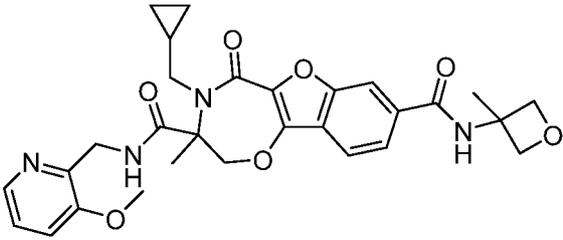
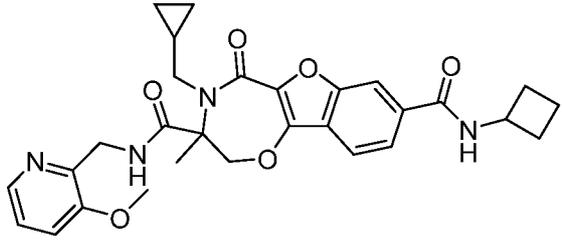
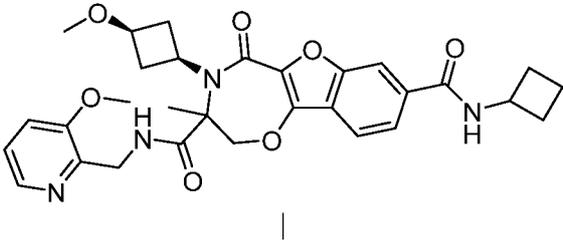
К смеси 2-(3-гидроксициклобутил)изоиндолин-1,3-диона (5,3 г, 24,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли HBF<sub>4</sub> (2,4 мл, 48% в воде, 24,4 ммоль, 1,0 экв.), TMSCHN<sub>2</sub> (2 М в гексане, 24,4 мл, 48,8 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным

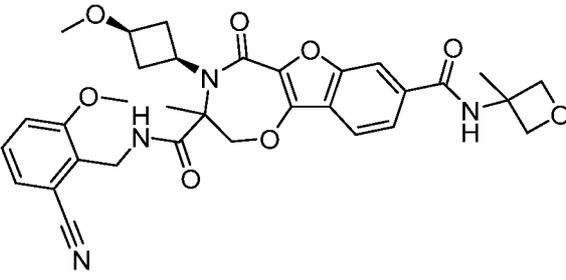
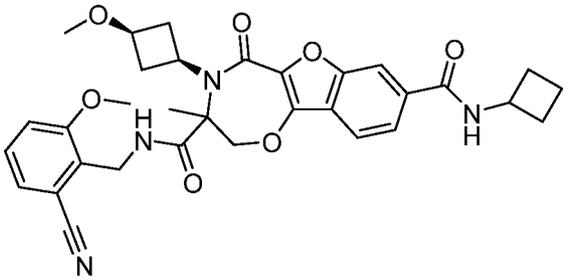
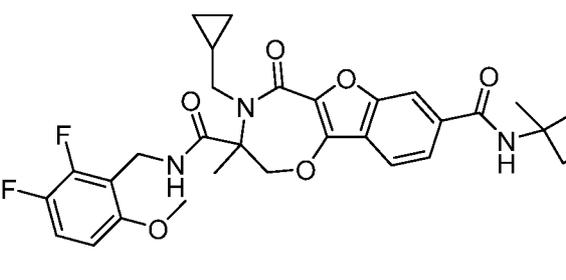
$\text{Na}_2\text{SO}_4$  и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{PE} : \text{EA} = 9 : 1$ ), в результате чего получали 2-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)изоиндолин-1,3-дион (2-P1) (300 мг, 5%) в виде твердого вещества белого цвета и 2-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)изоиндолин-1,3-дион (2-P2) (1,8 г, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS of 2-P1: 232,1  $[\text{M}+1]^+$ ; 1H ЯМР of 2-P1 (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,78 – 7,61 (m, 2H), 5,11 – 4,93 (m, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 2H). LC-MS of 2-P2: 232,1  $[\text{M}+1]^+$ ; 1H ЯМР of 2-P2 (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 2H).

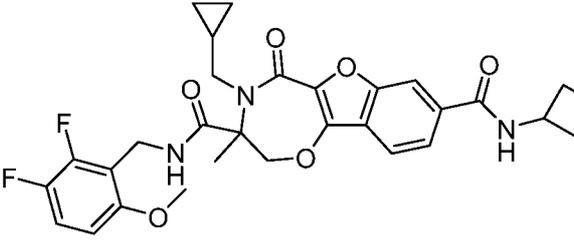
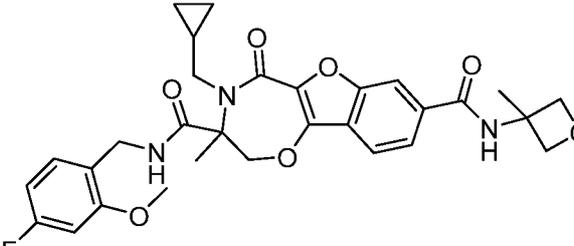
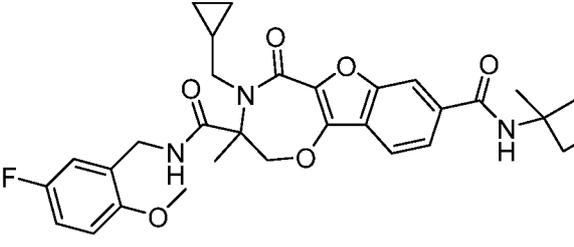


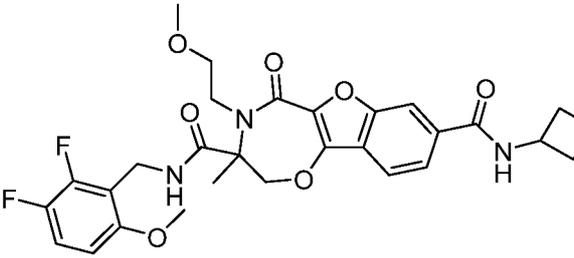
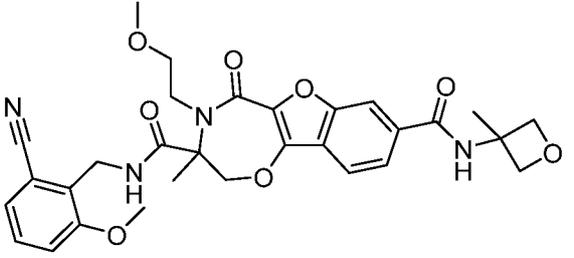
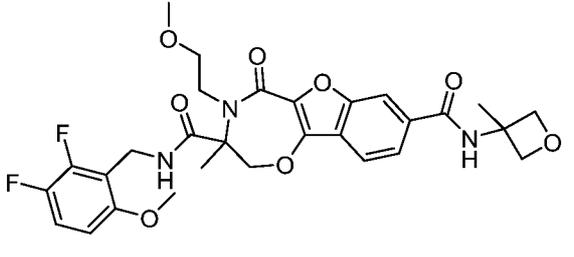
К раствору 2-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)изоиндолин-1,3-диона (2-P2) (280 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{MeOH}$  (3 мл) добавляли  $\text{MeNH}_2$  (33% в  $\text{EtOH}$ , 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимый материал отфильтровывали, а маточный раствор концентрировали до небольшого объема и снова фильтровали. Оставшийся летучий материал отгоняли, а остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{DCM} : \text{MeOH} = 10 : 1$ ) с последующим подкислением до pH 3-4 с помощью  $\text{HCl}$  в  $\text{EA}$  (8%). После концентрирования при пониженном давлении получали 110 мг (66%) (1r,3r)-3-метоксициклобутанамина гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,36 (s, 3H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,73 – 3,61 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (s, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 2H).

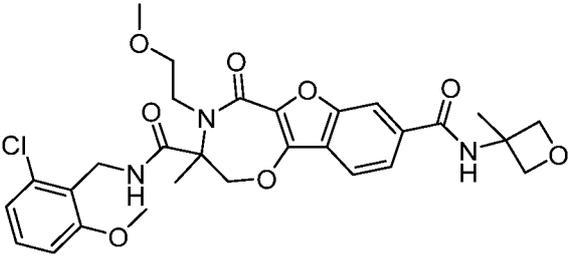
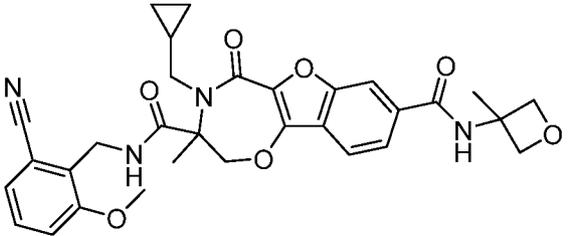
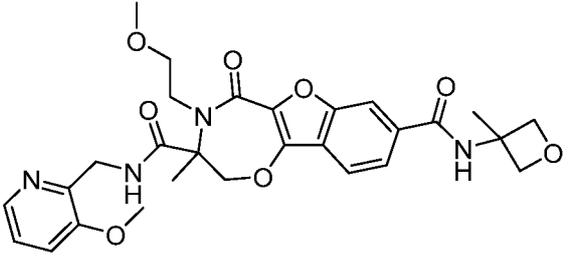
Используя вышеуказанные процедуры и промежуточные продукты, получали следующие соединения:

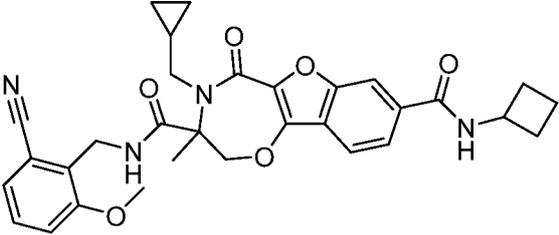
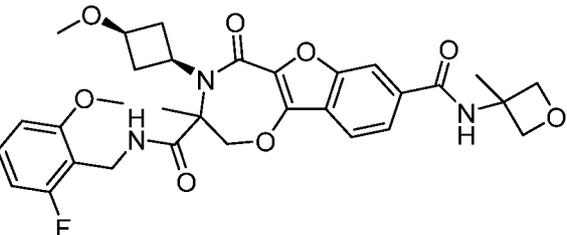
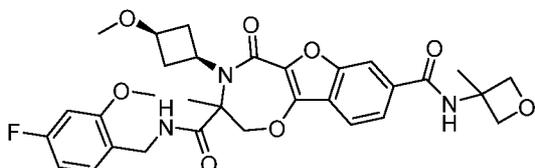
Пример	Структура	Данные анализа
52		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,89 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 4,59 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,83 – 3,55 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,21 – 1,10 (m, 1H), 0,62 – 0,41 (m, 4H). LC-МС: 549,2[M+1]<sup>+</sup></p>
53		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,60 (dd, J = 16,1, 8,2 Гц, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 2H), 4,24 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,80 – 3,59 (m, 5H), 2,52 – 2,39 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,84 – 1,80 (m, 2H), 1,21 – 1,08 (m, 1H), 0,60 – 0,43 (m, 4H). LC-МС: 533,2[M+1]<sup>+</sup></p>
54		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 6,32 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 3H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,03 – 2,83 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,83 – 1,76 (m, 2H), 1,67 (s, 3H). LC-МС: 563,2[M+1]<sup>+</sup></p>

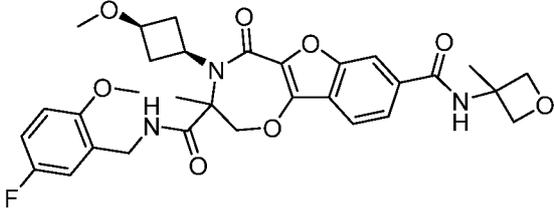
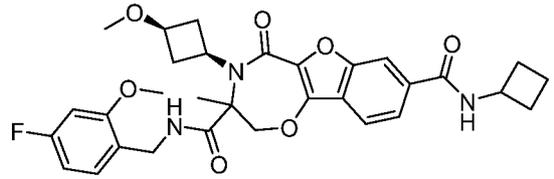
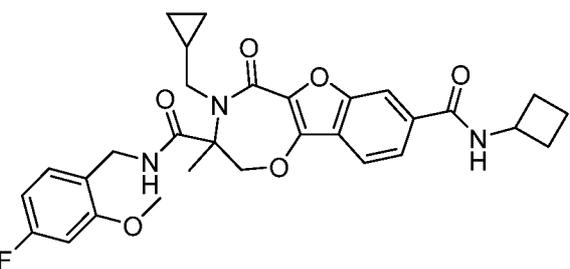
55		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 4,73 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,87 – 2,67 (m, 2H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). LC-МС: 603,2[M+1]<sup>+</sup></p>
56		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 4,58 – 4,31 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,86 – 2,68 (m, 2H), 2,38 – 2,18 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). LC-МС: 587,2[M+1]<sup>+</sup></p>
57		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,19 – 7,93 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,25 – 7,06 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,69 (m, 3H), 4,44 – 4,19 (m, 5H), 3,80 – 3,62 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 1,76 – 1,51 (m, 6H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,48 – 0,38 (m, 2H), 0,34 – 0,17 (m, 2H). LC-МС: 584,2[M+1]<sup>+</sup></p>

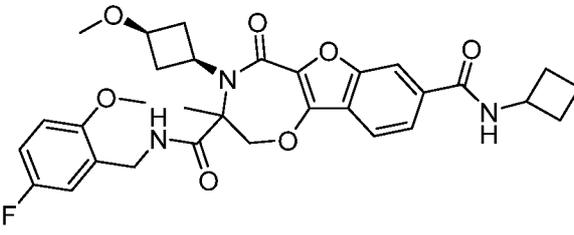
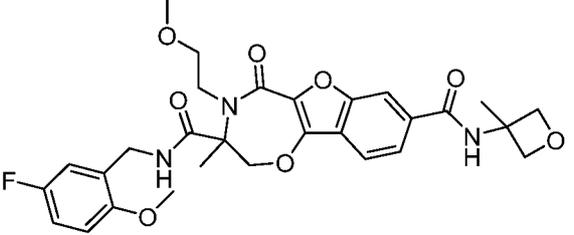
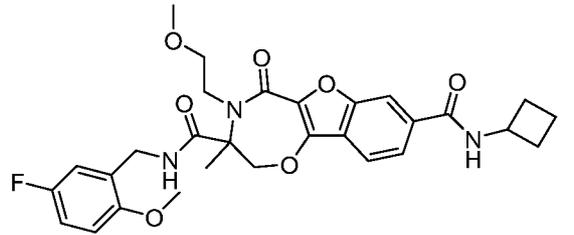
58		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 7,3, 4,1 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 18,6, 9,2 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,76 – 4,57 (m, 2H), 4,05 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 14,9, 5,5 Гц, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 5H), 1,13 – 1,00 (m, 1H), 0,69 – 0,58 (m, 2H), 0,54 – 0,43 (m, 2H). LC-МС: 568,2[M+1]<sup>+</sup></p>
59		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 7,52 (dt, J = 15,6, 4,7 Гц, 2H), 7,06 (dd, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,23 (dd, J = 11,0, 2,3 Гц, 1H), 6,08 – 5,93 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 6,1, 2,2 Гц, 3H), 4,61 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 4,39 (dd, J = 14,0, 8,4 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 14,0, 3,9 Гц, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 15,0, 5,5 Гц, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,16 – 0,99 (m, 1H), 0,77 – 0,43 (m, 4H). LC-МС: 566,2[M+1]<sup>+</sup></p>
60		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,67 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 6,47-6,45 (m, 2H), 4,92 (dd, J = 6,7, 2,9 Гц, 3H), 4,62 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,35 (dd, J = 14,3, 7,6 Гц, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 14,9, 5,6 Гц, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,64 – 0,47 (m, 4H). LC-МС: 566,2[M+1]<sup>+</sup></p>

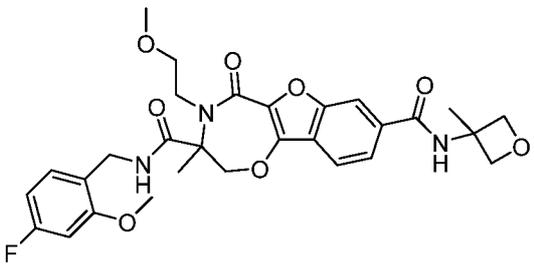
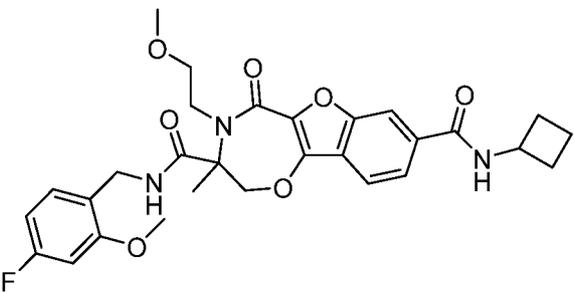
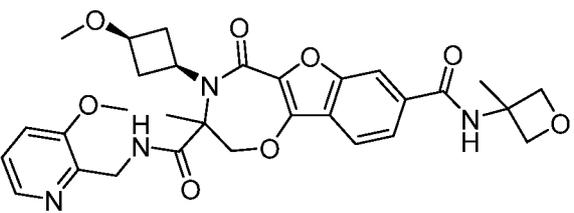
61		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 6,69 - 6,46 (m, 1H), 6,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 1H), 4,08 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,64 - 2,37 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 9,6, 5,2 Гц, 2H), 1,79 (d, J = 6,5 Гц, 3H). LC-МС: 572,2[M+1]<sup>+</sup></p>
62		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,50 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 - 6,80 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 3H), 4,74 (dd, J = 14,1, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 6,4, 1,7 Гц, 2H), 4,32 - 4,31 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 14,1, 3,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 577,2[M+1]<sup>+</sup></p>
63		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 2H), 6,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 3H), 4,69 - 4,58 (m, 3H), 4,34 - 4,31 (m, 1H), 4,10 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 588,2[M+1]<sup>+</sup></p>

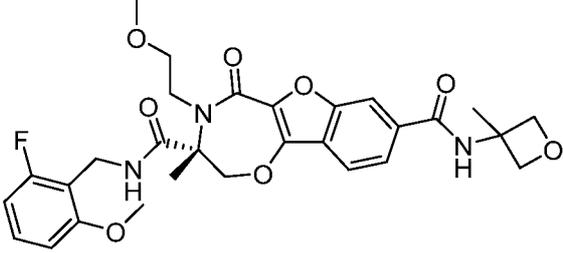
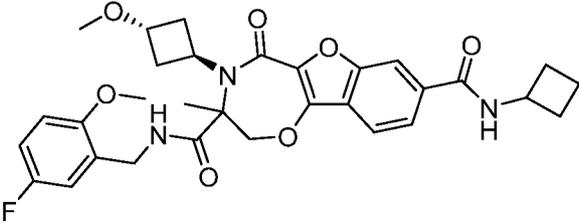
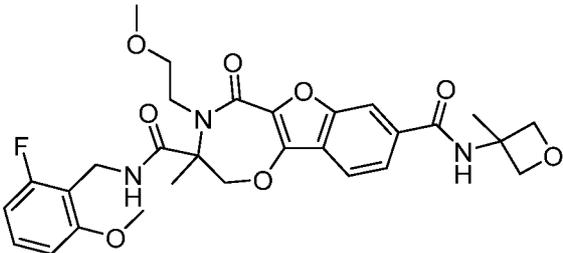
64		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,92 - 4,87 (m, 3H), 4,70 (dd, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,33 - 4,04 (m, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 586,2[M+1]<sup>+</sup></p>
65		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (s, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,94 - 4,91 (m, 3H), 4,79 (dd, J = 14,2, 7,6 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 6,4, 1,6 Гц, 2H), 4,17 (dd, J = 14,1, 4,1 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 15,0, 5,6 Гц, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,10 - 1,07 (m, 1H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,52 - 0,49 (m, 2H). LC-МС: 573,2[M+1]<sup>+</sup></p>
66		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 - 7,85 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 3H), 4,59 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,48 - 4,20 (m, 3H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 553,2[M+1]<sup>+</sup></p>

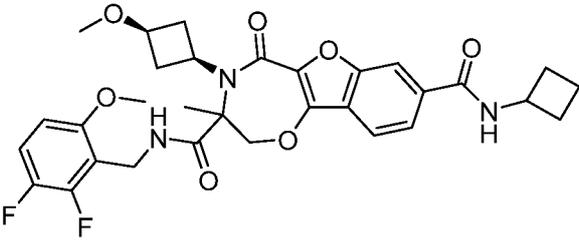
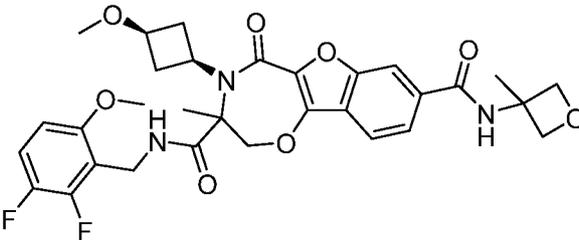
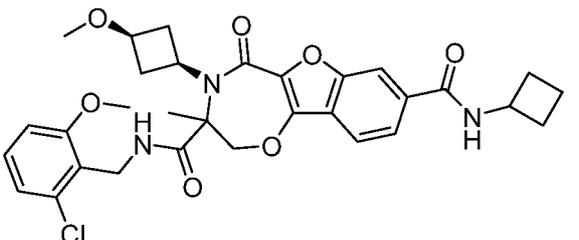
67		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,82 (dd, J = 14,1, 7,9 Гц, 1H), 4,63 (dd, J = 16,1, 8,0 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 14,1, 4,3 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 14,8, 5,5 Гц, 1H), 2,52 – 2,45 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,13 – 1,09 (m, 1H), 0,74 – 0,59 (m, 2H), 0,54 – 0,50 (m, 2H). LC-MC: 557,2[M+1]<sup>+</sup></p>
68		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 15,3, 8,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,55 – 3,41 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MC: 596,20[M+1]<sup>+</sup></p>
69		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,74 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,62 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,34-4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57 – 3,41 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,93 – 2,62 (m, 2H), 2,39-2,14 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). LC-MC: 596,20[M+1]<sup>+</sup></p>

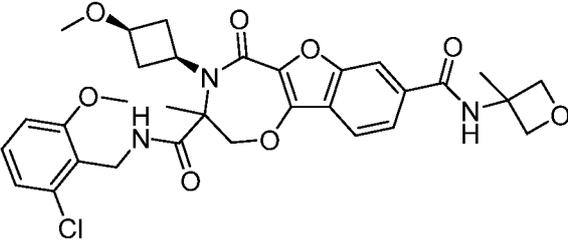
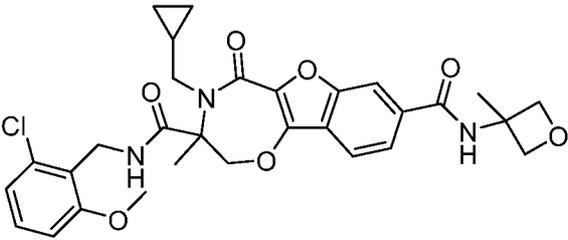
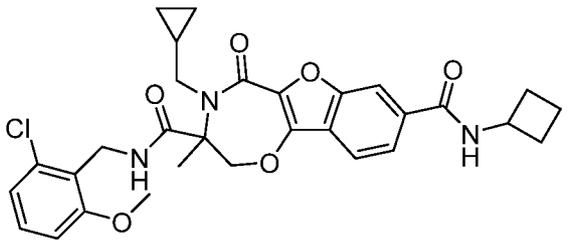
70		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 – 7,71 (m, 2H), 7,17 – 6,81 (m, 3H), 4,74 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,64 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,41 (m, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,92 – 2,66 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). LC-MC: 596,20[M+1]<sup>+</sup></p>
71		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,55-8,45 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25-7,10 (m, 1H), 6,89 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H), 4,61 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 2H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 14,0, 7,1 Гц, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,87-2,65 (m, 2H), 2,38 – 2,17 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,78 – 1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). LC-MC: 580,20[M+1]<sup>+</sup></p>
72		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,96 – 6,66 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,58-4,30 (m, 2H), 4,21-4,00 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,23 – 2,98 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,18 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,52 (m, 5H), 1,15-0,93 (m, 1H), 0,52 – 0,38 (m, 2H), 0,37-0,15 (m, 2H). LC-MC: 550,20[M+1]<sup>+</sup></p>

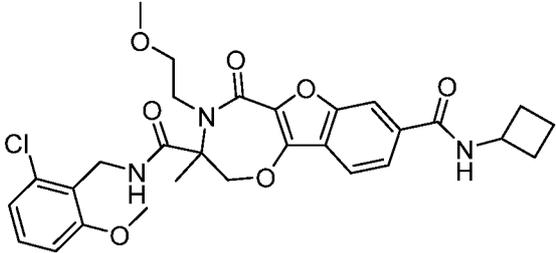
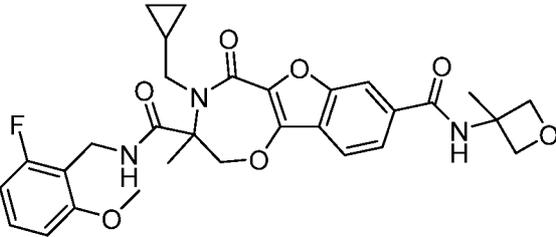
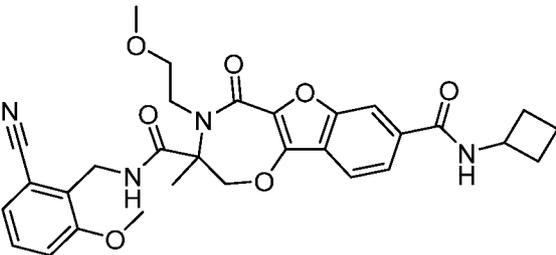
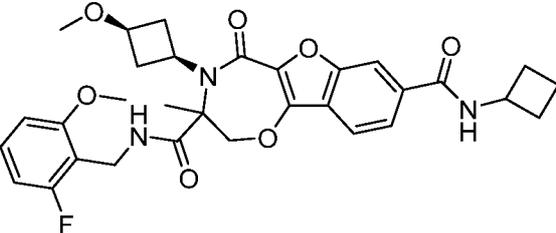
73		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ        8,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,15 – 6,90 (m, 3H), 4,64 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 15,4, 5,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 15,2, 5,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55–3,44 (m, 1H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,90–2,65 (m, 2H), 2,43 – 2,17 (m, 5H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,78 – 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). LC-MS: 580,20[M+1]<sup>+</sup></p>
74		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ        7,79 (s, 1H), 7,62–7,54 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,66 – 6,43 (m, 4H), 4,97–4,82 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,32 (dd, J = 14,4, 7,3 Гц, 2H), 4,17 – 3,97 (m, 2H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). LC-MS: 570,20[M+1]<sup>+</sup></p>
75		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ        7,82 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,52 – 6,42 (m, 2H), 6,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,74 – 4,55 (m, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 4,18 – 3,94 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 – 3,52 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,79 (s, 3H). LC-MS: 554,20[M+1]<sup>+</sup></p>

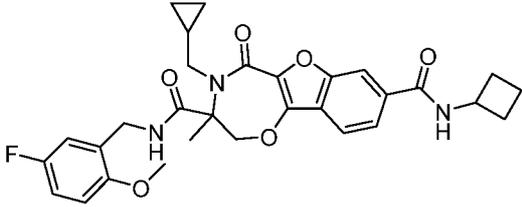
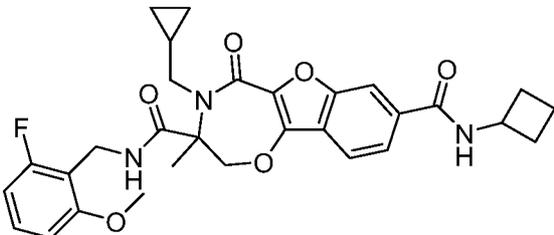
76		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 5,99 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,95-4,90 (m, 2H), 4,61 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 5H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-MC: 570,20[M+1]<sup>+</sup></p>
77		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 3H), 6,81 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,26 (dd, J = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 6,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,69 – 4,54 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 14,1, 7,8 Гц, 2H), 4,07 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 13,8, 3,9 Гц, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 4H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 2,56 – 2,39 (m, 2H), 2,15 – 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,79 (s, 3H). LC-MC: 554,20[M+1]<sup>+</sup></p>
78		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,60 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,51 – 4,32 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,90 - 2,72 (m, 2H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MC: 579,20[M+1]<sup>+</sup></p>

79		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,35 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,34 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,96 – 4,83 (m, 3H), 4,65 – 4,52 (m, 3H), 4,36 – 4,19 (m, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-MC: 570,20[M+1]<sup>+</sup></p>
80		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,75 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,59 – 8,41 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 – 6,87 (m, 3H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,27 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (d, J = 30,2 Гц, 3H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 3H). LC-MC: 580,20[M+1]<sup>+</sup></p>
81		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,09 – 7,93 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 – 7,08 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,67 – 6,51 (m, 1H), 4,82 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,36 – 4,11 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). LC-MC: 570,20[M+1]<sup>+</sup></p>

82		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (q, J = 9,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,49 – 4,23 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 4H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,40 (s, 3H). LC-MC: 298,20[M+1]<sup>+</sup></p>
83		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 19,0, 9,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,10 (s, J = 7,6 Гц, 3H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,34 – 2,15 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). LC-MC: 614,20[M+1]<sup>+</sup></p>
84		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 10,4, 8,4 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 3H), 4,33 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,39 – 2,19 (m, 4H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,41 (s, 3H). LC-MC: 597,2[M+1]<sup>+</sup></p>

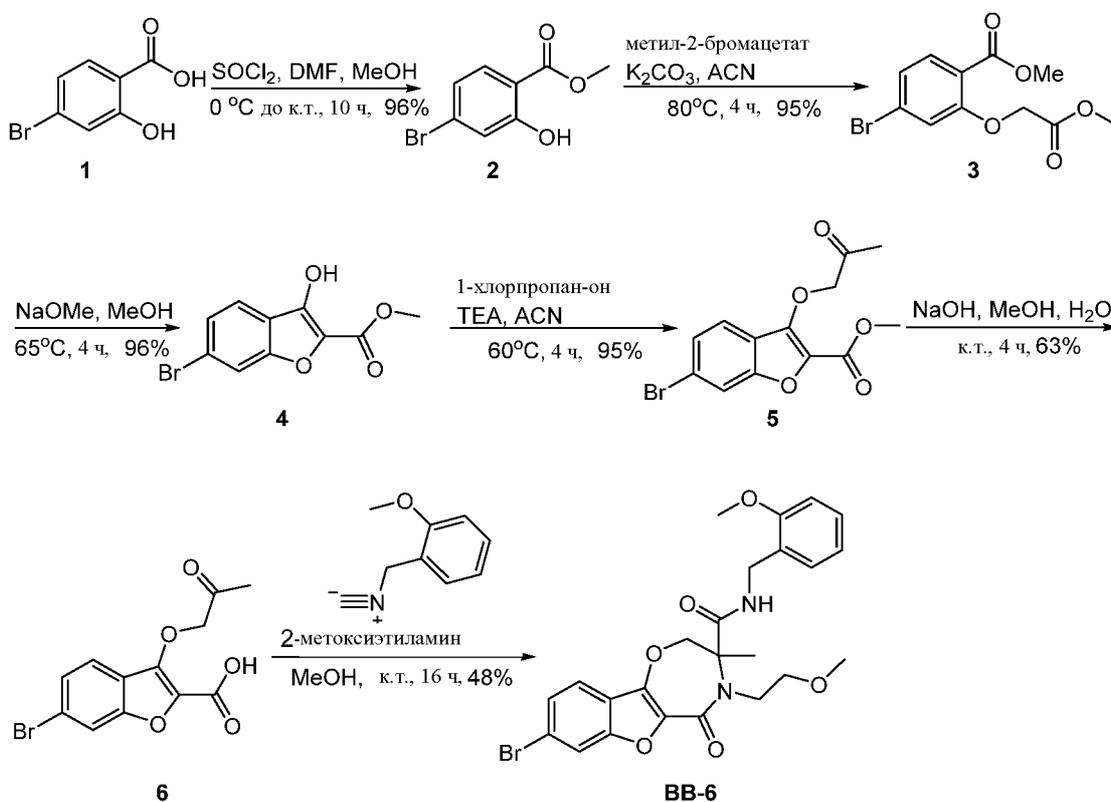
85		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 10,0, 8,5 Гц, 2H), 4,73 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,30 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,91 – 2,73 (m, 2H), 2,40 – 2,19 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). LC-МС: 612,2.[M+1]<sup>+</sup></p>
86		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 6,81 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 6,49 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,96 – 4,86 (m, 3H), 4,76 (dd, J = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,21 (dd, J = 13,8, 4,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,88 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 14,9, 5,4 Гц, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,10 – 0,98 (m, 1H), 0,62 – 0,52 (m, 2H), 0,51 – 0,42 (m, 1H), 0,42 – 0,34 (m, 1H). LC-МС: 582,2[M+1]<sup>+</sup></p>
87		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,53 (dt, J = 8,2, 4,7 Гц, 2H), 6,86 – 6,73 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J = 13,8, 7,3 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 13,9, 4,0 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 14,7, 5,3 Гц, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 5H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,64 – 0,52 (m, 2H), 0,50 – 0,36 (m, 2H). LC-МС: 566,2[M+1]<sup>+</sup></p>

88		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 16,2, 8,3 Гц, 1H), 4,36 – 4,01 (m, 3H), 3,78 (dt, J = 11,3, 3,9 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 3,55 (dq, J = 9,7, 3,8 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,59 – 2,36 (m, 2H), 2,12 – 1,89 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 570,2[M+1]<sup>+</sup></p>
89		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,54 (tt, J = 4,6, 2,4 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 15,2, 8,1 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,30 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,92-4,89 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 14,9, 5,5 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,64 – 0,36 (m, 4H). LC-МС: 566,2[M+1]<sup>+</sup></p>
90		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,79 (dd, J = 14,1, 7,3 Гц, 1H), 4,63 (dd, J = 16,3, 8,2 Гц, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,07 (t, J = 11,8 Гц, 2H), 3,85 – 3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 – 3,48 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,58 – 2,34 (m, 2H), 2,18 – 1,93 (m, 2H), 1,85 – 1,81 (m, 2H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 561,2[M+1]<sup>+</sup></p>
91		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 15,4, 8,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 8,8 Гц, 1H),</p>

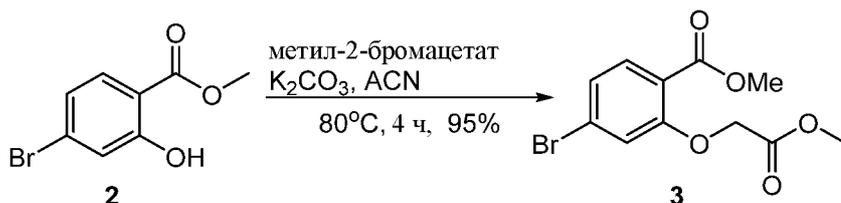
		4,55 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,33 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88-2,63 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 4H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,80 – 1,61 (m, 2H), 1,40 (s, 3H). LC-MC: 580,20[M+1]+
92		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 1H), 6,45-6,37 (m, 2H), 6,29 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,96 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 14,9, 5,5 Гц, 1H), 2,59 - 2,40 (m, 2H), 2,13 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 2H), 1,13 – 0,99 (m, 1H), 0,71 – 0,55 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H). LC-MC: 550,20[M+1]+</p>
93		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 15,2, 8,2 Гц, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 2H), 6,28 – 6,19 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,71 – 4,54 (m, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 14,9, 5,4 Гц, 1H), 2,56 - 2,37 (m, 2H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 6H), 1,13 – 0,98 (m, 1H), 0,71 - 0,53 (m, 2H), 0,53 - 0,32 (m, 2H). LC-MC: 550,20[M+1]+</p>

94		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 15,1, 8,0 Гц, 1H), 6,41 – 6,33 (m, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 2H), 4,87 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,70 – 4,52 (m, 2H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,56 – 2,39 (m, 2H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 5H). LC-МС: 554,20[M+1]<sup>+</sup></p>
----	--	--

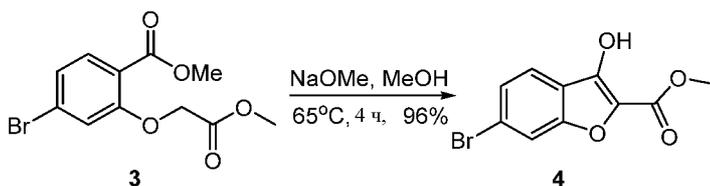
### Промежуточное соединение ВВ-6



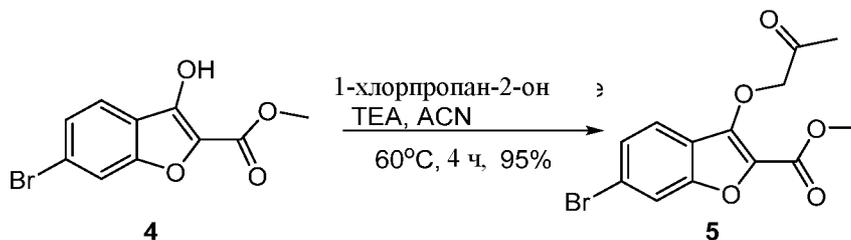
Смесь соединения 4-бром-2-гидроксибензойной кислоты (200 г, 0,92 моль, 1,0 экв.),  $\text{SOCl}_2$  (550 г, 4,60 моль, 5,0 экв.) и DMF (15 мл) в MeOH (500 мл) нагревали при 65 °С и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали нас. NaOH, экстрагировали EA, объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение метил-4-бром-2-гидроксибензоат (205 г, 96%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: PE/EA = 3:1, UV;  $R_f$  (соединение 1) = 0,01;  $R_f$  (соединение 2) = 0,80; LC-МС: 231,0 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).



Метилбромацетат (164 г, 1,07 моль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой смеси соединения метил-4-бром-2-гидроксибензоата (205 г, 0,89 моль, 1,0 экв.) и карбонат калия (192 г, 1,33 моль, 1,5 экв.) в MeCN (2 л). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли EA (2 л) и раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и солевым раствором. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали соединение метил-4-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоат (255 г, 95%) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 3:1, UV;  $R_f$ (соединение **2**) = 0,80;  $R_f$ (соединение **3**) = 0,50; LC-МС: 303,0  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,61 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

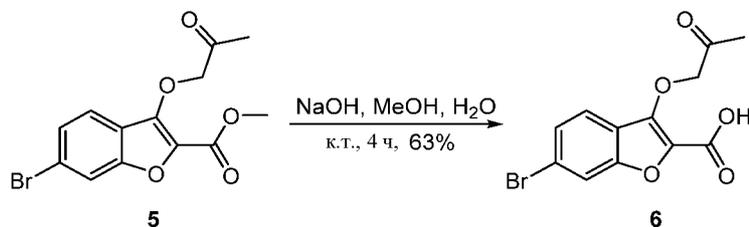


Смесь соединения метил-4-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоата (255 г, 0,84 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) добавляли NaOMe (30% в метаноле, 182 мл, 1,01 моль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали соединение метил-6-бром-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (220 г, 96%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 3:1, UV;  $R_f$ (соединение **3**) = 0,50;  $R_f$ (соединение **4**) = 0,45; LC-МС: 271,1  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

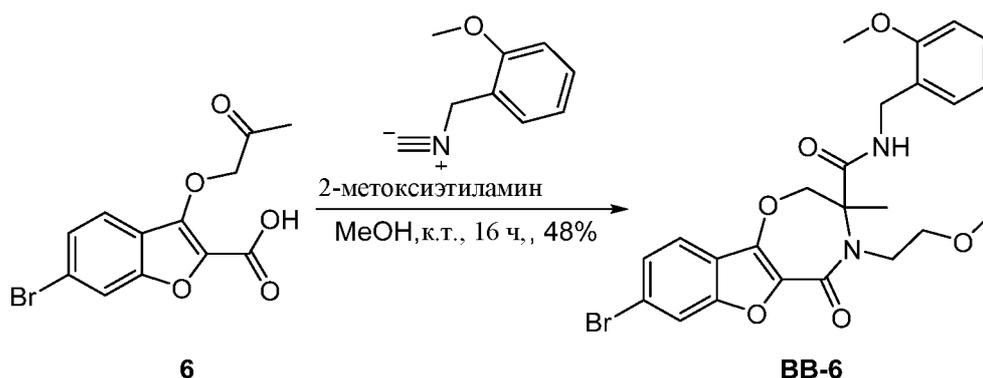


Смесь соединения метил-6-бром-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (200 г, 0,74 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 л) добавляли TEA (89 г, 0,89 моль, 1,2 экв.), хлорацетон (75 г, 0,81 ммоль, 1,1

экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали неочищенное соединение метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилат (23 г, 95%) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 3:1, UV;  $R_f$  (соединение 4) = 0,45;  $R_f$  (соединение 5) = 0,6; LC-МС: 327,1 [M+1]<sup>+</sup>.



К раствору неочищенного соединения метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилата (100 г, 0,31 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) и 20% NaOH в воде (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 10:1), в результате чего получали неочищенное соединение 6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновую кислоту (60 г, 63%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM:MeOH = 10:1, UV;  $R_f$  (соединение 5) = 0,9;  $R_f$  (соединение 6) = 0,2; LC-МС: 313,0 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

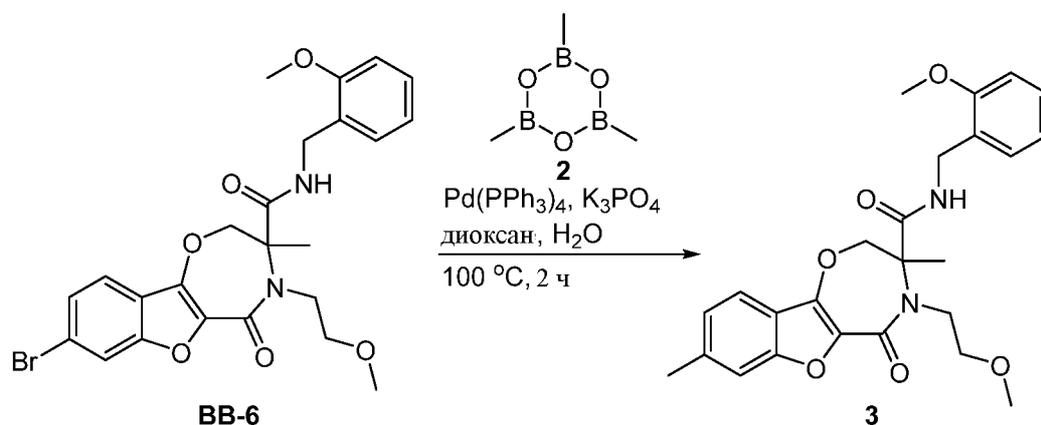


Раствор 6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (50 г, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), 2-метоксиэтиламина (18 г, 2,4 ммоль, 1,5 экв.) и изонитрила (30 г, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) в метаноле (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Конверсию реагентов отслеживали с помощью TLC. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1), растирали этилацетатом, фильтровали, в результате чего получали 8-бром-N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (40 г,

48%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: PE:EA = 1:3, UV;  $R_f$  (соединение 6) = 0,01;  $R_f$  (соединение ВВ-6) = 0,2; LC-МС: 517,2  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,07 (t,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,95 (d,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 4,37 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,18 (d,  $J = 3,8$  Гц, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (t,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

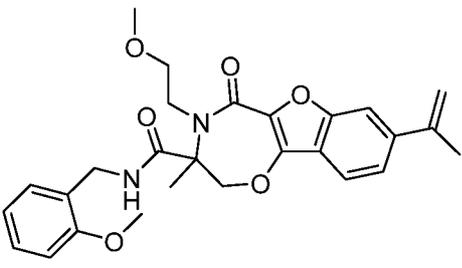
### Пример 95

#### N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3,8-диметил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид

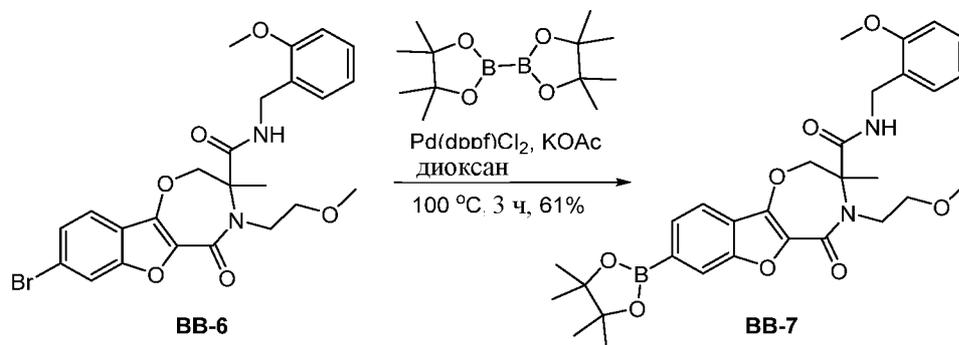


Смесь  $Pd(PPh_3)_4$  (134 мг, 0,011 ммоль, 0,12 экв.),  $K_3PO_4$  (308 мг, 1,45 ммоль), промежуточного соединения 8-бром-N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (500 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (182 мг, 1,45 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (3 мл) и  $H_2O$  (0,3 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут, полученную смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1), растирали этилацетатом, фильтровали, в результате чего получали N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3,8-диметил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (150 мг, 34 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: PE:EA = 1:1, UV;  $R_f$  (соединение ВВ-6) = 0,2;  $R_f$  (соединение 3) = 0,5; LC-МС: 453,2  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 13,3, 7,1$  Гц, 2H), 6,59 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,50 (t,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 4,84 (d,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,36 (dd,  $J = 14,4, 6,7$  Гц, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 3H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Используя вышеуказанные процедуры и промежуточные продукты, получали следующие соединения:

Пример	Структура	Данные анализа
96		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,47 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,31 – 4,96 (m, 1H), 4,86 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 14,3, 6,9 Гц, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 2H), 3,82 – 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 479,2[M+1]<sup>+</sup></p>
97		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,36 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 – 6,81 (m, 3H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,48 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 14,3, 6,7 Гц, 1H), 4,29 – 3,98 (m, 3H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,17 – 0,90 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H). LC-МС: 479,2[M+1]<sup>+</sup></p>

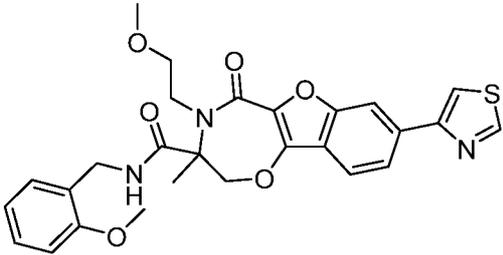
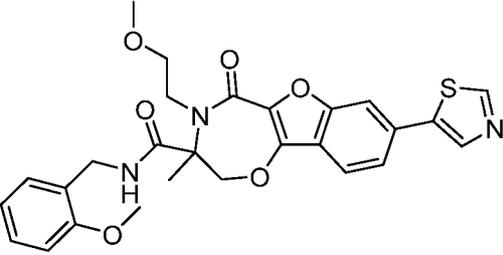
### Промежуточное соединение ВВ-7

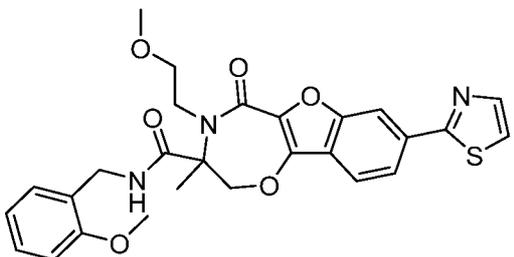


Смесь (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II) хлорида (200мг, 0,27ммоль, 0,03 экв.), ацетата калия (2,64г, 26,9ммоль), промежуточного соединения 8-бром-N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксиамида (4,2 г, 8,2 ммоль, 1,1 экв.) и бис(пинаколато)диборона (2,3 г, 9,1 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (60мл)

дегазировали аргоном в течение 5 минут, полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1), растирали этилацетатом, фильтровали, в результате чего получали N-(2-метоксибензил)-4-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (2,8 г, 61%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC-МС: 565,2 [M+1]<sup>+</sup>; TLC: PE:EA = 3:1, UV; R<sub>f</sub> (соединение ВВ-6) = 0,4; R<sub>f</sub> (соединение ВВ-7) = 0,8.

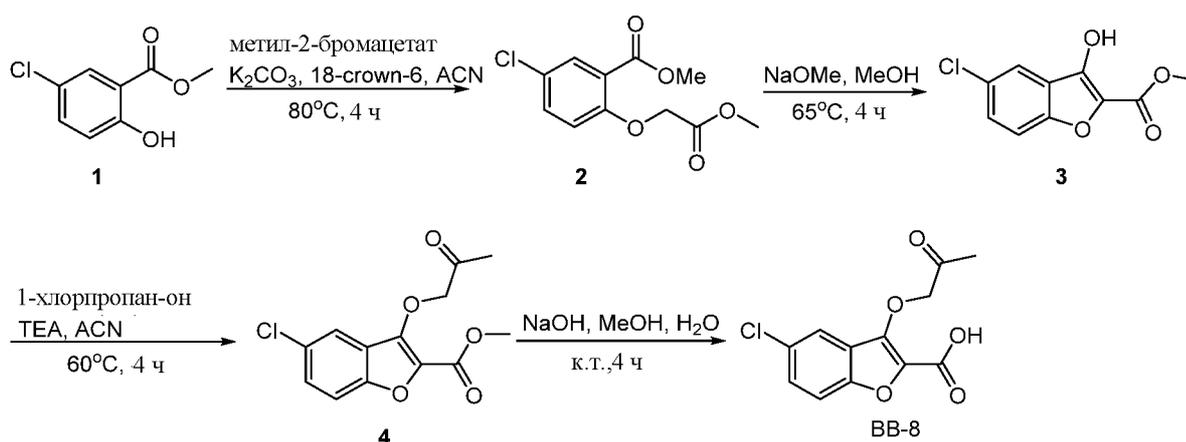
Используя вышеуказанные процедуры и промежуточные продукты, получали следующие соединения:

Пример	Структура	Данные анализа
99		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 14,3, 7,0 Гц, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,19 – 4,03 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-МС: 522,20[M+1]<sup>+</sup></p>
100		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 14,6, 7,4 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,45 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 3,81-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 – 3,53 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 522,20[M+1]<sup>+</sup></p>

101		<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,44 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,84 – 3,79 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 522,20[M+1]<sup>+</sup></p>
-----	---	--

### Промежуточное соединение ВВ-8

#### 5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота



#### метил-5-хлор-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоат

Метилбромацетат (90 г, 0,589 моль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой смеси соединения метил-5-хлор-2-гидоксибензоата (100 г, 0,536 моль, 1,0 экв.), 18-crown-6 (3 г, 0,011 моль, 0,02 экв.) и карбоната калия (111 г, 0,804 моль, 1,5 экв.) в MeCN (2 л). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли EA (2 л) и раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и солевым раствором. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (138,7 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. TLC: PE/EA = 5: 1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,8, продукта = 0,5. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 258,0, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 259,0.

#### метил-5-хлор-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат

К смеси соединения метил-5-хлор-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоата (138,7 г, 0,537 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) добавляли NaOMe (30% в метаноле, 5 М, 128,8 мл, 0,644 моль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали указанный продукт (116 г, 96 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,5, продукта = 0,4. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 226,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 227,1.

#### **метил-5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилат**

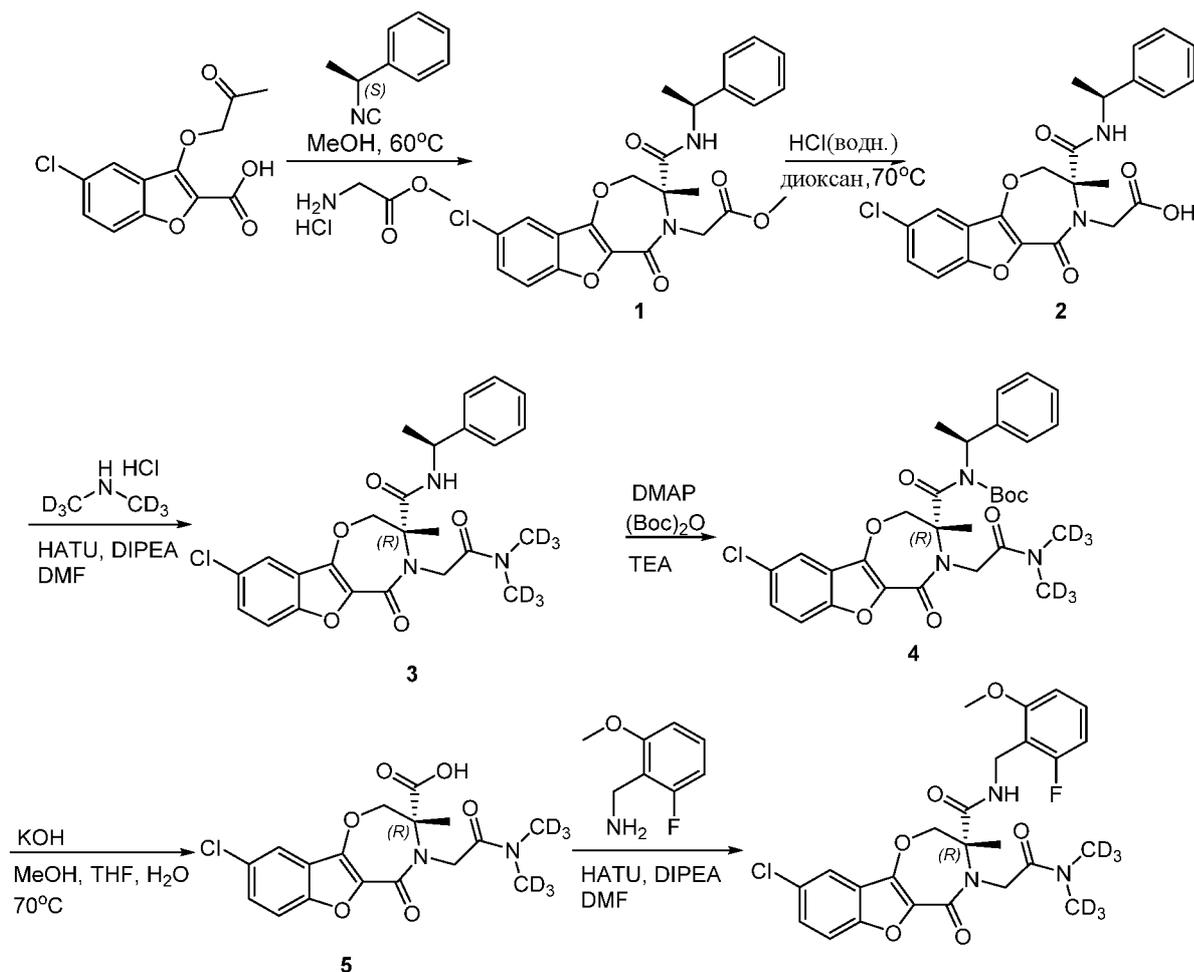
К смеси соединения метил-5-хлор-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилата (115 г, 0,508 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 л) добавляли TEA (103 г, 1,017 моль, 2 экв.), хлорацетон (47 г, 0,508 ммоль, 1,0 экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали указанный продукт (108 г, 75 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,8. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 282,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 283,0.

#### **5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота**

Раствор неочищенного соединения метил-5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилата (90 г, 0,318 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) и 10% NaOH в воде (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанный продукт (26 г, 50 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,9, продукта = 0,2. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 268,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 269,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,55 (s, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 2,1 Гц, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,9 Гц, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

#### **Пример 102**

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофурано[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**метил-2-((R)-9-хлор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат**

Смесь 5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (4 г, 14,89 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинатгидрохлорида (2,8 г, 22,34 ммоль, 1,5 экв.), TEA (4,5 г, 44,68 ммоль, 3,0 экв.) и (S)-(1-изоцианоэтил)бензола (2,15 г, 16,38 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (2 г, 28,6 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,0, продукта = 0,4, изомер=0,6; LC-МС: Рассчитанная точная масса = 470,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 471,1.

**2-((R)-9-хлор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота**

Смесь метил-2-((R)-9-хлор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (2 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.), 6 М HCl (40 мл) в диоксане (80 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью EA, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (1. г, 92,8 %) в виде твердого вещества

желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,0. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 456,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 457,1.

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 2-((R)-9-хлор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (1 г, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли HATU (1,25 г, 3,29 ммоль, 1,5 экв.), бис(метил-d3)амингидрохлорид (383 мг, 4,38 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (1,4 г, 10,95 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (800 мг, 74,7 %) в виде твердого вещества белого цвета. TLC: DCM/MeOH= 5:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,15, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 565,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 566,2.

**трет-бутил-((R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат**

К раствору (R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (750 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) в TEA (20 мл) и DMA (2 мл) добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (6,5 г, 30,6 ммоль, 20,0 экв.), DMAP (238 мг, 1,95 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1 : 2), в результате чего получали указанный продукт (750 мг, 83 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA= 1:2, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,15, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 589,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 590,2

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

К раствору трет-бутил-((R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (750 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), MeOH (6 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли KOH (1,4 г, 25,4 ммоль, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (410 мг, 83,6%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 386,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 387,1

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

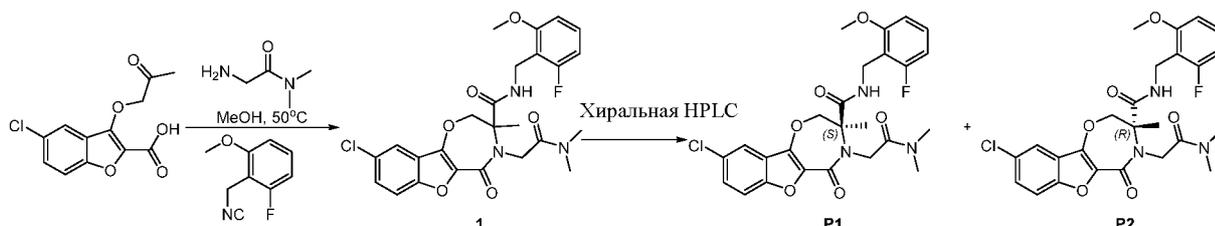
К раствору (R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,389 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (222 мг, 0,584 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли (2-фтор-6-метоксифенил)метанамин (72,3 мг, 0,466 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (251 мг, 1,95 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (85 мг, 41,8 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 523,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 524,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 7,58 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 15,2, 7,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,84 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной выше

Пример	Структура	Данные анализа
103		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,86 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,58 (s, 3H) LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 507,2
104		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,82 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,45 – 3,95 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 1,58 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 529,2
105		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 7,8, 6,2 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 18,1, 9,4 Гц, 1H), 4,35 – 4,03 (m, 5H), 4,03 – 3,83 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 546,2

## Примеры 106 и 107

**9-хлор-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид и (S)-9-хлор-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**9-хлор-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь 5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (7 г, 26,1 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-N,N-диметилацетамид (3,2 г, 31,32 ммоль, 1,2 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензол (4,3 г, 26,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (7 г, 51,8 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

TLC: PE/EA = 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 517,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 518,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,54 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,84 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

**(S)-9-хлор-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

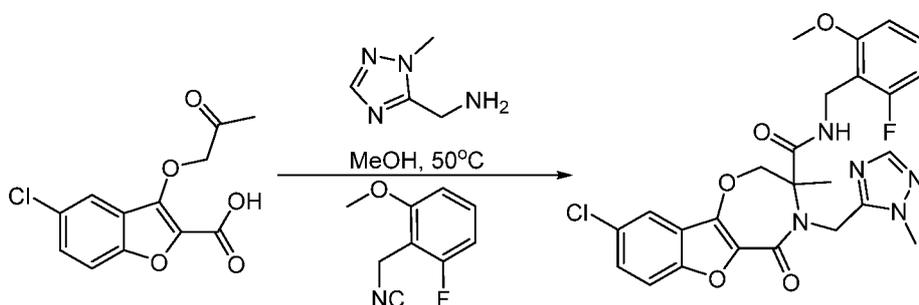
Хиральная HPLC: Хиральная колонка AS-H (0,46 см ID x 15 см L), CO<sub>2</sub>:этанол(0,1% DEA) (70:30); скорость потока 2,5 мл/мин, контролируемая при 254 нм. Пик 1 = 3,397 мин, 100 % ee, 3,2 г. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 517,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 518,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,15 – 6,93 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,84 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 – 4,18 (m, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

**(R)-9-хлор-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Хиральная HPLC: Хиральная колонка AS-H (0,46 см ID x 15 см L), CO<sub>2</sub>:этанол(0,1% DEA) (70:30); скорость потока 2,5 мл/мин, контролируемая при 254 нм. Пик 2 = 3,661 мин, 98,05 % ee, 3,1g. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 517,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 518,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,15 – 6,93 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,84 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 – 4,18 (m, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

### Пример 108

**9-хлор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-4-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

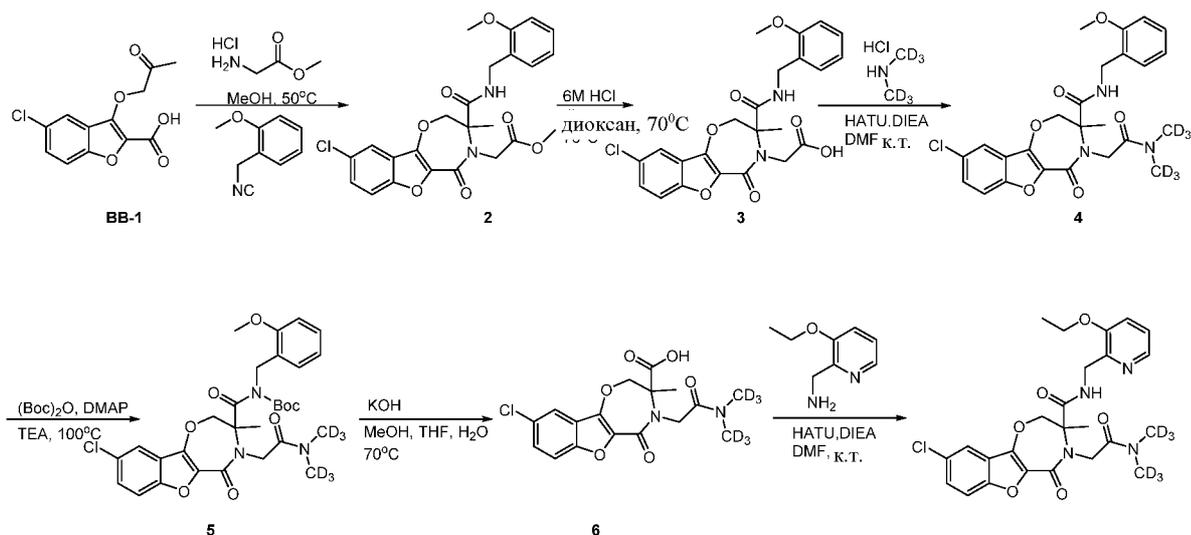


**9-хлор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-4-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь 5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,298 ммоль, 1,0 экв.), (1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метанамина (40 мг, 0,358 ммоль, 1,2 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензола (59 мг, 0,358 ммоль, 1,02 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (70 мг, 44,5 %) в виде твердого вещества белого цвета. TLC: DCM/MeOH= 10:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,1, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 527,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 528,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 15,3, 8,3 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,54 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,93 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,20 (dd, J = 13,7, 5,1 Гц, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

### Пример 109

**4-(2-(бис(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-((3-этоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**метил-2-(9-хлор-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат**

Смесь 5-хлор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (2,4 г, 8,9 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинатгидрохлорида (1,68 г, 13,4 ммоль, 1,5 экв.), ТЕА (2,71 г, 26,8 ммоль, 3,0 экв.) и 1-(изоцианометил)-2-метоксибензола (2,63 г, 16,38 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (2,6 г, 59,7 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: РЕ/ЕА= 1:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,0, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 486,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 487,1.

**2-(9-хлор-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота**

Смесь метил-2-(9-хлор-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (2,5 г, 5,13 ммоль, 1,0 экв.), 6 М НСl (40 мл) в диоксане (80 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью ЕА, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (2,3 г, 95 %) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 472,0, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 473,1.

**4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 2-(9-хлор-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (1 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли HATU (1,2 г, 3,1 ммоль, 1,5 экв.), бис(метил-d3)амингидрохлорид (370 мг, 4,2 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (1,36 г, 10,5 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с

помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (900 мг, 85 %) в виде твердого вещества белого цвета. TLC: DCM/MeOH= 5:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,15, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 505,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 506,2.

**трет-бутил-(4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)(2-метоксибензил)карбамат**

К раствору 4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида (900 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) в TEA (20 мл) и DMA (2 мл) добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (7,7 г, 35,6 ммоль, 20,0 экв.), DMAP (238 мг, 1,95 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:2), в результате чего получали указанный продукт (650 мг, 60 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA= 2:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,15, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 605,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 606,1.

**4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

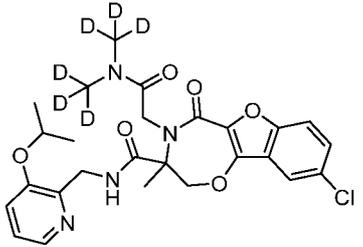
К раствору трет-бутил-(4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)(2-метоксибензил)карбамата (500 мг, 0,826 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), MeOH (6 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли КОН (0,925 г, 16,5 ммоль, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (300 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 386,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 387,1

**4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-N-((3-этоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-хлор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,077 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NATU (141 мг, 0,116 ммоль, 1,5 экв.). Добавляли (3-этоксипиридин-2-ил)метанамин (43,3 мг, 0,085 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (167 мг, 0,388 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

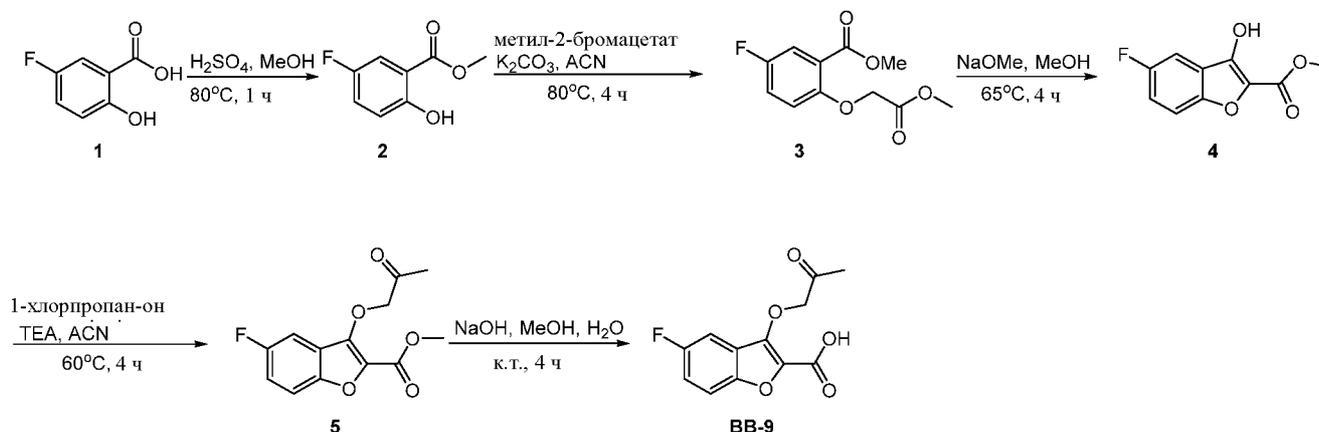
Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (80 мг, 59,7 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 521,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 522,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,42 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,85 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 3,80 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,9 Гц, 3H).

Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной выше

Пример	Структура	Данные анализа
110		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,31 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,86 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,65 – 4,44 (m, 3H), 4,37 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,26 (dd, J = 15,8, 6,0 Гц, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,21 (dd, J = 9,6, 6,0 Гц, 6H). LC-МС: экспериментальное значение $[M+H]^+$ = 535,2

### Промежуточное соединение ВВ-9

#### 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота



#### метил-5-фтор-2-гидроксибензоат

К раствору 5-фтор-2-гидроксибензойной кислоты (190 г, 1,218 моль, 1,0 экв.) в MeOH (2 л) добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 100 мл), смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , подвергали экстракции этилацетатом, органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (192 г, 94 %) в виде твердого вещества коричневого цвета, TLC: PE/EA = 5: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,5. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 170,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 169,0.

#### метил-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтоксид)бензоат

Метилбромацетат (205 г, 1,34 моль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой смеси соединения метил-5-фтор-2-гидроксибензоата (190 г, 1,12 моль, 1,0 экв.), 18-crown-6 (3 г, 0,011 моль, 0,02 экв.) и карбоната калия (232 г, 1,68 моль, 1,5 экв.) в MeCN (1 л). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли EA (2 л) и раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и соевым раствором. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (270 г, 87%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. TLC: PE/EA = 4: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,7, продукта = 0,4. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 242,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 243,0.

#### **метил-6-бром-3-гидроксифуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат**

К смеси соединения метил-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоата (250 г, 1,1 моль, 1,0 экв.) в MeOH (3 л) добавляли NaOMe (30% в метаноле, 5 M, 264 мл, 1,32 моль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали указанный продукт (190 г, 80 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,5, продукта = 0,4. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 210,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 211,1.

#### **метил-5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилат**

К смеси соединения метил-5-фтор-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (190 г, 0,905 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 л) добавляли TEA (110 г, 1,086 моль, 1,2 экв.), хлорацетон (92 г, 0,995 ммоль, 1,1 экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали указанный продукт (132 г, 73 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,8. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 266,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 267,0

#### **5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота (BB-9)**

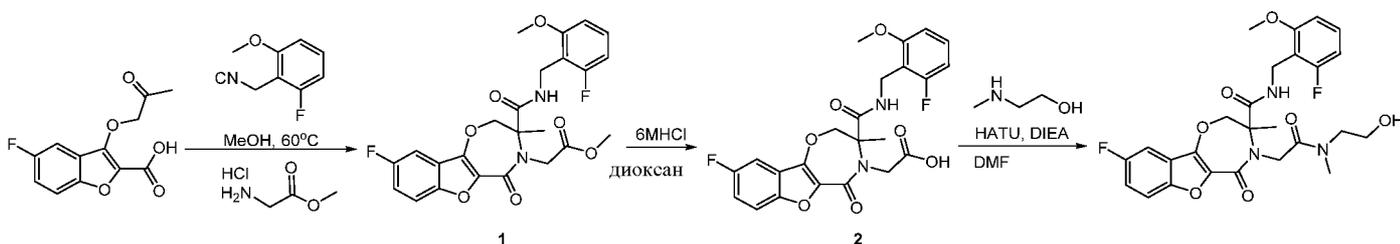
Раствор неочищенного соединения метил-5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилата (55 г, 0,207 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1,2 л) и 10% NaOH в воде (600 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанный продукт

(27 г, 31 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM: MeOH = 5: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,9, продукта = 0,2.

LC-МС: Рассчитанная точная масса = 252,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 253,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,51 (s, 1H), 7,69 (dd,  $J$  = 9,2, 4,0 Гц, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (td,  $J$  = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

### Пример 111

#### 9-фтор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-4-(2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид



#### метил-2-(9-фтор-3-((2-фтор-6-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат

Смесь 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (900 мг, 3,57 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинатгидрохлорида (669 мг, 5,36 ммоль, 1,5 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензола (707 мг, 4,285 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (1 г, 57,4 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 488,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 489,1.

#### 2-(9-фтор-3-((2-фтор-6-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота

Смесь метил-2-(9-фтор-3-((2-фтор-6-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (820 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.), 6 M HCl (40 мл) в диоксане (80 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью EA, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (750 мг, 94 %) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 474,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 475,1

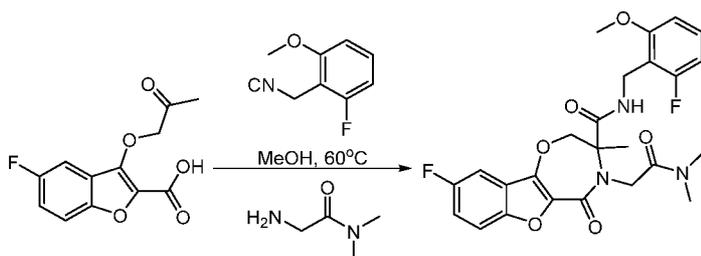
#### 9-фтор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-4-(2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид

К раствору 2-(9-фтор-3-((2-фтор-6-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в

DMF (2 мл) добавляли НАТУ (120 мг, 0,420 ммоль, 1,5 экв.). 2-(метиламино)этан-1-ол (31 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (136 мг, 1,05 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (70 мг, 62,5 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 531,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 532,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 7,54 (dt, J = 7,6, 3,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,21 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 15,2, 7,7 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,82 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,36 (ddd, J = 80,0, 54,0, 18,7 Гц, 5H), 3,89 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,61 – 3,43 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,50 (s, 2H).

### Пример 112

**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-9-фтор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

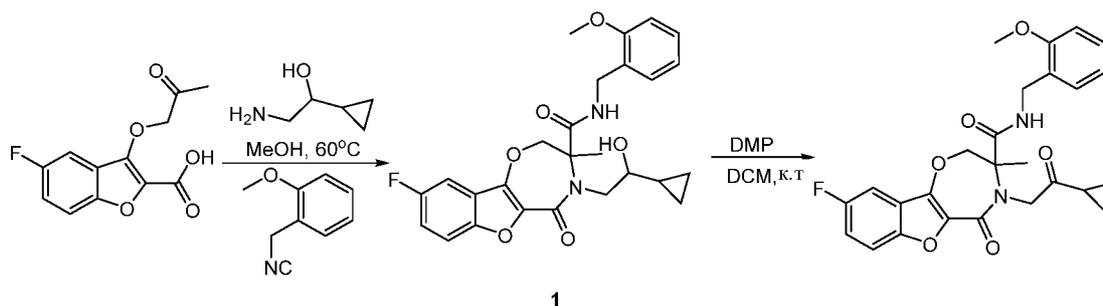


**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-9-фтор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-N,N-диметилацетамида (91 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензола (147 мг, 0,89 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (58 мг, 29 %) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 502,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 501,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 3,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 15,2, 7,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,83 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,21 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

### Пример 113

**4-(2-циклопропил-2-оксоэтил)-9-фтор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**4-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-9-фтор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

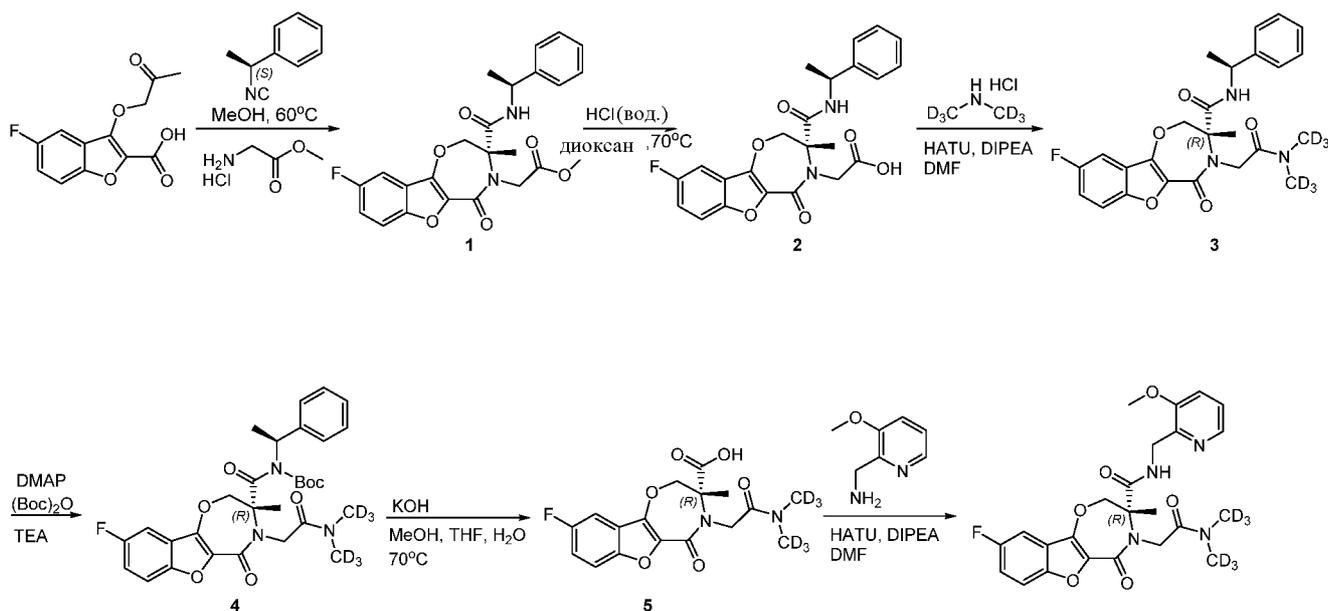
Смесь 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (998 мг, 3,96 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-1-циклопропилэтан-1-ола (600 мг, 5,94 ммоль, 1,5 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензола (698 мг, 4,75 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (1,1 г, 58 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 482,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 483,2.

**4-(2-циклопропил-2-оксоэтил)-9-фтор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь 4-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-9-фтор-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (100 мг, 0,207 ммоль, 1,0 экв.) и периодинана Десса-Мартина (131 мг, 0,31 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь промывали водой, экстрагировали DCM, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (25 мг, 25 %) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 480,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 481,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,75 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,94 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,41 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, J = 15,9, 6,4 Гц, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,06 – 0,73 (m, 4H).

**Пример 114**

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**метил-2-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат**

Смесь 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (1,3 г, 5,155 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинатгидрохлорида (1,4 г, 10,31 ммоль, 2,0 экв.), TEA (1,03 г, 10,31 ммоль, 2,0 экв.) и (S)-(1-изоцианоэтил)бензола (0,9 г, 10,31 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (550 мг, 23,5 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4, изомер=0,6; LC-МС: Рассчитанная точная масса = 454,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 455,1.

**2-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота**

Смесь метил-2-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.), 6 М HCl (8 мл) в диоксане (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью EA, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (436 мг, 90 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,0. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 440,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 441,1.

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 2-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (400 мг, 0,908 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли HATU (690 мг, 1,816 ммоль, 2,0 экв.), бис(метил-d3)амингидрохлорид (92 мг,

1,816 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (234 мг, 1,816 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (200 мг, 46,7 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 473,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 474,2.

**трет-бутил-((R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат**

К раствору (R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (150 мг, 0,317 ммоль, 1,0 экв.) в TEA (50 мл) добавляли (Voc)<sub>2</sub>O (10 г, 45,8 ммоль, 144,0 экв.), DMAP (18 мг, 0,158 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:2), в результате чего получали указанный продукт (210 мг, 100 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 1:2, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,15, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 589,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 590,2.

**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

К раствору трет-бутил-((R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (150 мг, 0,261 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) и MeOH (10 мл) добавляли KOH (10%, 10 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (120 мг, 89%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 370,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

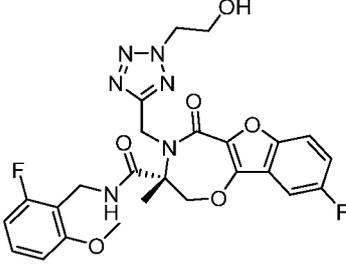
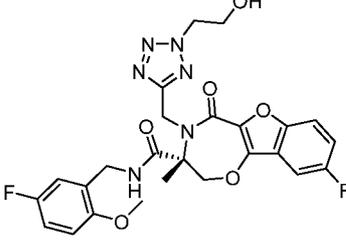
**(R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору (R)-4-(2-(бис(метил-d3)амино)-2-оксоэтил)-9-фтор-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NATU (205 мг, 0,54 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли (3-метоксипиридин-2-ил)метанамин (75 мг, 0,54 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с

помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (20 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 579 экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 580,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (dt, J = 9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,84 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,41 – 4,25 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

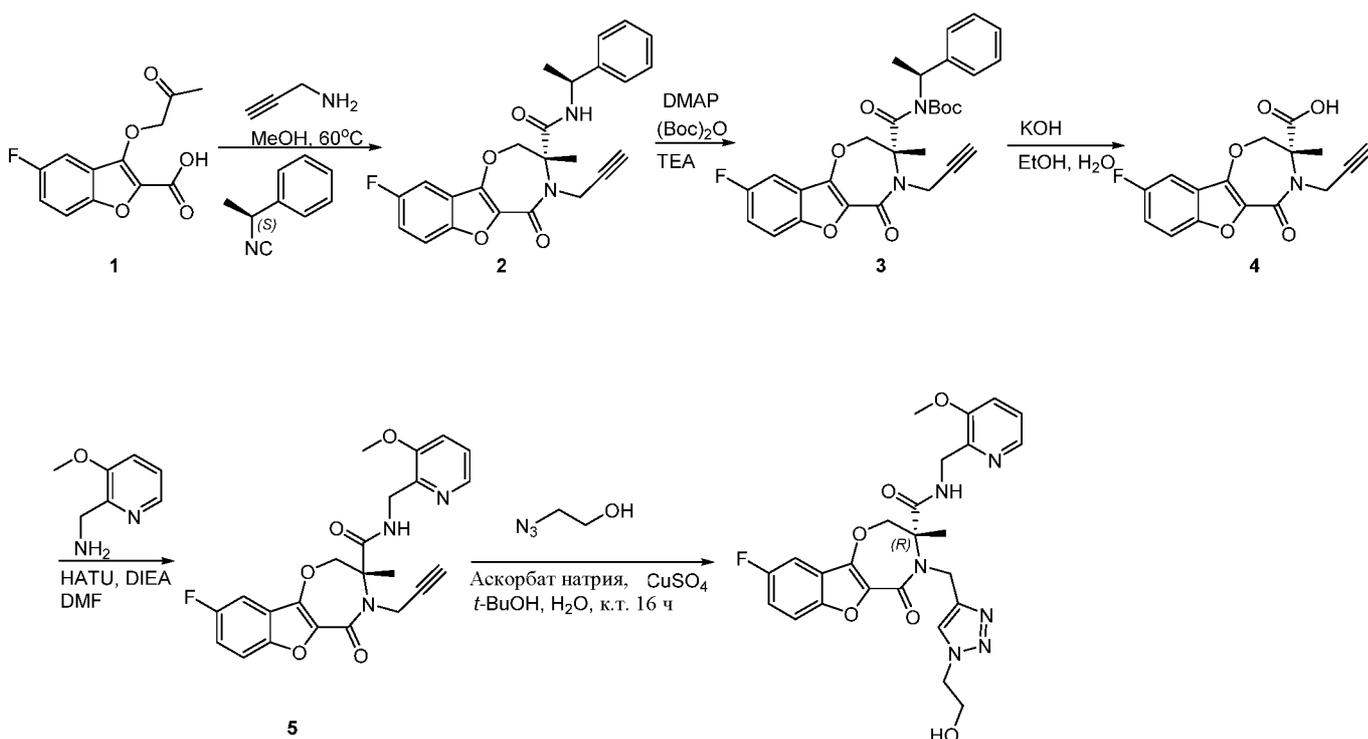
Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной выше:

Пример	Структура	Данные анализа
115		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (td, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,62 – 5,32 (m, 1H), 4,84 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,67 – 4,53 (m, 1H), 4,46 – 4,03 (m, 7H), 4,02 – 3,85 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 515,2
116		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 9,1, 3,9 Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,37 (td, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,77 (t, J = 12,2 Гц, 2H), 4,47 – 4,28 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 533,2
117		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,57 (s, 0,5H), 9,21 (s, 0,5H), 7,55 (td, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 7,33 (tt, J = 6,8, 4,6 Гц, 2H), 7,01 (dd, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 19,2, 7,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,25 – 4,72 (m, 2H), 4,66 – 4,06 (m, 7H), 3,97 – 3,70 (m, 3H), 3,62 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 0,5H), 2,03-2,00 (m, 0,5H), 1,54 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение [M+H] <sup>+</sup> = 544,2

118		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,31 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Гц, 1H), 7,37 (ddd, $J = 11,8, 8,4, 3,7$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5,03 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 3H), 4,39 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,27 (dd, $J = 14,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 10,6, 5,4$ Гц, 2H), 3,70 (d, $J = 14,7$ Гц, 4H), 1,63 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,2$
119		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,64 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,1, 3,9$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 7,37 (td, $J = 9,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5,05 (dd, $J = 11,0, 5,5$ Гц, 2H), 4,80 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 4,70 – 4,60 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,17 (ddd, $J = 36,6, 16,0, 5,6$ Гц, 2H), 3,88 (dd, $J = 10,7, 5,3$ Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,2$

## Пример 120

**(R)-9-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**(R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь 5-фтор-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (4 г, 15,86 ммоль, 1,0 экв.), проп-2-ин-1-амина (1,3 г, 23,79 ммоль, 1,5 экв.) и 1-(изоцианометил)-2-метоксибензола (2,3 г, 17,45 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (2,7 г, содержащий 30% изомер) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4, изомер=0,5; LC-МС: Рассчитанная точная масса = 420,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 421,1.

**трет-бутил-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат**

К раствору (R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (2,7 г, 6,43 ммоль, 1,0 экв.) в TEA (20 мл) добавляли (Voc)<sub>2</sub>O (20 мл), DMAP (1,18 г, 9,64 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Добавляли воду (50 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (1,05 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA= 5:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,15, продукта = 0,5.; LC-МС: Рассчитанная точная масса = 520,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 521,1

**(R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

К раствору трет-бутил-((R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (1,05 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и MeOH (20 мл) добавляли KOH (10%, 20 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (640 мг, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 317,1, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 318,1

**(R)-9-фтор-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору (R)-9-фтор-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (600 мг, 1,89 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли NATU (1,07 г, 2,83 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин.

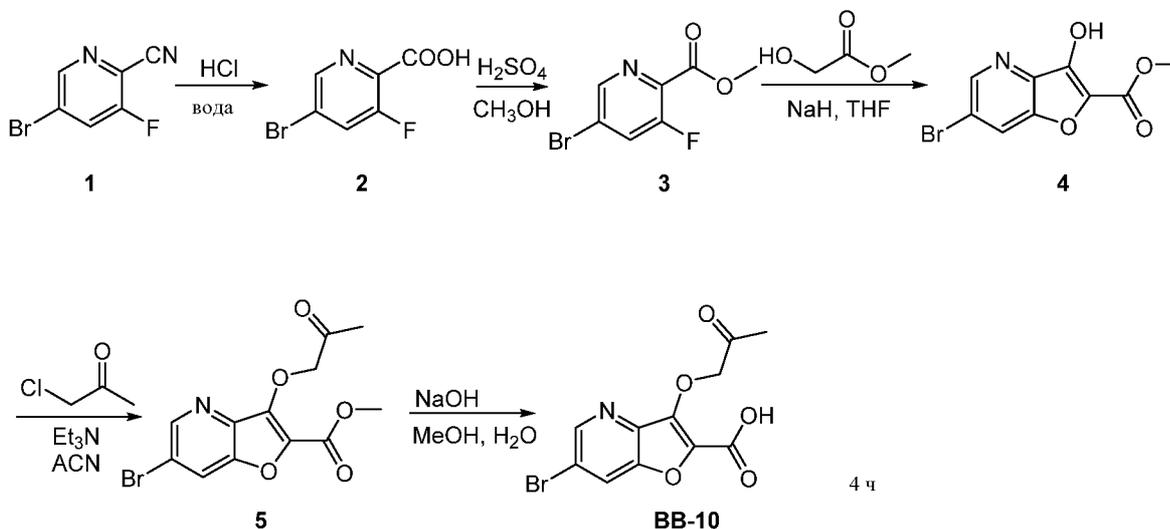
Добавляли (3-метоксипиридин-2-ил)метанамин (522 мг, 3,78 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (1,5 г, 11,34 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (650 мг, 78,6%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 437,1, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 438,1.

**(R)-9-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновой кислоты (150 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в т-BuOH (3 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли 2-азидоэтан-1-ол (33 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (21 мг, 0,085 ммоль, 0,25 экв.), TEA (34 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) и аскорбат натрия (34 мг, 0,17 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (22 мг, 12 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 524,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 525,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,37 (td, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 5,05 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 4,99 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,37 – 4,14 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,75 – 3,71 (m, 2H), 1,65 (s, 3H).

**Промежуточное соединение ВВ-10**

**6-бром-3-(2-оксопропокси)фуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота**



**5-бром-3-фторпиколиновая кислота**

5-бром-3-фторпиколинонитрил (45 г, 0,223 моль, 1,0 экв.) в конц. HCl (36%) (500 мл) перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали продукт (49 г, 99,4 %) в виде твердого вещества желтого цвета, TLC: DCM/MeOH = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,9, продукта = 0,15.

**метил-5-бром-3-фторпиколинат**

К раствору 5-бром-3-фторпиколиновой кислоты (49 г, 0,222 моль, 1,0 экв.) в MeOH (0,7 л) добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 50 мл), смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, промывали H<sub>2</sub>O, подвергали экстракции этилацетатом, органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (48,3 г, 92,7 %) в виде твердого вещества коричневого цвета, TLC: PE/EA = 1: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,5.

**метил-5-бром-3-фторпиколинат**

К раствору метил-5-бром-3-фторпиколинат (48,3 г, 0,208 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 л) добавляли NaH (25 г, 0,619 моль, 3,0 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли метил-2-гидроксиацетат (28 г, 0,309 моль, 1,5 экв.). Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали продукт (49 г, 87,2 %) в виде твердого вещества коричневого цвета, TLC: PE/EA = 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,5, продукта = 0,1. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 270,9, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 271,9.

**метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)фуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат**

К смеси соединения метил-6-бром-3-гидроксифуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (49 г, 0,18 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 л) добавляли TEA (54 г, 0,54 моль, 3,0 экв.), хлорацетон (33,3 г, 0,36 ммоль, 2,0 экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали указанный продукт (42 г, 87 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 2: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,2, продукта = 0,5. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 326,9, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 327,9

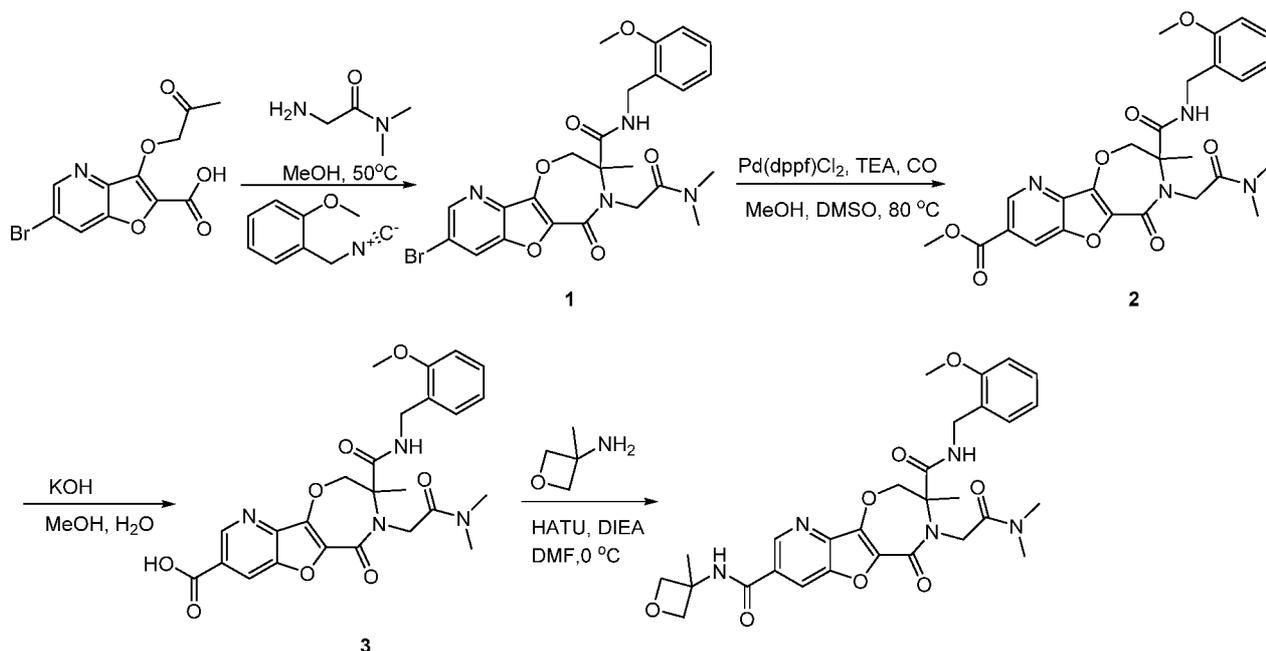
**6-бром-3-(2-оксопропокси)фуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота (BB-3, V2616-041)**

Раствор метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)фуоро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (42 г, 0,128 моль, 1,0 экв.) в MeOH (300 л) и 10% NaOH в воде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 5, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанный продукт (28 г, 69,7 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,9, продукта = 0,1. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 312,9, экспериментальное значение  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313,9$ .

### Пример 121

#### 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N3-(2-метоксибензил)-3-метил-N8-(3-метилоксетан-3-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3,8-дикарбоксамид



#### 8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид

Смесь 6-бром-3-(2-оксопропокси)фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (3 г, 9,55 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-N,N-диметилацетамида (1,4 г, 14,33 ммоль, 1,5 экв.) и 1-(изоцианометил)-2-метоксибензола (1,3 г, 12,42 ммоль, 1,3 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1), в результате чего получали указанный продукт (2,4 г, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM/MeOH= 20:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4.

#### метил-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат

Смесь 8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида (500 мг, 0,92 ммоль, 1,0 экв.), TEA (464 мг, 4,58 ммоль, 5 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (67 мг, 0,092 ммоль, 0,1 экв.) в MeOH (20 мл) и DMSO (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере CO. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на

силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (330 мг, 60 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM/MeOH= 20:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,5.

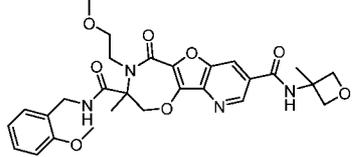
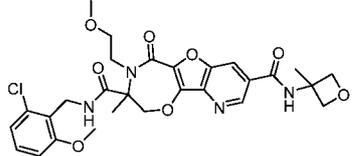
**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоновая кислота**

К раствору метил-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-((2-метоксибензил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (330 мг, 0,629 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и MeOH (20 мл) добавляли KOH (10%, 20 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (310 мг, 96,5%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N3-(2-метоксибензил)-3-метил-N8-(3-метилоксетан-3-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3,8-дикарбоксамид**

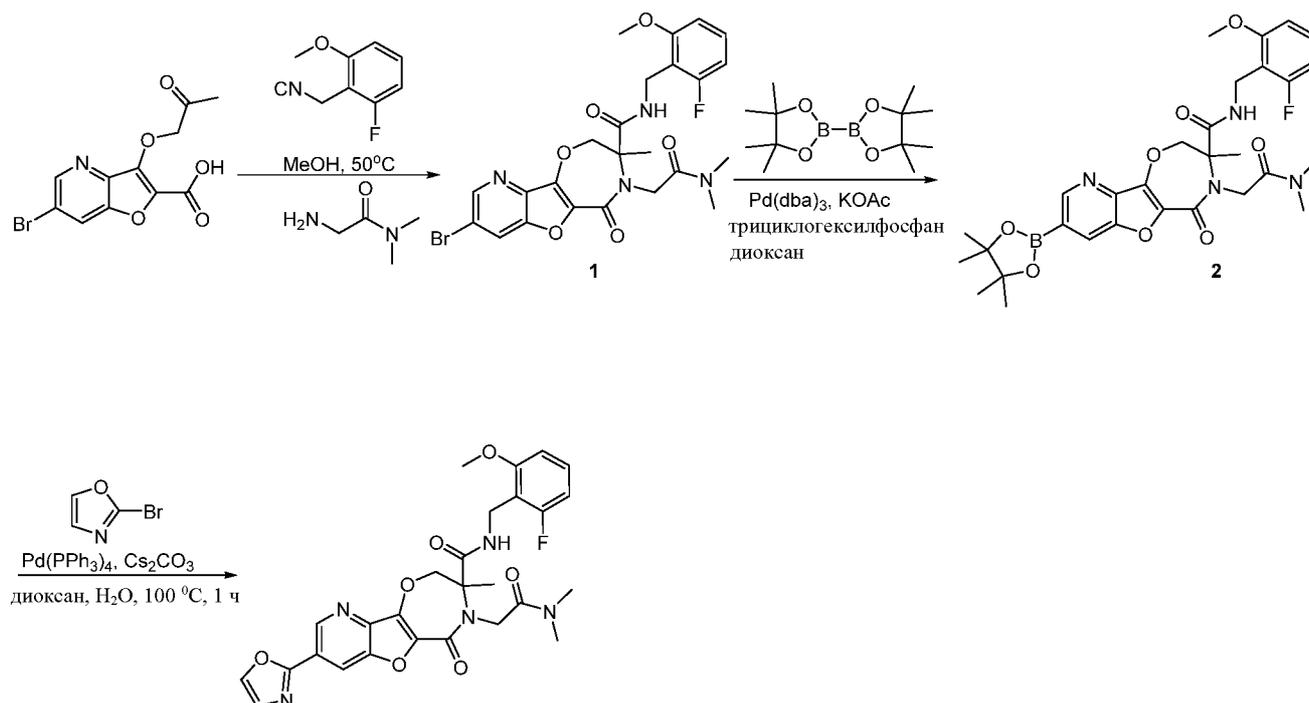
К раствору (R)-9-фтор-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (380 мг, 0,744 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (425 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.), 3-метилоксетан-3-амин (92 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (141 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (150 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 490,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 491,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,99 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,54-4,42 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,7, 6,6 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 15,4, 4,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,64 (s, 2H).

Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной выше:

Пример	Структура	Данные анализа
122		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,86 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 17,9, 7,9$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,93 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,33 (dd, $J = 14,2, 6,7$ Гц, 1H), 4,27 – 4,07 (m, 3H), 3,84–3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 – 3,52 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553$
123		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,29 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,42 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,36 (dd, $J = 13,4, 4,8$ Гц, 2H), 4,26 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,51–3,48 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,64 (s, 3H). LC-МС: 587,2 $[\text{M}+1]^+$

#### Пример 124

4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиrido[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид



**8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида**

Смесь 6-бром-3-(2-оксопропокси)фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-N,N-диметилацетамида (146 мг, 1,43 ммоль, 0,9 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензола (289 мг, 1,75 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1), в результате чего получали указанный продукт (320 мг, 35 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM/MeOH= 20:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,0, продукта = 0,4.

**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида**

Смесь 8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида (300 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (2700 мг, 10,6 ммоль, 20 экв.), KOAc (156 мг, 1,6 ммоль, 3,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (48 мг, 0,053 ммоль, 0,1 экв.) и трициклогексилфосфана (29 мг, 0,106 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (200 мг, 61 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

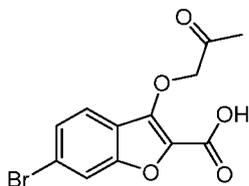
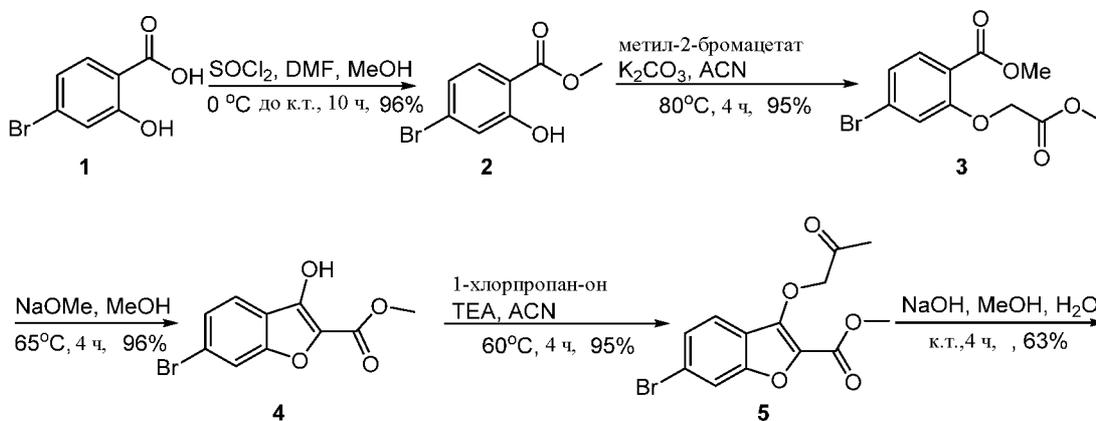
**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида**

Смесь Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288 мг, 0,88 ммоль, 3,0 экв.), промежуточного соединения 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фууро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамида (180 мг, 0,294 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бромоксазола (87 мг, 0,589 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут, полученную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере аргона в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20: 1), в результате чего получали указанный продукт (28 мг, 17 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 551,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 552,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,33-6,31 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 3H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

## Промежуточное соединение ВВ-11

### 6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота



### метил-4-бром-2-гидроксibenзоат

Смесь соединения 4-бром-2-гидроксibenзойной кислоты (200 г, 0,92 моль, 1,0 экв.),  $\text{SOCl}_2$  (550 г, 4,60 моль, 5,0 экв.) и DMF (15 мл) в MeOH (500 мл) нагревали при 65 °C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали нас. NaOH, экстрагировали EA, объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт (205 г, 96%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. TLC: PE/EA = 3: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,8. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 230,0, экспериментальное значение  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 231,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,82 (s, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (dd,  $J$  = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

### метил-4-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоат

Метилбромацетат (164 г, 1,07 моль, 1,2 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой смеси соединения метил-4-бром-2-гидроксibenзоата (205 г, 0,89 моль, 1,0 экв.) и карбоната калия (192 г, 1,33 моль, 1,5 экв.) в MeCN (2 л). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли EA (2 л) и раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и соевым раствором. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (255 г, 95 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 3: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,8, продукта = 0,5. LC-

МС: Рассчитанная точная масса = 302,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 303,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

#### метил-6-бром-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат

К смеси соединения метил-4-бром-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)бензоата (255 г, 0,84 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) добавляли NaOMe (30% в метаноле, 182 мл, 1,01 моль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали указанный продукт (220 г, 96 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 3:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,5, продукта = 0,4. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 270,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 271,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

#### метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилат

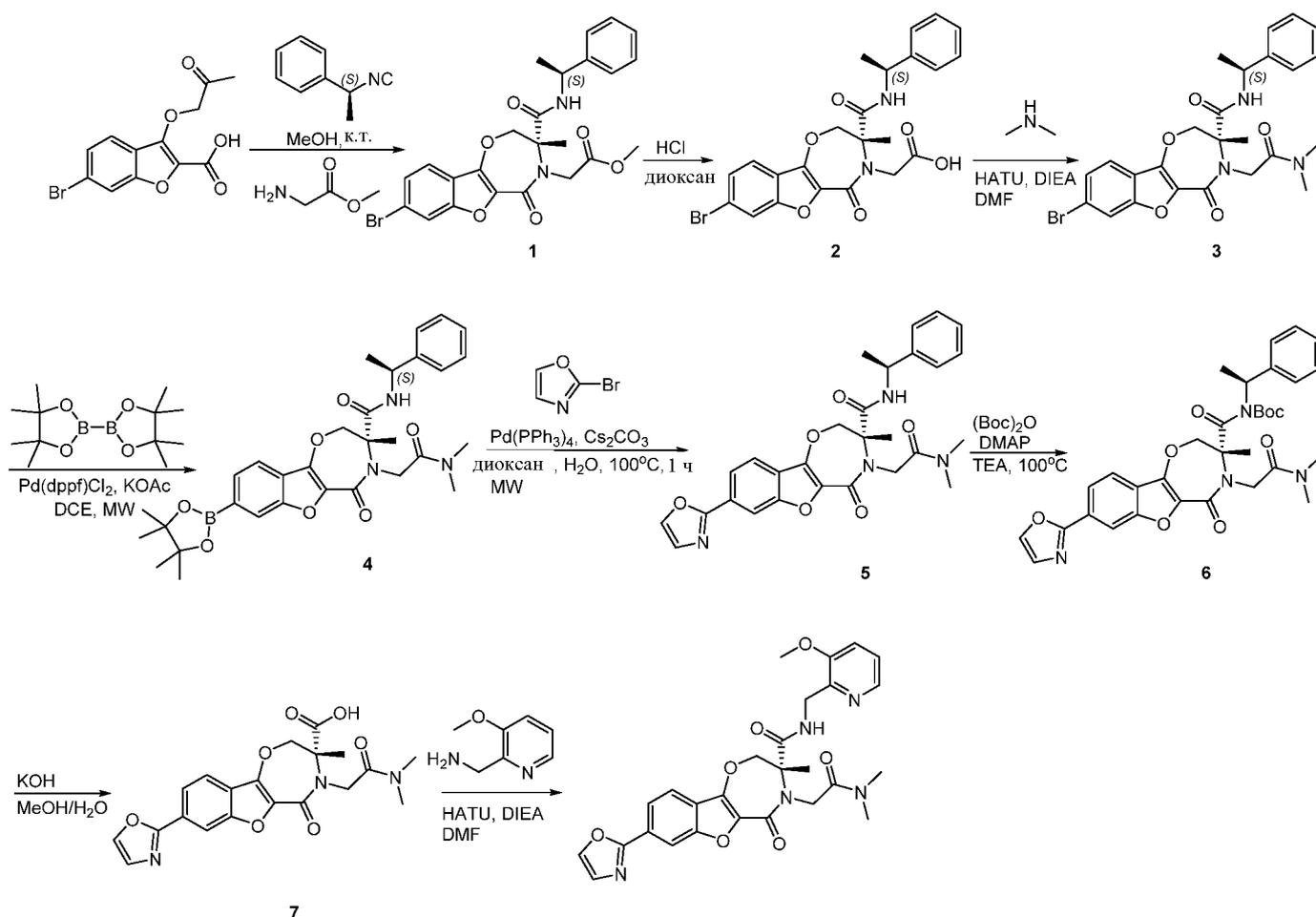
К смеси соединения метил-6-бром-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилата (200 г, 0,74 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 л) добавляли TEA (89 г, 0,89 моль, 1,2 экв.), хлорацетон (75 г, 0,81 ммоль, 1,1 экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали указанный продукт (23 г, 95 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. TLC: PE/EA = 3: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,4, продукта = 0,6. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 326,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 327,1.

#### 6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота

Раствор неочищенного соединения метил-6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоксилата (100 г, 0,31 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) и 20% NaOH в воде (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанный продукт (60 г, 63%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: DCM: MeOH = 10: 1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,9, продукта = 0,2. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 312,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 313,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

#### Пример 125

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофурано[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**метил-2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат**

Смесь 6-бром-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновой кислоты (55 г, 0,176 моль, 1,0 экв.), метилглицината (24 г, 0,263 моль, 1,5 экв.) и (S)-(1-изоцианоэтил)бензола (24 г, 0,263 моль, 1,5 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (40 г, 43,9 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: РЕ/ЕА= 1:1, UV; R<sub>f</sub> исходного материала = 0,0, продукта = 0,4, изомер=0,6.

**2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота**

Смесь метил-2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (40 г, 77,62 ммоль, 1,0 экв.), 6М HCl (600 мл) в диоксане (800 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью ЕА, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (35 г, 92 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

**(R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (27 г, 53,86 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли HATU (41 г, 107,7 ммоль, 2,0 экв.), диметиламин (50 мл, 2M, 107,7 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (45 мл, 269,3 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (25 г, 89 %) в виде твердого вещества белого цвета.

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II)хлорида (3,5 г, 4,73 ммоль, 0,1 экв.), ацетата калия (23 г, 236,6 ммоль, 5,0 экв.), (R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (25 г, 47,31 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)диборона (60 г, 236,6 ммоль, 5,0 экв.) в диоксане (600мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин, полученную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере аргона в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3: 1), в результате чего получали указанный продукт (12 г, 45 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 г, 1,04 ммоль, 0,1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8 г, 20,86 ммоль, 2,0 экв.), промежуточного соединения (R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (6 г, 10,43 ммоль, 2,0 экв.) и 2-бромоксазола (3 г, 20,86 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут, полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20 : 1), в результате чего получали указанный продукт (3,8 г, 72 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

**трет-бутил-((R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат**

К раствору ((R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (4 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв.) в ТЕА (100 мл) добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (17 г, 77,44 ммоль, 10,0 экв.), DMAP (0,95 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Добавляли воду (150 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью ЕА (3 x 50 мл). Объединенный органический раствор промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1 : 2), в результате чего получали указанный продукт (4 г, 75 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

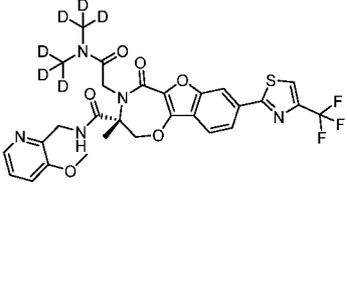
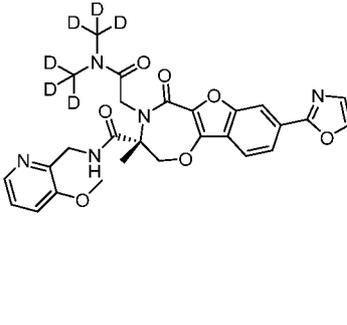
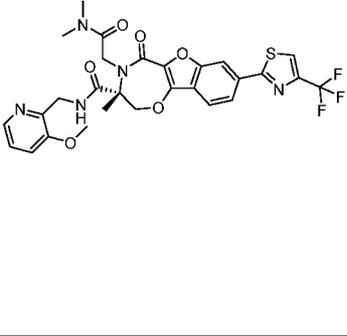
К раствору трет-бутил-((R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (3,5 г, 5,676 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (25 мл), MeOH (50 мл добавляли KOH (10%, 50мл), смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (2,3 г, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору (R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-8-(оксазол-2-ил)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (2,3 г, 5,564 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NATU (4,2 г, 11,14 ммоль, 2,0 экв.), (3-метоксипиридин-2-ил)метанамин (1,5 г, 11,13 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (3,6 г, 27,82 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (130 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 130 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (2 г, 70 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 533,2, экспериментальное значение [M+H]<sup>+</sup> = 534,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,88 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,38 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 15,6, 6,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

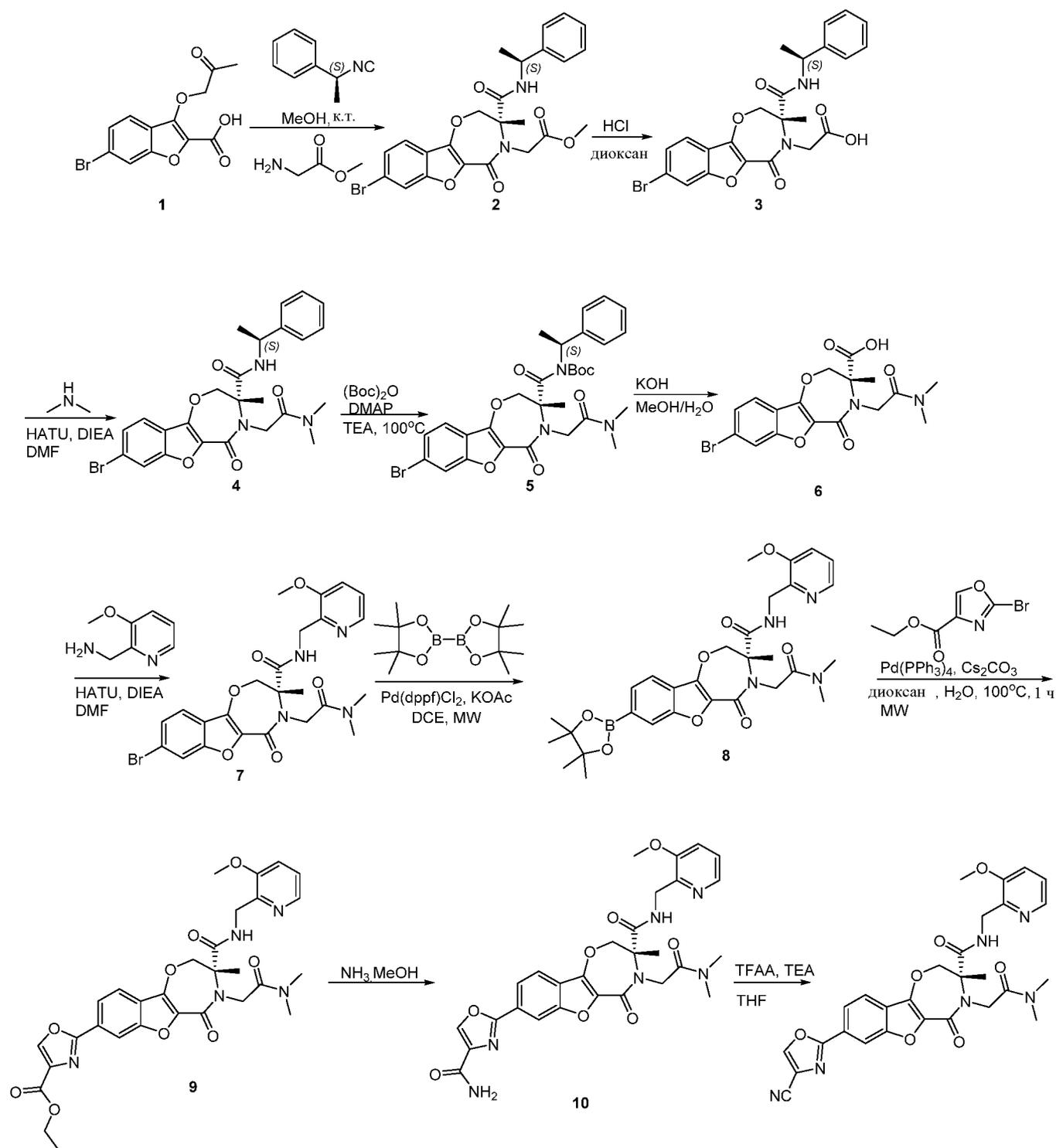
Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной выше:

Пример	Структура	Данные анализа
--------	-----------	----------------

126		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,46 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, $J$ = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,76 (d, $J$ = 8,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, $J$ = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,88 (d, $J$ = 10,7 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 4,33 (d, $J$ = 6,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624,2$
127		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,46 (s, 1H), 8,30 (d, $J$ = 0,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (dd, $J$ = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,76 (d, $J$ = 8,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, $J$ = 0,7 Гц, 1H), 7,22 (d, $J$ = 7,9 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,88 (d, $J$ = 11,9 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38 (d, $J$ = 11,9 Гц, 1H), 4,31 (dd, $J$ = 15,5, 6,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,2$
128		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,45 (s, 1H), 8,63 (d, $J$ = 0,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, $J$ = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (d, $J$ = 8,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, $J$ = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,89 (d, $J$ = 11,3 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,39 (d, $J$ = 11,6 Гц, 1H), 4,31 (dd, $J$ = 15,5, 6,2 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 618,2$

### Пример 129

**(R)-8-(4-цианооксазол-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**метил-2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетат**

Смесь 6-бром-3-(2-оксопропокс)бензофуран-2-карбоновой кислоты (55 г, 0,176 моль, 1,0 экв.), метилглицината (24 г, 0,263 моль, 1,5 экв.) и  $(S)$ -(1-изоцианоэтил)бензола (24 г, 0,263 моль, 1,5 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA =

1:1), в результате чего получали указанный продукт (40 г, 43,9 %) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA= 1:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,0, продукта = 0,4, изомер=0,6

**2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусная кислота**

Смесь метил-2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)ацетата (40 г, 77,62 ммоль, 1,0 экв.), 6M HCl (600 мл) в диоксане (800 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор подвергали экстракции с помощью EA, растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (35 г, 92 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

**(R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору 2-((R)-8-бром-3-метил-5-оксо-3-(((S)-1-фенилэтил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)уксусной кислоты (27 г, 53,86 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли NATU (41 г, 107,7 ммоль, 2,0 экв.), диметиламин (50 мл, 2M, 107,7 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (45 мл, 269,3 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 5:1), в результате чего получали указанный продукт (25 г, 89 %) в виде твердого вещества белого цвета.

**трет-бутил-((R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамат**

К раствору (R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (22 г, 41,7 ммоль, 1,0 экв.) в TEA (200 мл) и DMA (90 мл) добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (150 мл), DMAP (2,8 г, 22,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Добавляли воду (150 мл). Водную фазу подвергали экстракции с помощью EA (3 x 250 мл). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1 : 2), в результате чего получали указанный продукт (15 г, 57,6 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

**(R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота**

К раствору трет-бутил-((R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбонил)((S)-1-фенилэтил)карбамата (15 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (170 мл), MeOH (170 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл) добавляли KOH (26,7 г, 478 ммоль, 20 экв.), смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении и затем подкисляли до pH 4-5 с помощью 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, в результате чего получали указанный продукт (8 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

**(R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

К раствору ((R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоновой кислоты (8 г, 18,86 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли HATU (37,7 г, 18,86 ммоль, 1,0 экв.), (3-метоксипиридин-2-ил)метанамин (3,8 г, 27,82 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (3,6 г, 27,82 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (130 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (3 x 130 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, в результате чего получали указанный продукт (8 г, 77,9 %) в виде твердого вещества белого цвета.

**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II)хлорида (670 мг, 0,917 ммоль, 0,1 экв.), ацетата калия (4,5 г, 45,85 ммоль, 5,0 экв.), (R)-8-бром-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (25 г, 9,17 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)диборона (11,6 г, 45,85 ммоль, 5,0 экв.) в диоксане (100мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин, полученную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере аргона в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3: 1), в результате чего получали указанный продукт (3,3 г, 60,5 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

**этил-(R)-2-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-(((3-метоксипиридин-2-ил)метил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-ил)оксазол-4-карбоксилат**

Смесь Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (643 мг, 0,557 ммоль, 0,1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 г, 11,18 ммоль, 2,0 экв.), промежуточного соединения (R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (3,3 г, 5,57 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-бромоксазол-4-карбоксилата (1,6 г, 7,2 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) дегазировали аргоном в течение 2 минут, полученную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водой. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном

давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1), в результате чего получали указанный продукт (2,6 г, 77%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

**(R)-8-(4-карбамоилоксазол-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь этил-(R)-2-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-3-(((3-метоксипиридин-2-ил)метил)карбамоил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-8-ил)оксазол-4-карбоксилата (2,6 г, 4,29 ммоль, 1,0 экв.) в NHMeOH (10 мл, 7 н.) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч при микроволновой обработке (MW). Растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (2,2 г, 89 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

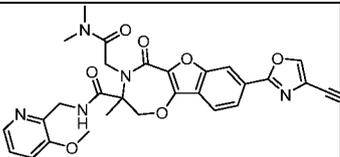
**(R)-8-(4-цианооксазол-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

Смесь (R)-8-(4-карбамоилоксазол-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид (2,2 г, 3,81 моль, 1,0 экв.), TEA (1,54 г, 15,24 моль, 4,0 экв.) и TFAA (1,6 г, 7,6 моль, 2 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (1,15 г, 52 %) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-МС: Рассчитанная точная масса = 558,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 559,2.

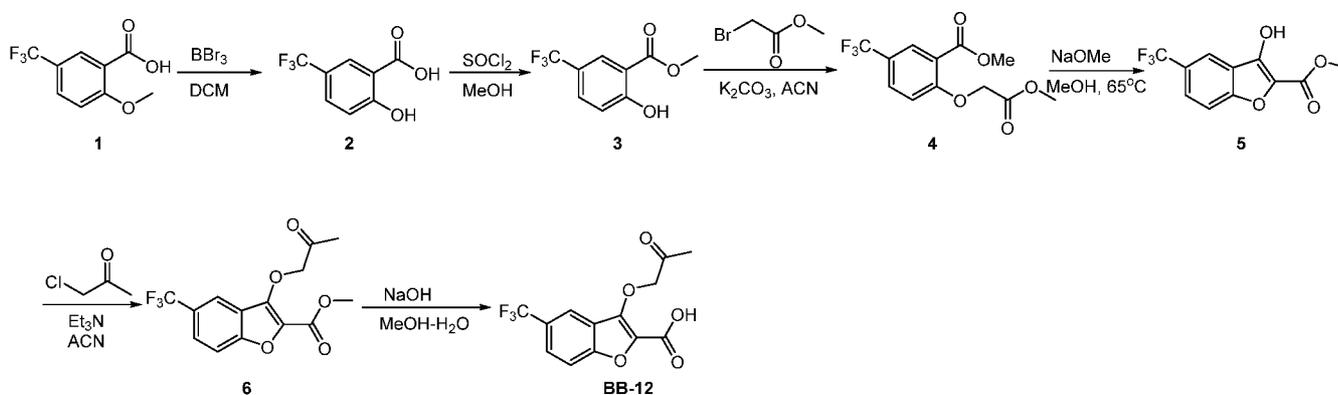
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,89 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,39 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 15,5, 6,3 Гц, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

Следующий пример получали в рацемической форме с использованием процедур, аналогичных описанным выше:

Пример	Структурное изображение	Данные анализа
130		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,89 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,39 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 15,5, 6,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[M+H]^+$ = 559,2

## Промежуточное соединение ВВ-12

### 5-трифторметил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота



### 2-гидрокси-5-(трифторметил)бензойная кислота

$\text{BBr}_3$  (1M в DCM) (89 мл, 89 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой смеси соединения 2-метокси-5-(трифторметил)бензойной кислоты (9,8 г, 44,5 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (100 мл) при  $-20^\circ\text{C}$ , смесь перемешивали при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали, вливали в ледяную воду, экстрагировали DCM, раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и соевым раствором. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (9 г, 98%) в виде твердого вещества желтого цвета. TLC: PE/EA = 5:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,7, продукта = 0,5.

### метил-2-гидрокси-5-(трифторметил)бензоат

$\text{SOCl}_2$  (10 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин к перемешиваемой смеси соединения 2-гидрокси-5-(трифторметил)бензойной кислоты (8,5 г, 41,24 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (85 мл). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , подвергали экстракции этилацетатом, органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (8 г, 95%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии. TLC: PE/EA = 5:1, UV;  $R_f$  исходного материала = 0,3, продукта = 0,8.

### метил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)-5-(трифторметил)бензоат

Метилбромацетат (6,11 г, 39,97 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 5 мин к перемешиваемой смеси соединение метил-2-гидрокси-5-(трифторметил)бензоата (8 г, 36,34 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (15,07 г, 109 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (80 мл). Смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию охлаждали и соли отделяли путем фильтрации и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который разбавляли EA (0,25 л) и раствор промывали последовательно водой, водным раствором карбоната натрия, водой и соевым раствором.

Неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (10 г, 94%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

#### **метил-3-гидрокси-5-(трифторметил)бензофуран-2-карбоксилат**

Смесь соединения метил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)-5-(трифторметил)бензоата (10 г, 34,22 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли NaOMe (30% в метаноле, 5M, 13,6 мл, 68,44 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь охлаждали, вливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 5% соляной кислоты до pH 2. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали указанный продукт (8,7 г, 97%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 260,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 261,0.

#### **метил-3-(2-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензофуран-2-карбоксилат**

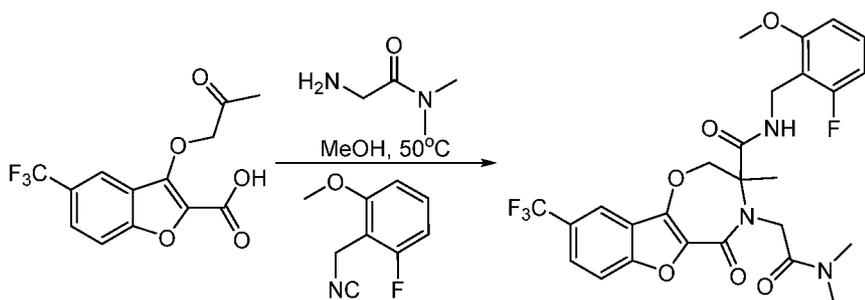
К смеси соединения метил-3-гидрокси-5-(трифторметил)бензофуран-2-карбоксилата (8,7 г, 33,44 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (90 мл) добавляли TEA (9,32 мл, 66,88 ммоль, 2 экв.), хлорацетон (3,7 г, 40,13 ммоль, 1,2 экв.), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь фильтровали, концентрировали, подвергали экстракции этилацетатом, в результате чего получали указанный продукт (9 г, 85 %) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 316,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 317,0.

#### **5-трифторметил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота (BB-5)**

Раствор неочищенного соединения метил-3-(2-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензофуран-2-карбоксилата (8 г, 25,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) и 5% NaOH в воде (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную смесь концентрировали, добавляли 1 н. HCl, доводя значение pH до 2, подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанный продукт (3,8 г, 49 %) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS: Рассчитанная точная масса = 302,0, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 303,0.

#### **Пример 131**

**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-9-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензофурано[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-9-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

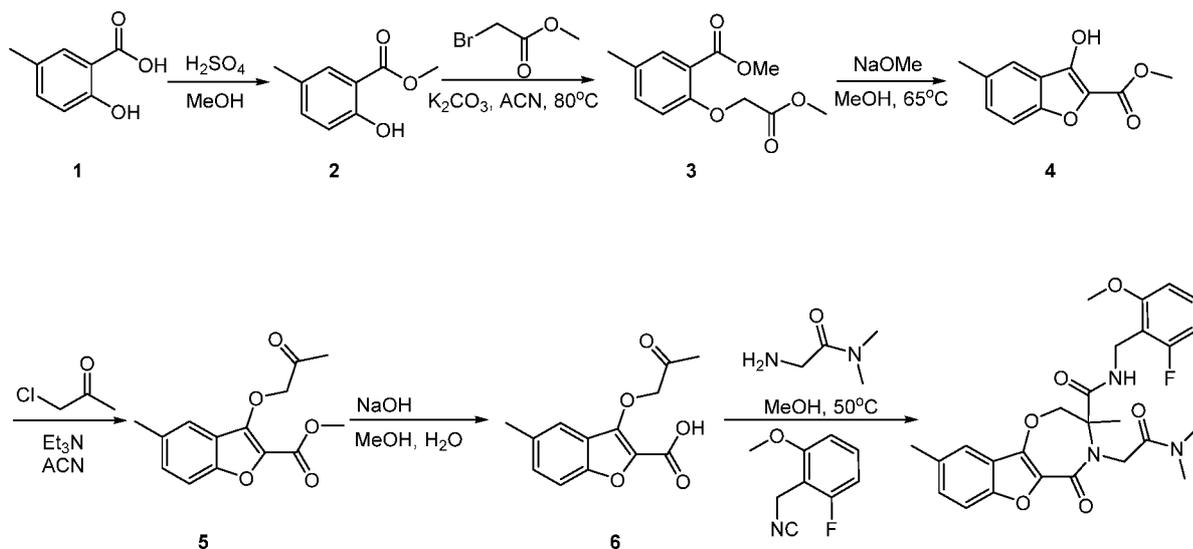
3-(2-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-N,N-диметилацетамид (40,5 мг, 0,397 ммоль, 1,2 экв.) и 1-фтор-2-(изоцианометил)-3-метоксибензол (65 мг, 0,397 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1), в результате чего получали указанный продукт (90 мг, 30 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC-МС: Рассчитанная точная масса = 551,2, экспериментальное значение  $[M+H]^+$  = 552,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,87 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 (dt, J = 13,7, 11,3 Гц, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Используя аналогичные процедуры, получали следующие примеры:

Пример	Структурное изображение	Данные анализа
132		$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,87 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 (dt, J = 13,7, 11,3 Гц, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,55 (s, 3H) LC-МС: экспериментальное значение $[M+H]^+$ = 552,2

**Пример 133**

**4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3,9-диметил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензофуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**

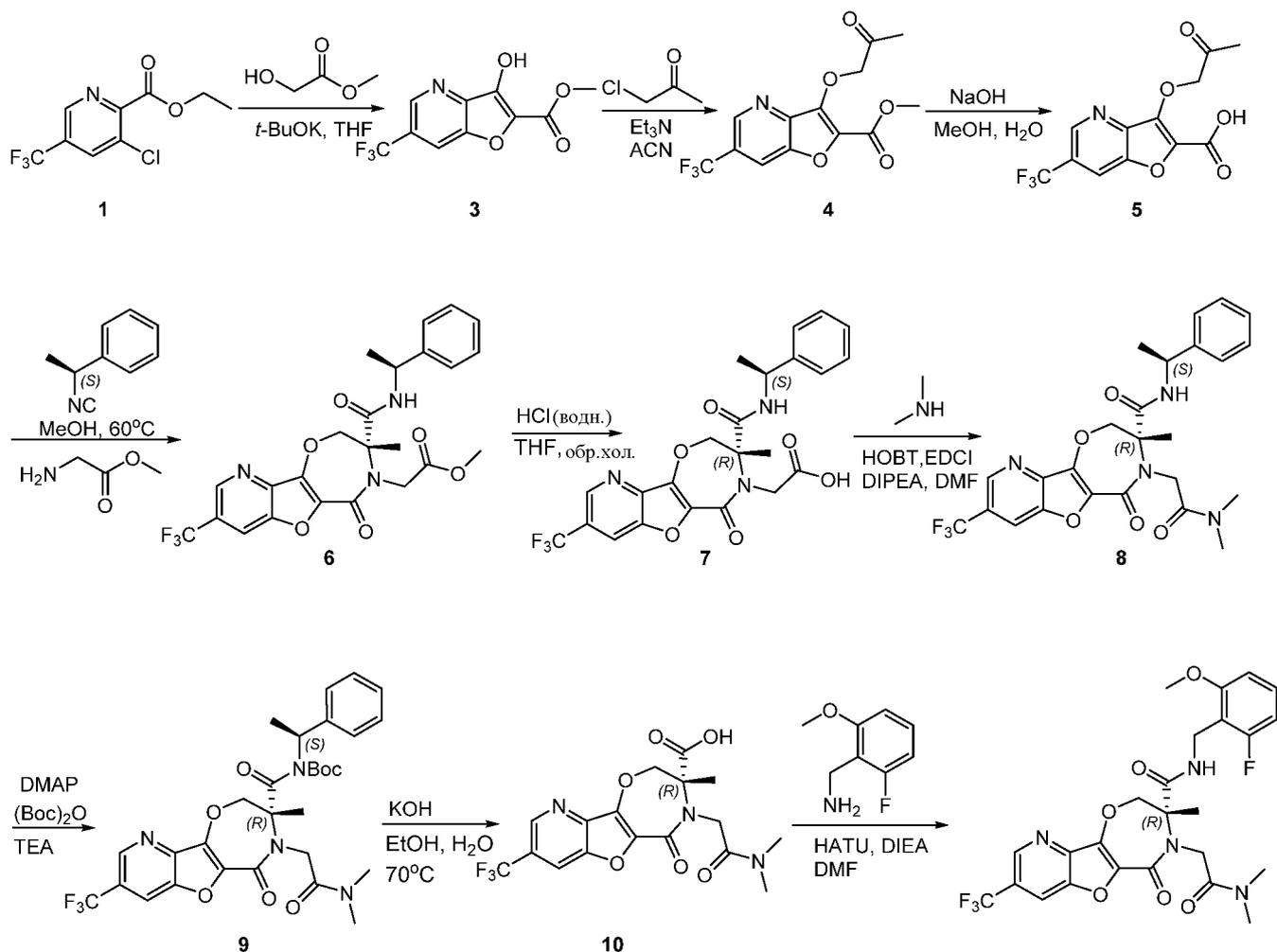


**5-метил-3-(2-оксопропокси)бензофуран-2-карбоновая кислота** получали используя процедуру, аналогичную описанной выше

Пример	Структура	Данные анализа
133		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,45 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 15,3, 7,7$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,82 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 3H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (s, 3H) LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,2$

#### Пример 134

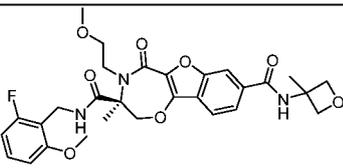
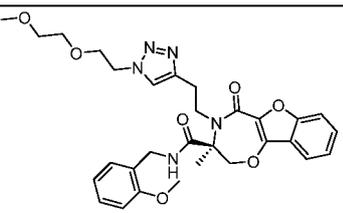
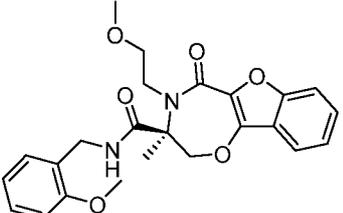
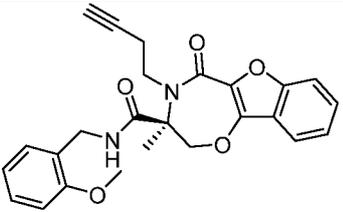
**(R)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-5-оксо-8-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2',3':4,5]фуоро[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид**



**3-(2-оксопропокси)-6-(трифторметил)фуро[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота:** получали используя процедуру, аналогичную описанной выше

Пример	Структура	Данные анализа
134		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,89 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 3H), 3,79 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,57 (s, 3H). LC-МС: экспериментальное значение $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553,2$

Примеры 135-138

Пример	Структура	Данные анализа	ВВ
135		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 - 6,27 (m, 2H), 4,96 - 4,82 (m, 3H), 4,66 - 4,50 (m, 3H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). LC-МС: 570,20[M+1] <sup>+</sup>	ВВ-4
136		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,20 (ddd, $J = 8,0, 5,1, 3,0$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 12,2, 7,8$ Гц, 2H), 4,81 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,62 - 4,45 (m, 2H), 4,40 (dd, $J = 14,3, 6,8$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J = 14,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 478,2[M+1] <sup>+</sup>	ВВ-1
137		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 4H), 4,96 - 4,95 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 15,5$ Гц, 1H), 4,57 - 4,54 (m, 2H), 3,92 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 3H), 3,19 - 3,18 (m, 4H), 2,76 - 2,75 (m, 2H), 1,58 (s, 3H). LC-МС: 435,04[M+1] <sup>+</sup>	ВВ-2
138		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,52 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (ddd, $J = 8,0, 5,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,72 (t, $J = 4$ Гц, 1H), 6,5-6,57 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,37 (dd, $J = 14,2, 6,8$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J = 14,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 2,73-3,69 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 1H), 2,00 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 1,79 (s, 3H). LC-МС: 433,2[M+1] <sup>+</sup>	ВВ-1

#### Условия для биоанализа индукции KLF2 на основе клеток

В среде культивирования эндотелиальных клеток исходный раствор с наивысшей рабочей концентрацией готовили при содержании DMSO в качестве носителя не более 1%. Затем готовили последовательные разведения исходного раствора 1:2 для получения 11-точечной кривой зависимости концентрация-ответ. В 96-луночный планшет были включены 2 референсных соединения с известной активностью. Ряд с DMSO был включен в 96-луночный планшет с наивысшим процентом носителя рабочих растворов. В 96-луночный планшет для культивирования клеток первичных человеческих эндотелиальных клеток, экспрессирующих люциферазу под контролем промотора KLF2, вносили 200

мкл на лунку серии разведений, а также контрольный ряд с DMSO. Аналитический планшет инкубировали при 37 °С в течение 24 часов. Супернатант собирали через 24 часа.

Затем 20 мкл супернатанта помещали в 384-луночный планшет с оптическими дубликатами. В углы планшета добавляли 20 мкл фермента *Gussia Luciferase* в качестве положительного контроля, а также 20 мкл субстрата *Coelenterazine 50* мкМ. Затем значения для планшета калибровали с использованием контроля и проводили считывание с помощью *Molecular Devices SpectraMax iD5*, обеспечивая люминесценцию в относительных световых единицах (RLU). Считыватель планшета вводил 20 мкл субстрата *Coelenterazine 50* мкМ непосредственно перед измерением RLU для каждой лунки.

Затем сигналы образцов нормализовали по среднему сигналу ряда с DMSO, а также по максимальному сигналу одного из референсных соединений, как показано в уравнениях ниже:

$$\frac{\text{Среднее значение оптических повторов образца (RLU)}}{\text{Среднее значение всех контролей DMSO (RLU)}} = \text{Нормализация носителя}$$

$$\frac{\text{Нормализация носителя} - 1}{\text{Максимум референсного соединения} - 1} = \text{Масштабирование до максимального сигнала}$$

Максимум референсного соединения - 1

EC50 каждого соединения затем определяется как момент, когда кривая зависимости реакции от концентрации проходит через 0,5.

Диапазон активности определяется следующим образом:

Категория	EC <sub>50</sub> (нМ)
A	Между 501 и 5000
B	Между 51 и 500
C	Меньше либо равно 50

С учетом этих определений активности, биологическая активность соединений согласно примерам показана ниже.

Пример	Диапазон активности	Пример	Диапазон активности
2	A	68	B
3	B	69	B
4	A	70	B
5	A	71	B
5	C	72	B
6	A	73	B
7	B	74	A
9	A	75	B
10	A	76	B
11	A	77	B
12	A	78	B
13	A	79	B

14	B	80	A
15	A	81	B
16	A	82	B
17	A	83	B
18	A	84	C
19	A	85	C
20	A	86	C
21	A	87	C
22	A	88	C
23	A	89	C
24	A	90	C
25	A	91	C
26	A	92	C
27	A	93	C
28	A	94	C
29	A	95	A
30	A	96	A
31	A	97	A
32	A	99	A
33	A	100	B
34	A	101	B
35	A	102	B
36	A	103	B
37	A	104	B
38	A	105	B
39	A	106	B
40	A	107	B
41	A	108	B
42	B	109	B
43	A	110	A
44	A	111	B
45	A	112	B
46	A	113	B
47	A	114	B

48	A	115	B
49	A	116	B
50	B	117	B
52	B	118	B
53	B	119	B
54	B	120	B
55	B	121	B
56	B	122	B
57	B	123	B
58	B	124	B
59	B	125	C
60	B	126	C
61	B	127	C
62	B	128	C
63	B	129	C
64	B	130	C
65	B	131	B
66	A	132	B
67	B	133	B
51	C	134	B

### Подтверждение стереохимии соединения согласно примеру 129

Кристалл, полученный из дихлорметана/метанола/этилацетата/н-гексана в соотношении 1:1:1:1 через 8 дней при комнатной температуре (15-23 °C)

Параметры прибора (Bruker D8 Venture):

Источник света: Cu-мишень

Рентген: Cu-K $\alpha$  (=1,54178Å)

Детектор: поверхностный детектор CMOS

Разрешение: 0,88Å

Ток и напряжение: 50 кВ, 1,2 мА

Время экспозиции: 3 с

Расстояние от поверхностного детектора до образца: 40 мм

Температура испытания: 170(2)К

### Структурный анализ и процесс очистки:

После интегральной редукции дифракционных данных программой SAINT выполняют эмпирическую коррекцию данных по поглощению с помощью программы SADABS, анализ структуры монокристалла прямым методом с помощью SHEXL2014, и уточняют структуру методом наименьших квадратов. Процесс уточнения атома водорода осуществляют с помощью изотропного

расчета, атомы водорода на О и N получаются с помощью остаточной электронной плотности, атомы водорода на С-Н получаются путем расчета гидрирования и уточняются с помощью модели «наездника». Константа Флэка составляет -0,03 (10) через структурную диаграмму, и можно определить абсолютную конфигурацию. Конфигурация C10 в структуре - S.

Данные, относящиеся к кристаллу

$C_{28}H_{26}N_6O_7$	$F(000) = 584$
$M_r = 558,55$	$D_x = 1,404 \text{ Мг м}^{-3}$
Моноклинный, $P2_1$	Cu $K\alpha$ излучение, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$
$a = 6,3656 (3) \text{ \AA}$	Параметры ячейки из 7553 отражений
$b = 13,1446 (7) \text{ \AA}$	$\theta = 2,8-74,4^\circ$
$c = 15,7883 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0,86 \text{ мм}^{-1}$
$\beta = 89,949 (3)^\circ$	$T = 170 \text{ К}$
$V = 1321,06 (12) \text{ \AA}^3$	Блок, бесцветный
$Z = 2$	$0,08 \times 0,05 \times 0,04 \text{ мм}$

Сбор данных

D8 VENTURE дифрактометр	4717 отражений с $I > 2\sigma(I)$
$\phi$ и $\omega$ сканы	$R_{\text{int}} = 0,043$
Коррекция поглощения: мультисканирование SADABS2016/2 (Bruker,2016/2) использовали для коррекции поглощения. $wR2(\text{int})$ составлял 0,1698 до и 0,0611 после коррекции. Отношение минимального к максимальному пропусканью составляет 0,8191. Поправочный коэффициент $\lambda/2$ отсутствует.	$\theta_{\text{max}} = 74,4^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2,8^\circ$
$T_{\text{min}} = 0,617$ , $T_{\text{max}} = 0,754$	$h = -7\text{®}7$
11589 измеренных отражений	$k = -16\text{®}15$
4863 независимых отражений	$l = -19\text{®}16$

Уточнение

Уточнение по $F^2$	Расположение водородного участка: выведено из соседних участков
Матрица наименьших квадратов: полная	Параметры атома водорода ограничены
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,043$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0646P)^2 + 0,1991P]$ где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$wR(F^2) = 0,110$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
$S = 1,06$	$\Delta_{\text{fmax}} = 0,49 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
4863 отражений	$\Delta_{\text{fmin}} = -0,21 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
375 параметров	Абсолютная структура: Флэк х определен с использованием 1956 коэффициентов [(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)] (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
1 условие	Абсолютный структурный параметр: -0,03 (10)

*Особые детали:*

*Геометрия.* Все esd (кроме esd в двугранном угле между двумя l.s. плоскостями) оценивают с использованием полной ковариационной матрицы. Ячеечные esd учитываются индивидуально при оценке esd в расстояниях, углах и углах кручения; корреляции между esd в параметрах ячеек используются только тогда, когда они определяются симметрией кристалла. Приближенная (изотропная) обработка ячеечных esd используется для оценки esd, включающих l.s. плоскости.

*Уточнение.* Уточнен как 2-компонентный двойник.

*Дробные атомные координаты и изотропные или эквивалентные изотропные параметры смещения ( $\text{Å}^2$ ) для (си\_20221392\_0т)*

	X	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O3	0,5519 (5)	0,2648 (2)	0,7687 (2)	0,0287 (6)
O2	0,9176 (6)	0,5833 (3)	0,8086 (2)	0,0388 (8)
C13	0,6397 (7)	0,4484 (3)	0,5830 (2)	0,0219 (8)
O4	0,6585 (5)	0,2615 (2)	0,59000 (18)	0,0253 (6)
O7	-0,1727 (5)	0,5640 (2)	0,3728 (2)	0,0310 (7)
O6	0,8678 (5)	0,5839 (2)	0,6054 (2)	0,0294 (7)
C10	0,8667 (7)	0,3393 (3)	0,7116 (2)	0,0217 (8)
O5	0,5025 (5)	0,5178 (2)	0,54468 (19)	0,0232 (6)
O1	0,3515 (8)	0,5777 (4)	0,9929 (3)	0,0534 (10)
C8	0,6611 (6)	0,3424 (3)	0,7645 (2)	0,0206 (7)
N2	0,6300 (6)	0,4279 (3)	0,8085 (2)	0,0276 (7)
H2	0,696509	0,483661	0,793301	0,033*
C26	-0,3533 (8)	0,5738 (4)	0,3275 (3)	0,0327 (9)
H26	-0,421457	0,635543	0,312575	0,039*
N1	0,8012 (8)	0,4135 (5)	0,9724 (3)	0,0507 (13)
N4	1,2270 (7)	0,6547 (3)	0,7743 (3)	0,0346 (9)
C16	1,0826 (7)	0,5820 (3)	0,7671 (3)	0,0282 (8)

C15	1,1276 (6)	0,4931 (3)	0,7065 (3)	0,0243 (8)
H15A	1,200230	0,519208	0,655510	0,029*
H15B	1,222450	0,443988	0,734751	0,029*
C11	0,8494 (7)	0,2626 (3)	0,6384 (3)	0,0249 (8)
H11A	0,967142	0,275554	0,598860	0,030*
H11B	0,870268	0,193600	0,662164	0,030*
C19	0,3531 (7)	0,4594 (3)	0,5048 (2)	0,0209 (8)
C27	-0,4162 (7)	0,4794 (4)	0,3079 (3)	0,0286 (9)
C24	0,1803 (7)	0,4993 (3)	0,4618 (3)	0,0237 (8)
H24	0,154411	0,570306	0,458215	0,028*
C25	-0,1390 (7)	0,4618 (3)	0,3790 (3)	0,0253 (8)
C23	0,0490 (7)	0,4281 (4)	0,4249 (3)	0,0239 (8)
C20	0,3921 (7)	0,3566 (3)	0,5138 (3)	0,0221 (8)
N3	0,9340 (5)	0,4405 (3)	0,6808 (2)	0,0206 (7)
N5	-0,2784 (7)	0,4087 (3)	0,3411 (3)	0,0305 (8)
C28	-0,5985 (9)	0,4518 (5)	0,2598 (3)	0,0407 (11)
C2	0,5380 (11)	0,5369 (5)	1,0144 (4)	0,0476 (13)
C21	0,2619 (7)	0,2853 (3)	0,4737 (3)	0,0240 (8)
H21	0,290126	0,214405	0,476865	0,029*
C1	0,2748 (15)	0,6559 (7)	1,0473 (5)	0,069 (2)
H1A	0,135086	0,677283	1,028362	0,104*
H1B	0,370820	0,714144	1,045570	0,104*
H1C	0,265899	0,629981	1,105397	0,104*
C12	0,5774 (7)	0,3506 (3)	0,5657 (3)	0,0229 (8)
C5	0,9095 (11)	0,4405 (6)	1,0388 (5)	0,0607 (17)
H5	1,040729	0,408573	1,049512	0,073*
C9	1,0295 (7)	0,2954 (3)	0,7728 (3)	0,0283 (9)
H9A	1,036197	0,337823	0,823747	0,043*
H9B	1,167509	0,294186	0,745269	0,043*
H9C	0,988988	0,225969	0,788553	0,043*
C3	0,6585 (12)	0,5673 (6)	1,0845 (4)	0,0585 (17)
H3	0,616722	0,620320	1,121792	0,070*
C7	0,4883 (7)	0,4308 (4)	0,8812 (3)	0,0305 (9)
H7A	0,428834	0,362301	0,891280	0,037*
H7B	0,370775	0,478152	0,869589	0,037*
N6	-0,7444 (9)	0,4333 (6)	0,2191 (4)	0,0627 (16)
C17	1,4234 (8)	0,6586 (4)	0,7263 (4)	0,0408 (11)
H17A	1,450935	0,591851	0,700870	0,061*

H17B	1,539056	0,676665	0,764289	0,061*
H17C	1,411688	0,709811	0,681415	0,061*
C4	0,8377 (14)	0,5149 (7)	1,0942 (5)	0,0662 (19)
H4	0,921462	0,529666	1,142477	0,079*
C14	0,8200 (6)	0,4966 (3)	0,6241 (2)	0,0220 (8)
C22	0,0903 (7)	0,3222 (3)	0,4292 (3)	0,0245 (8)
H22	-0,000811	0,275873	0,401233	0,029*
C6	0,6072 (9)	0,4658 (4)	0,9587 (3)	0,0376 (11)
C18	1,1860 (11)	0,7403 (4)	0,8303 (4)	0,0455 (13)
H18A	1,132766	0,797822	0,797132	0,068*
H18B	1,316419	0,760205	0,858796	0,068*
H18C	1,081134	0,720683	0,872757	0,068*

Параметры атомного смещения ( $\text{Å}^2$ ) для (си\_20221392\_0т)

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O3	0,0277 (14)	0,0267 (15)	0,0317 (15)	-0,0066 (13)	0,0016 (13)	-0,0018 (13)
O2	0,0398 (18)	0,0347 (18)	0,0417 (17)	-0,0114 (15)	0,0064 (15)	-0,0164 (15)
C13	0,0234 (19)	0,0206 (19)	0,0218 (17)	0,0054 (15)	-0,0037 (15)	0,0048 (15)
O4	0,0293 (14)	0,0171 (12)	0,0294 (14)	0,0038 (11)	-0,0063 (12)	-0,0025 (11)
O7	0,0313 (16)	0,0240 (15)	0,0376 (17)	0,0001 (12)	-0,0104 (14)	0,0053 (13)
O6	0,0277 (15)	0,0223 (15)	0,0382 (16)	-0,0018 (12)	-0,0066 (13)	0,0062 (12)
C10	0,0239 (19)	0,0177 (17)	0,0236 (18)	0,0039 (15)	-0,0013 (16)	0,0004 (14)
O5	0,0240 (14)	0,0162 (14)	0,0293 (15)	0,0000 (11)	-0,0085 (12)	0,0000 (12)
O1	0,063 (3)	0,051 (2)	0,046 (2)	0,000 (2)	-0,0123 (19)	-0,0057 (18)
C8	0,0206 (17)	0,0231 (19)	0,0181 (16)	0,0018 (14)	-0,0041 (15)	-0,0013 (14)
N2	0,0238 (17)	0,0285 (18)	0,0305 (17)	-0,0012 (14)	-0,0001 (14)	-0,0030 (14)
C26	0,026 (2)	0,032 (2)	0,040 (2)	-0,0015 (19)	-0,0054 (18)	0,0085 (19)
N1	0,040 (3)	0,069 (3)	0,043 (3)	-0,021 (2)	-0,008 (2)	0,005 (2)

N4	0,036 (2)	0,029 (2)	0,039 (2)	-0,0047 (16)	-0,0051 (18)	-0,0051 (17)
C16	0,031 (2)	0,026 (2)	0,0284 (19)	-0,0031 (18)	-0,0072 (17)	-0,0020 (18)
C15	0,0177 (17)	0,0232 (19)	0,032 (2)	-0,0009 (15)	-0,0045 (16)	-0,0032 (15)
C11	0,0253 (18)	0,0188 (17)	0,031 (2)	0,0049 (15)	-0,0055 (18)	-0,0013 (16)
C19	0,0191 (18)	0,0213 (18)	0,0223 (17)	0,0009 (15)	-0,0027 (14)	-0,0010 (15)
C27	0,024 (2)	0,035 (2)	0,027 (2)	-0,0038 (17)	-0,0037 (17)	0,0026 (17)
C24	0,023 (2)	0,0220 (19)	0,0262 (19)	0,0017 (16)	-0,0033 (16)	-0,0001 (17)
C25	0,0250 (19)	0,0241 (19)	0,0268 (19)	0,0050 (16)	-0,0029 (17)	0,0025 (16)
C23	0,024 (2)	0,025 (2)	0,0233 (18)	0,0029 (16)	-0,0066 (15)	-0,0007 (16)
C20	0,025 (2)	0,0183 (17)	0,0230 (18)	0,0006 (15)	-0,0032 (15)	-0,0008 (15)
N3	0,0191 (15)	0,0177 (15)	0,0250 (16)	0,0008 (13)	-0,0044 (13)	0,0005 (12)
N5	0,0294 (19)	0,031 (2)	0,0307 (19)	-0,0033 (15)	-0,0091 (15)	0,0017 (16)
C28	0,035 (3)	0,047 (3)	0,040 (2)	-0,007 (2)	-0,012 (2)	0,005 (2)
C2	0,053 (4)	0,051 (3)	0,039 (3)	-0,005 (3)	-0,002 (2)	0,001 (2)
C21	0,026 (2)	0,0201 (19)	0,026 (2)	-0,0006 (15)	-0,0047 (16)	-0,0015 (16)
C1	0,081 (5)	0,068 (5)	0,059 (4)	0,023 (4)	0,010 (4)	-0,014 (4)
C12	0,0239 (19)	0,0225 (19)	0,0222 (19)	-0,0012 (16)	-0,0035 (16)	-0,0014 (15)
C5	0,048 (3)	0,067 (4)	0,068 (4)	-0,002 (3)	-0,021 (3)	0,015 (3)
C9	0,027 (2)	0,027 (2)	0,031 (2)	0,0007 (15)	-0,0062 (19)	0,0024 (17)
C3	0,060 (4)	0,079 (5)	0,036 (3)	-0,013 (4)	-0,008 (3)	-0,001 (3)
C7	0,0236 (19)	0,039 (2)	0,029 (2)	0,0033 (18)	-0,0010 (16)	-0,008 (2)
N6	0,047 (3)	0,084 (4)	0,057 (3)	-0,020 (3)	-0,029 (3)	0,015 (3)
C17	0,029 (2)	0,031 (2)	0,062 (3)	-0,0083 (19)	-0,001 (2)	-0,007 (2)
C4	0,072 (5)	0,068 (4)	0,059 (4)	-0,017 (4)	-0,004 (4)	-0,009 (3)
C14	0,0234 (19)	0,0183 (19)	0,0242 (18)	0,0010 (14)	0,0002 (15)	-0,0006 (16)

C22	0,024 (2)	0,026 (2)	0,0239 (19)	-0,0024 (17)	-0,0058 (17)	-0,0032 (16)
C6	0,046 (3)	0,041 (3)	0,026 (2)	-0,016 (2)	0,001 (2)	0,0069 (19)
C18	0,061 (4)	0,034 (3)	0,042 (3)	-0,006 (2)	0,001 (2)	-0,013 (2)

Геометрические параметры ( $\text{Å}$ , °) для (си\_20221392\_0т)

O3—C8	1,236 (5)	C27—C28	1,434 (7)
O2—C16	1,238 (6)	C24—H24	0,9500
C13—O5	1,401 (5)	C24—C23	1,384 (6)
C13—C12	1,373 (6)	C25—C23	1,468 (5)
C13—C14	1,463 (6)	C25—N5	1,278 (6)
O4—C11	1,436 (5)	C23—C22	1,419 (6)
O4—C12	1,337 (5)	C20—C21	1,403 (6)
O7—C26	1,361 (6)	C20—C12	1,439 (6)
O7—C25	1,364 (5)	N3—C14	1,369 (5)
O6—C14	1,222 (5)	C28—N6	1,155 (8)
C10—C8	1,552 (6)	C2—C3	1,405 (9)
C10—C11	1,538 (6)	C2—C6	1,357 (9)
C10—N3	1,479 (5)	C21—H21	0,9500
C10—C9	1,530 (6)	C21—C22	1,386 (6)
O5—C19	1,375 (5)	C1—H1A	0,9800
O1—C2	1,347 (9)	C1—H1B	0,9800
O1—C1	1,426 (9)	C1—H1C	0,9800
C8—N2	1,335 (6)	C5—H5	0,9500
N2—H2	0,8800	C5—C4	1,389 (13)
N2—C7	1,460 (6)	C9—H9A	0,9800
C26—H26	0,9500	C9—H9B	0,9800
C26—C27	1,340 (7)	C9—H9C	0,9800
N1—C5	1,304 (8)	C3—H3	0,9500
N1—C6	1,430 (9)	C3—C4	1,342 (13)
N4—C16	1,331 (6)	C7—H7A	0,9900
N4—C17	1,462 (7)	C7—H7B	0,9900
N4—C18	1,456 (7)	C7—C6	1,511 (6)
C16—C15	1,536 (6)	C17—H17A	0,9800
C15—H15A	0,9900	C17—H17B	0,9800
C15—H15B	0,9900	C17—H17C	0,9800
C15—N3	1,471 (5)	C4—H4	0,9500

C11—H11A	0,9900	C22—H22	0,9500
C11—H11B	0,9900	C18—H18A	0,9800
C19—C24	1,395 (6)	C18—H18B	0,9800
C19—C20	1,382 (6)	C18—H18C	0,9800
C27—N5	1,381 (6)		
O5—C13—C14	113,5 (3)	C14—N3—C15	111,8 (4)
C12—C13—O5	110,1 (4)	C25—N5—C27	104,6 (4)
C12—C13—C14	136,1 (4)	N6—C28—C27	177,2 (7)
C12—O4—C11	118,1 (3)	O1—C2—C3	124,6 (7)
C26—O7—C25	105,3 (4)	O1—C2—C6	113,3 (5)
C11—C10—C8	111,1 (3)	C6—C2—C3	122,0 (7)
N3—C10—C8	113,4 (3)	C20—C21—H21	121,3
N3—C10—C11	111,3 (3)	C22—C21—C20	117,4 (4)
N3—C10—C9	110,5 (3)	C22—C21—H21	121,3
C9—C10—C8	104,0 (3)	O1—C1—H1A	109,5
C9—C10—C11	106,0 (3)	O1—C1—H1B	109,5
C19—O5—C13	105,4 (3)	O1—C1—H1C	109,5
C2—O1—C1	115,9 (5)	H1A—C1—H1B	109,5
O3—C8—C10	118,7 (3)	H1A—C1—H1C	109,5
O3—C8—N2	125,7 (4)	H1B—C1—H1C	109,5
N2—C8—C10	115,3 (4)	C13—C12—C20	107,4 (4)
C8—N2—H2	119,2	O4—C12—C13	130,7 (4)
C8—N2—C7	121,5 (4)	O4—C12—C20	121,9 (3)
C7—N2—H2	119,2	N1—C5—H5	119,2
O7—C26—H26	126,7	N1—C5—C4	121,6 (7)
C27—C26—O7	106,6 (4)	C4—C5—H5	119,2
C27—C26—H26	126,7	C10—C9—H9A	109,5
C5—N1—C6	116,6 (6)	C10—C9—H9B	109,5
C16—N4—C17	124,8 (4)	C10—C9—H9C	109,5
C16—N4—C18	118,9 (5)	H9A—C9—H9B	109,5
C18—N4—C17	116,2 (4)	H9A—C9—H9C	109,5
O2—C16—N4	122,0 (4)	H9B—C9—H9C	109,5
O2—C16—C15	119,9 (4)	C2—C3—H3	122,9
N4—C16—C15	118,1 (4)	C4—C3—C2	114,1 (7)
C16—C15—H15A	109,2	C4—C3—H3	122,9
C16—C15—H15B	109,2	N2—C7—H7A	109,8
H15A—C15—H15B	107,9	N2—C7—H7B	109,8

N3—C15—C16	111,9 (3)	N2—C7—C6	109,6 (4)
N3—C15—H15A	109,2	H7A—C7—H7B	108,2
N3—C15—H15B	109,2	C6—C7—H7A	109,8
O4—C11—C10	117,9 (3)	C6—C7—H7B	109,8
O4—C11—H11A	107,8	N4—C17—H17A	109,5
O4—C11—H11B	107,8	N4—C17—H17B	109,5
C10—C11—H11A	107,8	N4—C17—H17C	109,5
C10—C11—H11B	107,8	H17A—C17—H17B	109,5
H11A—C11—H11B	107,2	H17A—C17—H17C	109,5
O5—C19—C24	124,0 (4)	H17B—C17—H17C	109,5
O5—C19—C20	112,0 (4)	C5—C4—H4	117,7
C20—C19—C24	124,0 (4)	C3—C4—C5	124,7 (7)
C26—C27—N5	110,2 (4)	C3—C4—H4	117,7
C26—C27—C28	126,7 (5)	O6—C14—C13	119,7 (4)
N5—C27—C28	123,1 (4)	O6—C14—N3	122,1 (4)
C19—C24—H24	122,3	N3—C14—C13	118,2 (4)
C23—C24—C19	115,4 (4)	C23—C22—H22	119,5
C23—C24—H24	122,3	C21—C22—C23	120,9 (4)
O7—C25—C23	117,5 (4)	C21—C22—H22	119,5
N5—C25—O7	113,2 (4)	N1—C6—C7	114,2 (5)
N5—C25—C23	129,3 (4)	C2—C6—N1	120,8 (5)
C24—C23—C25	119,8 (4)	C2—C6—C7	124,9 (5)
C24—C23—C22	122,1 (4)	N4—C18—H18A	109,5
C22—C23—C25	118,1 (4)	N4—C18—H18B	109,5
C19—C20—C21	120,1 (4)	N4—C18—H18C	109,5
C19—C20—C12	105,0 (3)	H18A—C18—H18B	109,5
C21—C20—C12	134,9 (4)	H18A—C18—H18C	109,5
C15—N3—C10	125,1 (3)	H18B—C18—H18C	109,5
C14—N3—C10	123,1 (3)		

### Биологическая активность стереоизомеров

Пример ID			Категория биоактивности		
Рацемат	S	R	Рацемат	S	R
130		129	C	неакт.	C
	49	50	B	A	C
81	135	79	B	неакт.	B
106		107	B	неакт.	B
<i>Не произв.</i>		102	<i>n/a</i>	неакт.	B
15			A	неакт.	B

	136	7	A	неакт.	B
15			A	неакт.	A
8	137	40	A	неакт.	A
5	138	6	A	неакт.	A

### **Включение посредством ссылки**

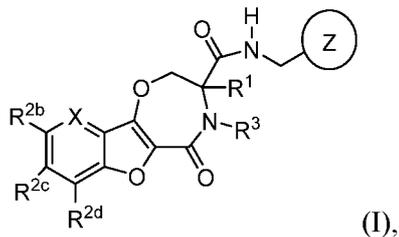
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В случае разночтений настоящая заявка, включая любые определения в настоящем документе, будет иметь преимущественную силу.

### **Эквиваленты**

Несмотря на то, что обсуждены конкретные воплощения настоящего изобретения, вышеприведенное описание является иллюстративным, а не ограничивающим. После ознакомления с настоящим описанием и приведенной формулой изобретения специалистам в данной области техники станут очевидны многие вариации настоящего изобретения. Полный объем изобретения должен быть определен со ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описание вместе с такими вариациями.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>1</sup> представляет собой низший алкил;

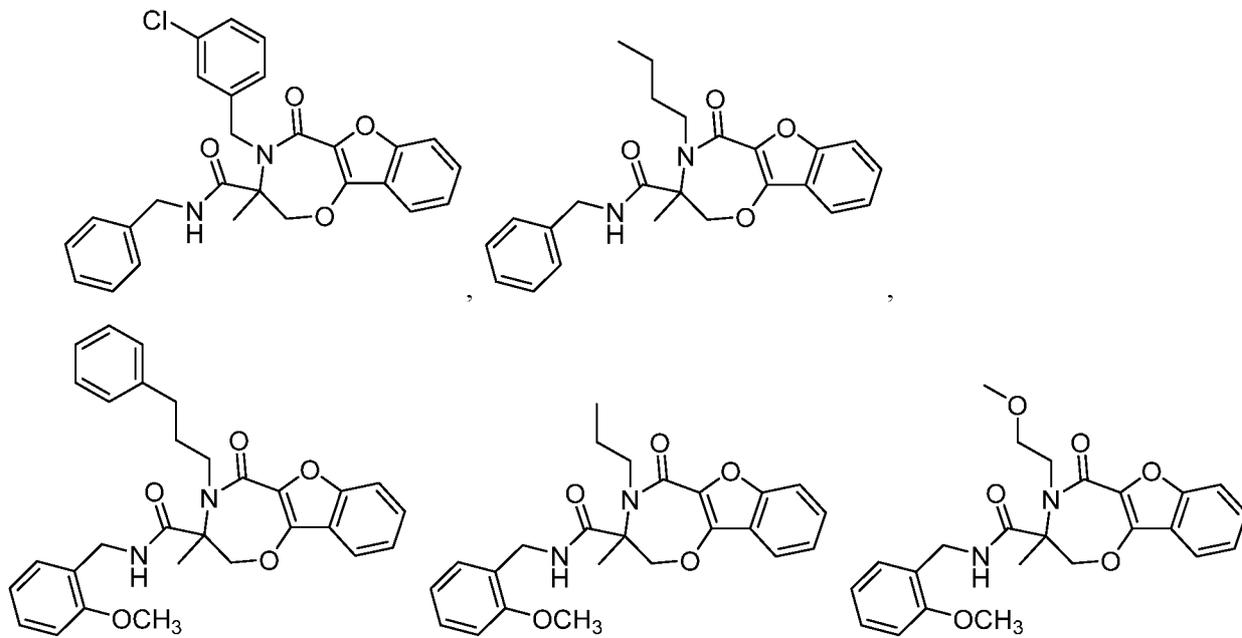
X представляет собой C-R<sup>2a</sup> или N;

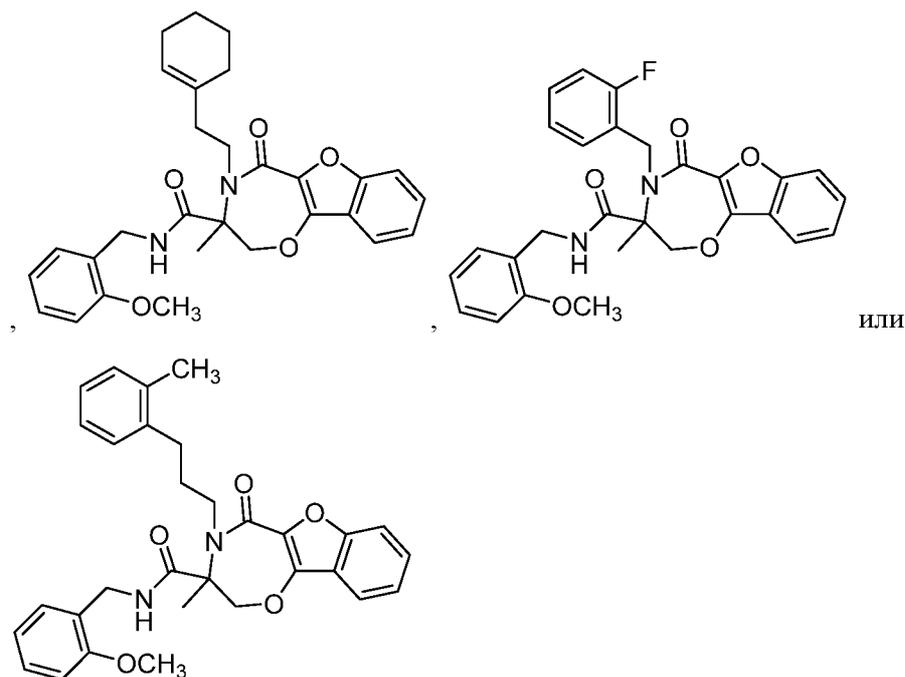
каждый из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> и R<sup>2d</sup> независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галоген, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, циано, ацил, карбокси, сложный эфир или амидо;

R<sup>3</sup> представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл, арилалкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклилалкил, амидоалкил, алкоксиалкил или ацилалкил; и

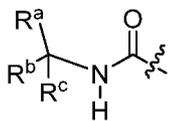
Z представляет собой замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо, например, возможно замещенное одной или более группами, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циано, ацила, карбокси, сложного эфира, амидо, алкокси и галогена,

при условии, что указанное соединение не представляет собой:





2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой метил.
3. Соединение по п. 1 или 2, где  $X$  представляет собой  $N$ .
4. Соединение по п. 1 или 2, где  $X$  представляет собой  $C-R^{2a}$ .
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  независимо представляют собой водород, метил, пропенил, хлор, фтор, галогеналкил (например, трифторметил), пятичленный гетероарил, циклопропил или группу амидо, имеющую структуру:



, где  $R^a$  представляет собой водород или алкил, и  $R^b$  и  $R^c$  взятые вместе образуют циклоалкил или гетероцикл.

6. Соединение по п. 5, где  $R^b$  и  $R^c$  взятые вместе образуют циклобутил.
7. Соединение по п. 5 или 6, где  $R^a$  представляет собой водород или метил.
8. Соединение по п. 5, где  $R^b$  и  $R^c$  взятые вместе образуют оксетан.
9. Соединение по п. 8, где  $R^a$  представляет собой метил.
10. Соединение по п. 5, где по меньшей мере один из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой 5-членный гетероарил.
11. Соединение по п. 10, где указанный 5-членный гетероарил представляет собой тиазолил или оксазол, возможно замещенные трифторметилом, хлором или циано.
12. Соединение по п. 10, где указанный 5-членный гетероарил представляет собой оксазол-2-ил.
13. Соединение по п. 10, где указанный 5-членный гетероарил представляет собой 4-цианооксазол-2-ил.
14. Соединение по любому из пп. 1-13, где  $R^{2a}$  представляет собой водород.

15. Соединение по пп. 1-14, где каждый из  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

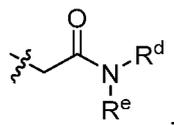
16. Соединение по пп. 1-14, где каждый из  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

17. Соединение по любому из пп. 1-14, где каждый из  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1-4, где каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой амидоалкил.

20. Соединение по п. 19, где указанный амидоалкил имеет структуру:



где  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбраны из алкила или гидроксиалкила, или  $R^d$  и  $R^e$  взятые вместе образуют гетероциклическое кольцо.

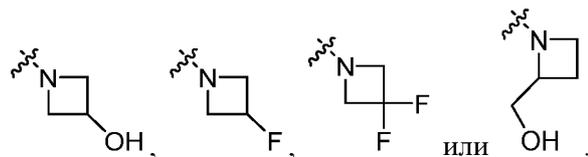
21. Соединение по п. 20, где каждый из  $R^d$  и  $R^e$  представляет собой метил.

22. Соединение по п. 21, где  $R^d$  и  $R^e$  независимо замещены одним или более атомами дейтерия.

23. Соединение по п. 22, где  $R^d$  представляет собой метил, и  $R^e$  представляет собой  $-(CH_2)_2OH$ .

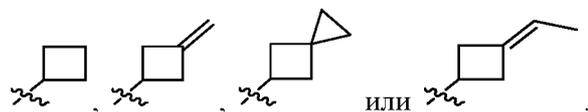
24. Соединение по п. 23, где  $R^d$  и  $R^e$  взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют азетидин, возможно замещенный одним или более галогеном, гидроксилем или гидроксиалкилом.

25. Соединение по п. 24, где указанный азетидин представляет собой:



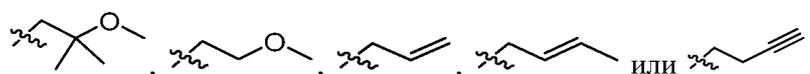
26. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил.

27. Соединение по п. 26, где  $R^3$  представляет собой:



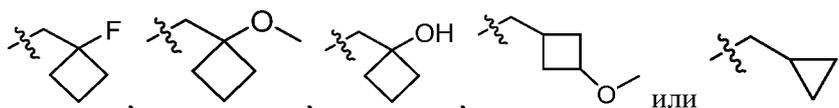
28. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил или  $C_2$ - $C_6$  алкинил, возможно замещенные алкокси.

29. Соединение по п. 28, где  $R^3$  представляет собой:



30. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой  $-CH_2$ -циклоалкил, возможно замещенный галогеном, алкокси или гидроксилем.

31. Соединение по п. 30, где  $R^3$  представляет собой:



32. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой ацилалкил, имеющий структуру:

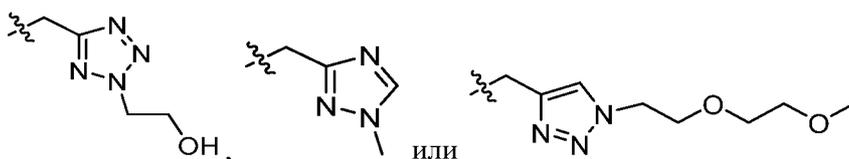


33. Соединение по п. 32, где  $R^f$  представляет собой этил или циклопропил.

34. Соединение по любому из пп. 1-18, где  $R^3$  представляет собой  $-(CH_2)_{1-3}$ -гетероарил, возможно замещенный алкилом, гидроксильным или алкоксиалкоксиалкилом.

35. Соединение по п. 34, где указанный гетероарил представляет собой тетразол, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол.

36. Соединение по п. 35, где  $R^3$  представляет собой:



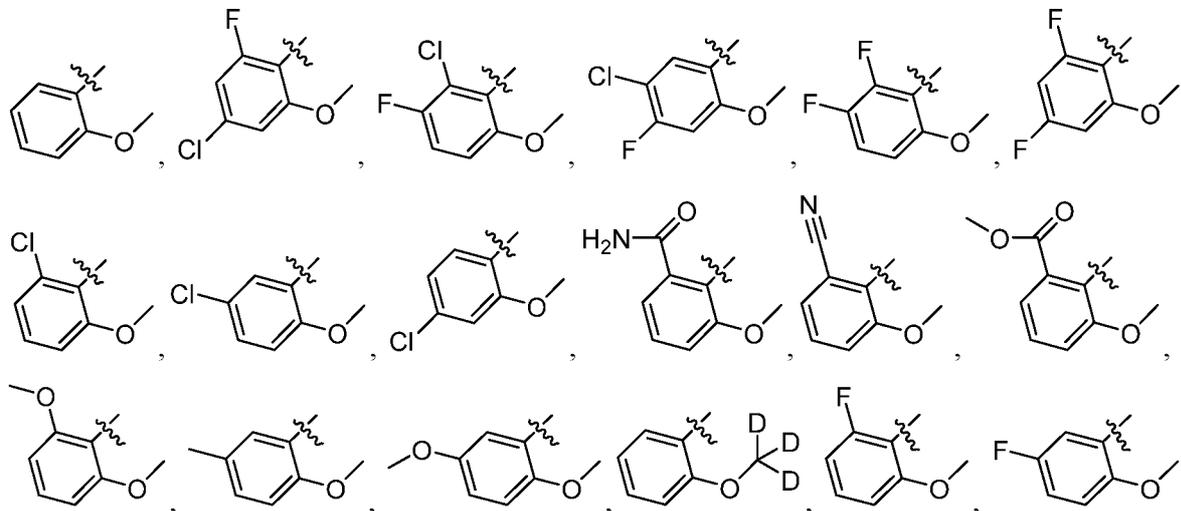
37. Соединение по любому из пп. 1-36, где  $Z$  представляет собой фенил, пиридинил, нафтил, изохинолинил или хинолинил, каждый из которых возможно замещен одной или более группами, выбранными из нижнего алкила, нижнего алкокси, галогена, галогеналкокси, амидо и циано.

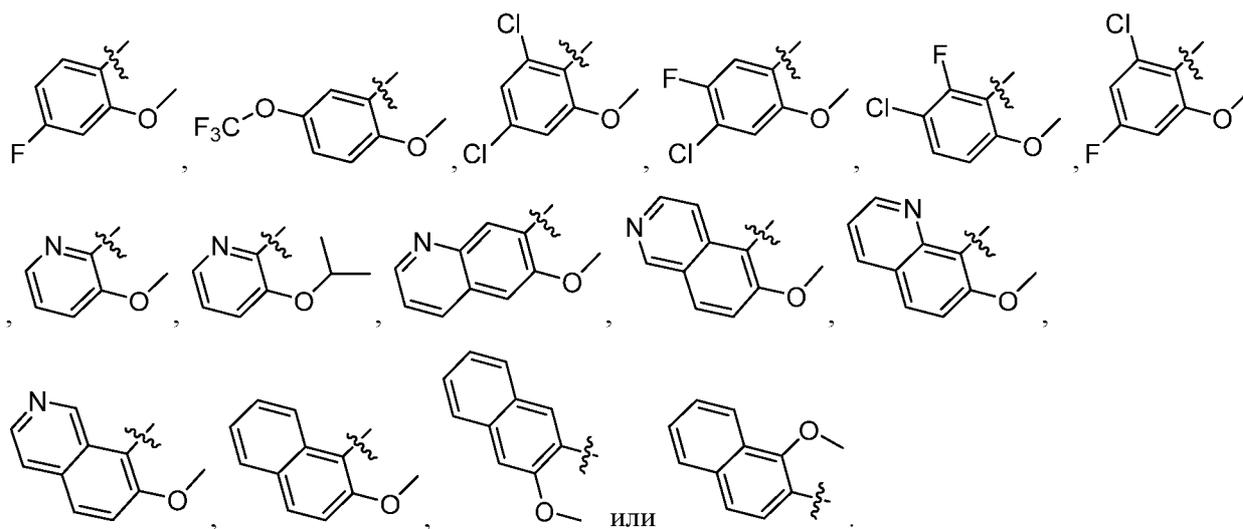
38. Соединение по п. 37, где  $Z$  замещен одной или более группами, выбранными из метокси, изопропилокси, хлора, фтора, трифторметокси, циано и карбамоила.

39. Соединение по п. 37 или 38, где  $Z$  является моно-, ди- или тризамещенным.

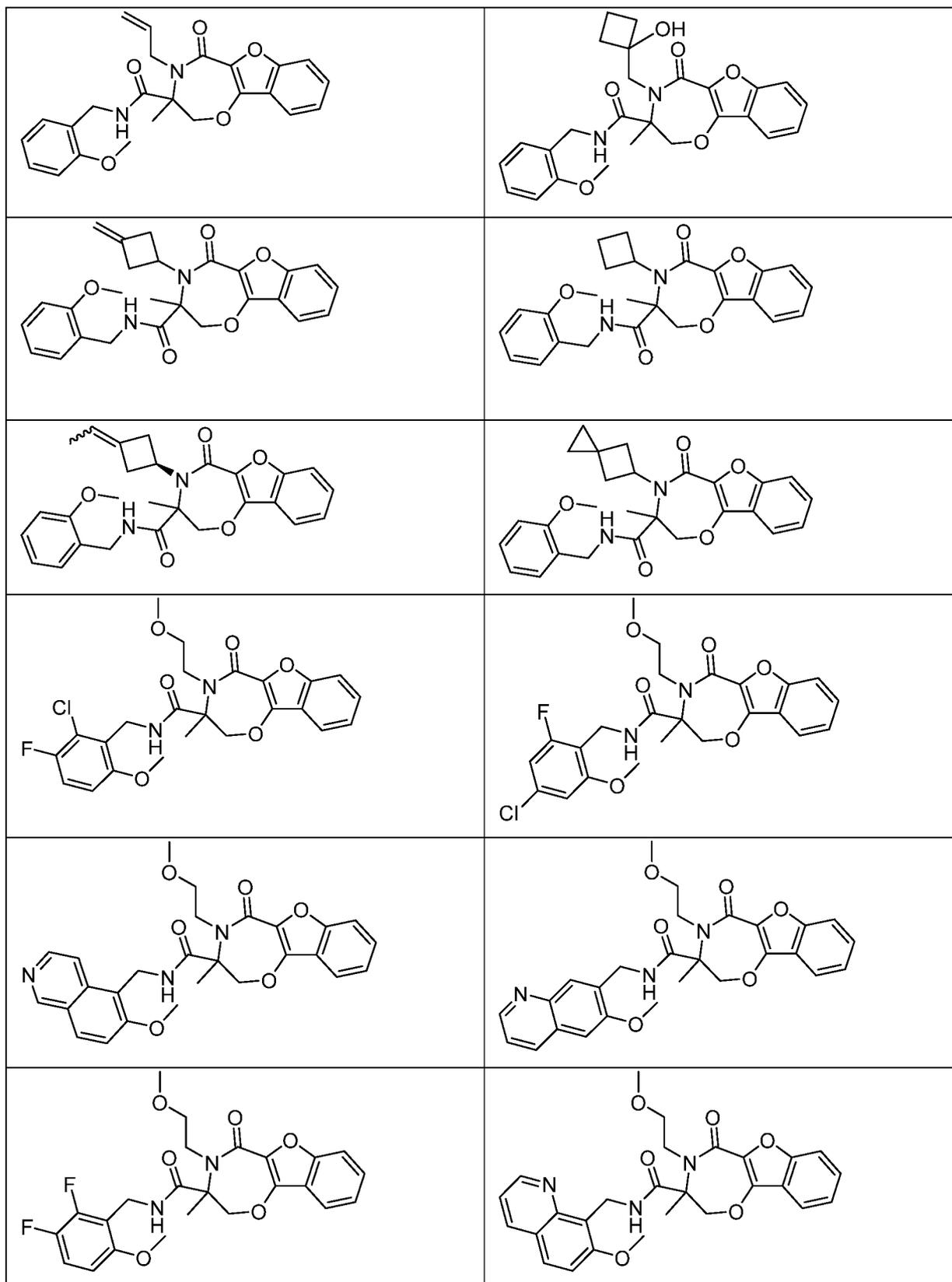
40. Соединение по п. 37 или 38, где  $Z$  представляет собой фенил, замещенный метокси и по меньшей мере одним дополнительным заместителем.

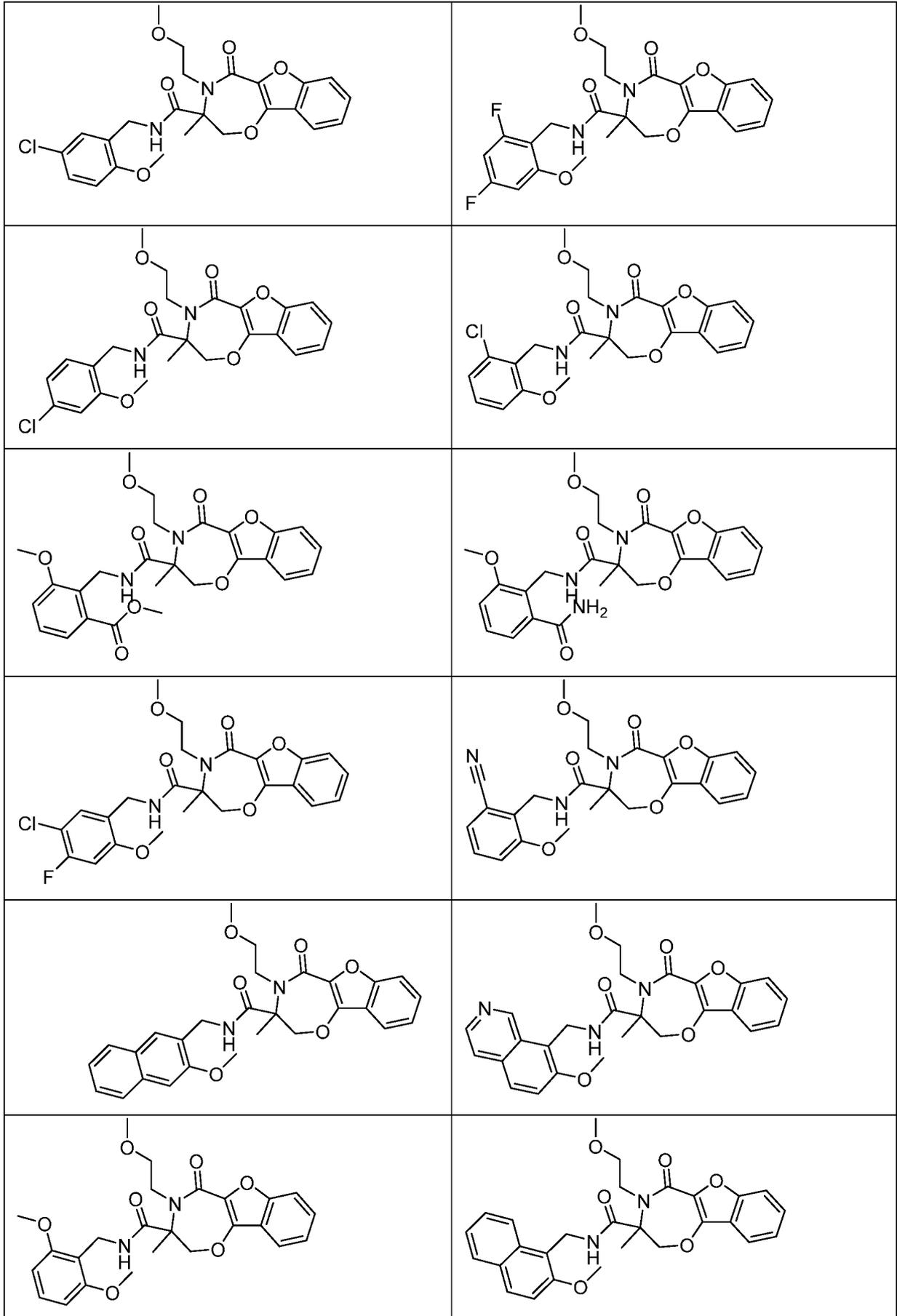
41. Соединение по любому из пп. 1-40, где  $Z$  представляет собой:

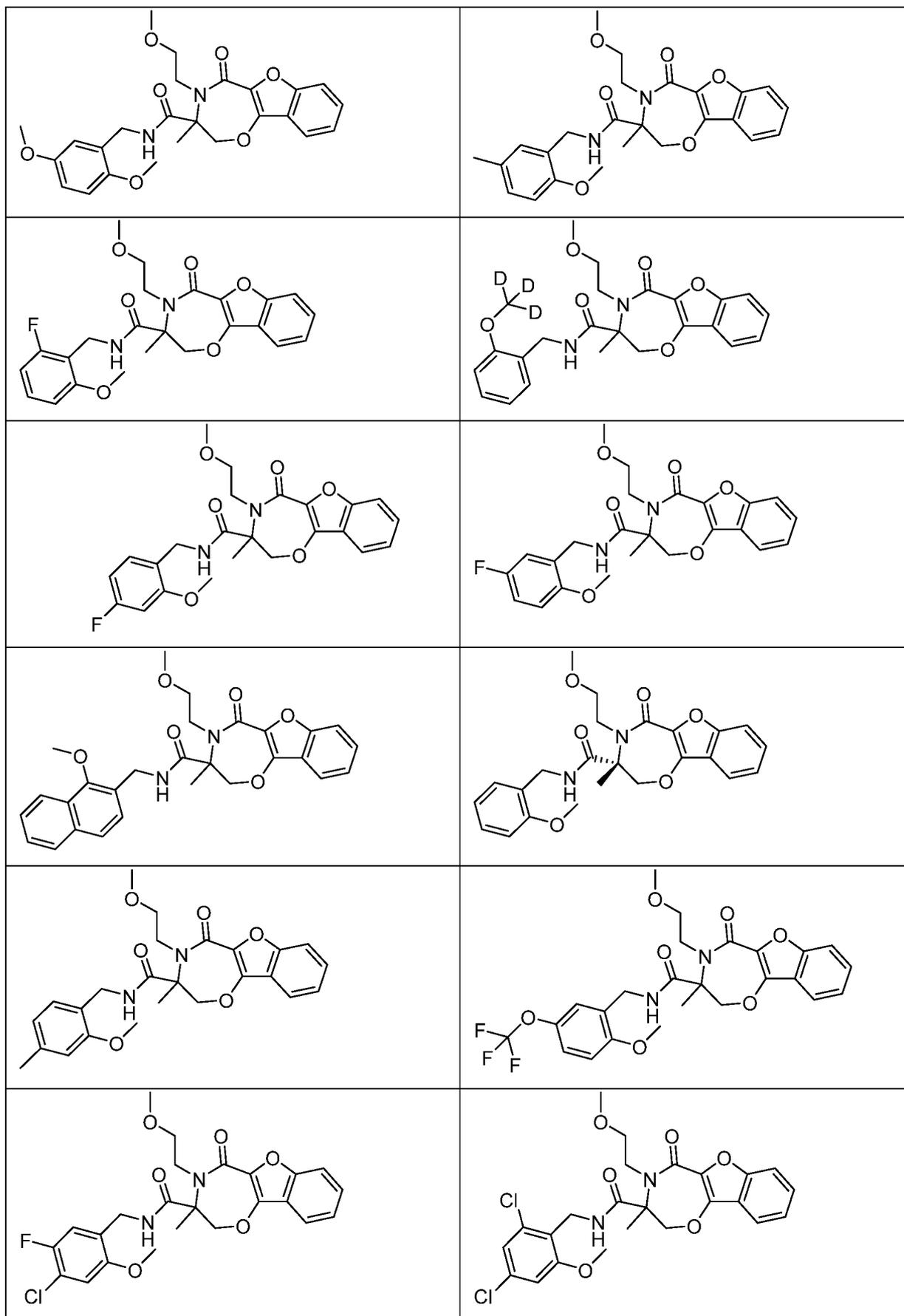


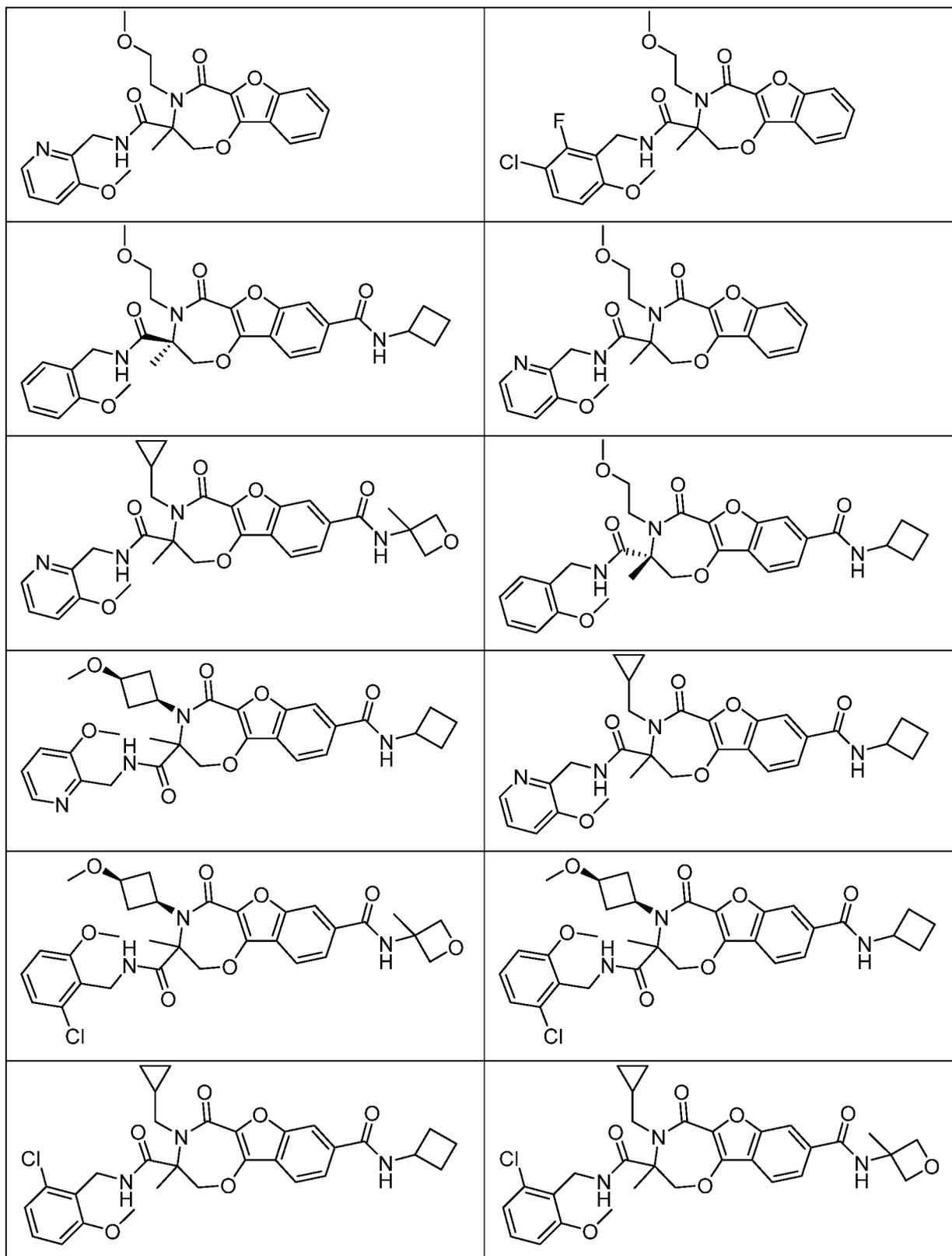


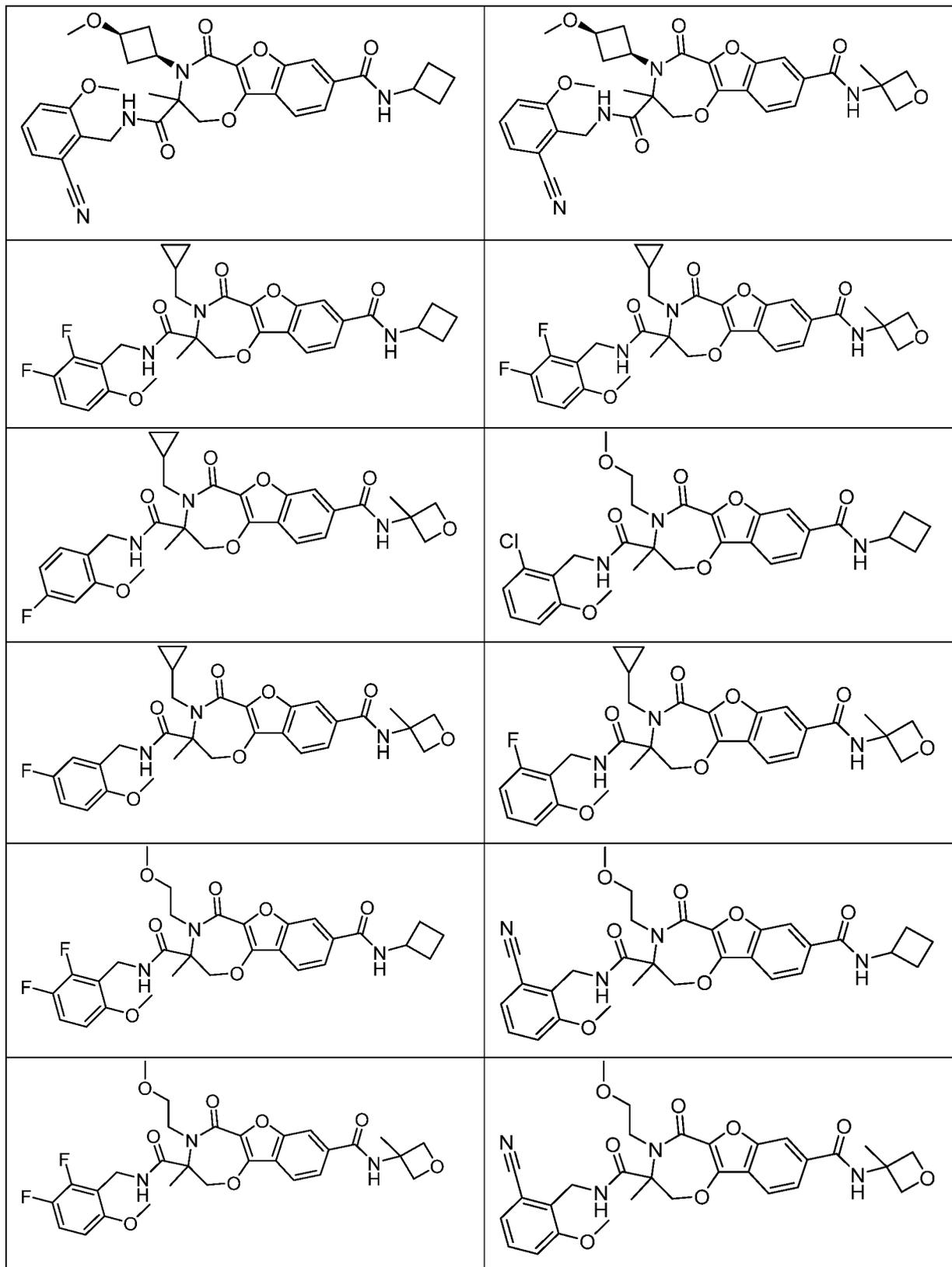
42. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из:

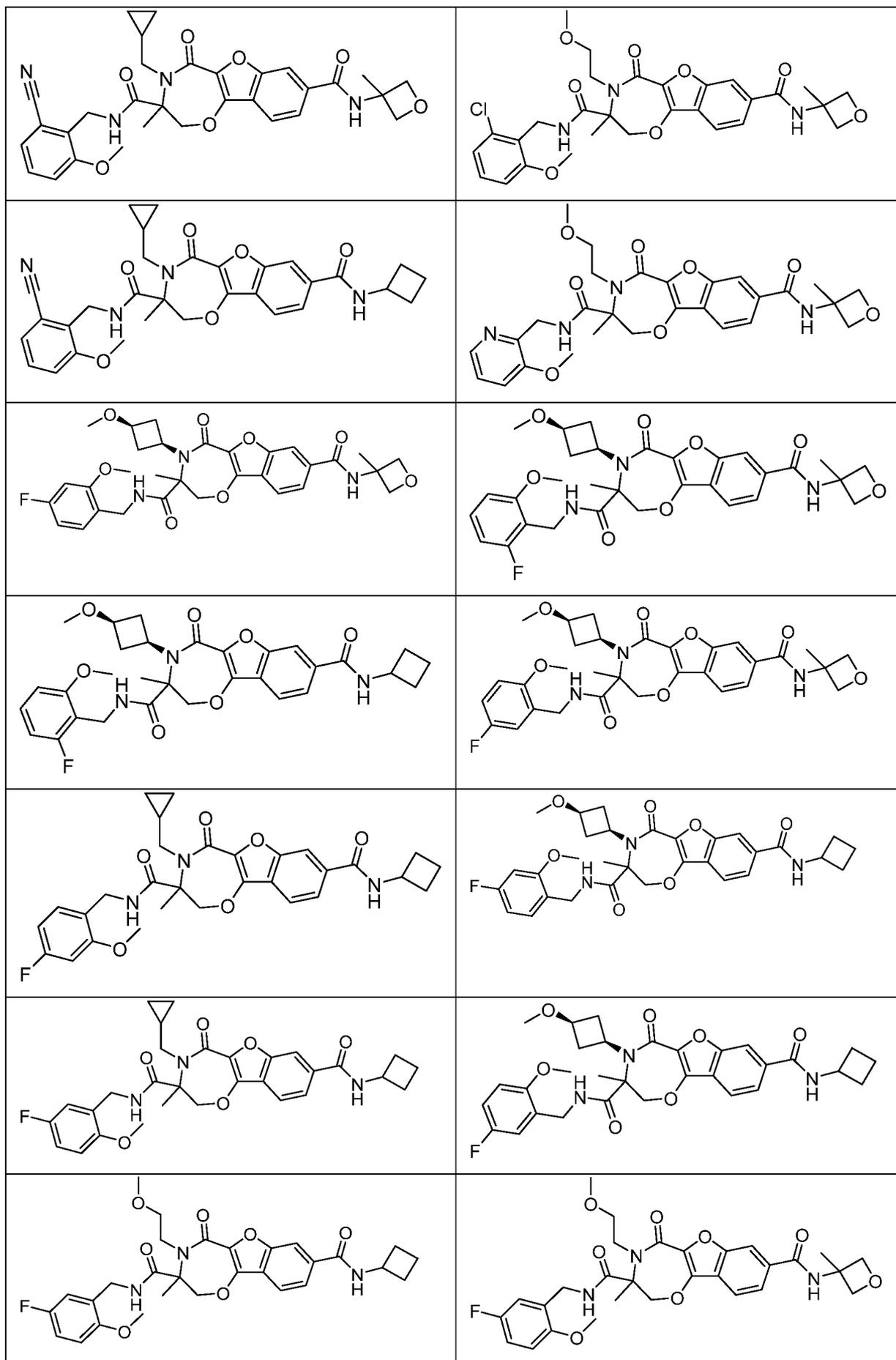



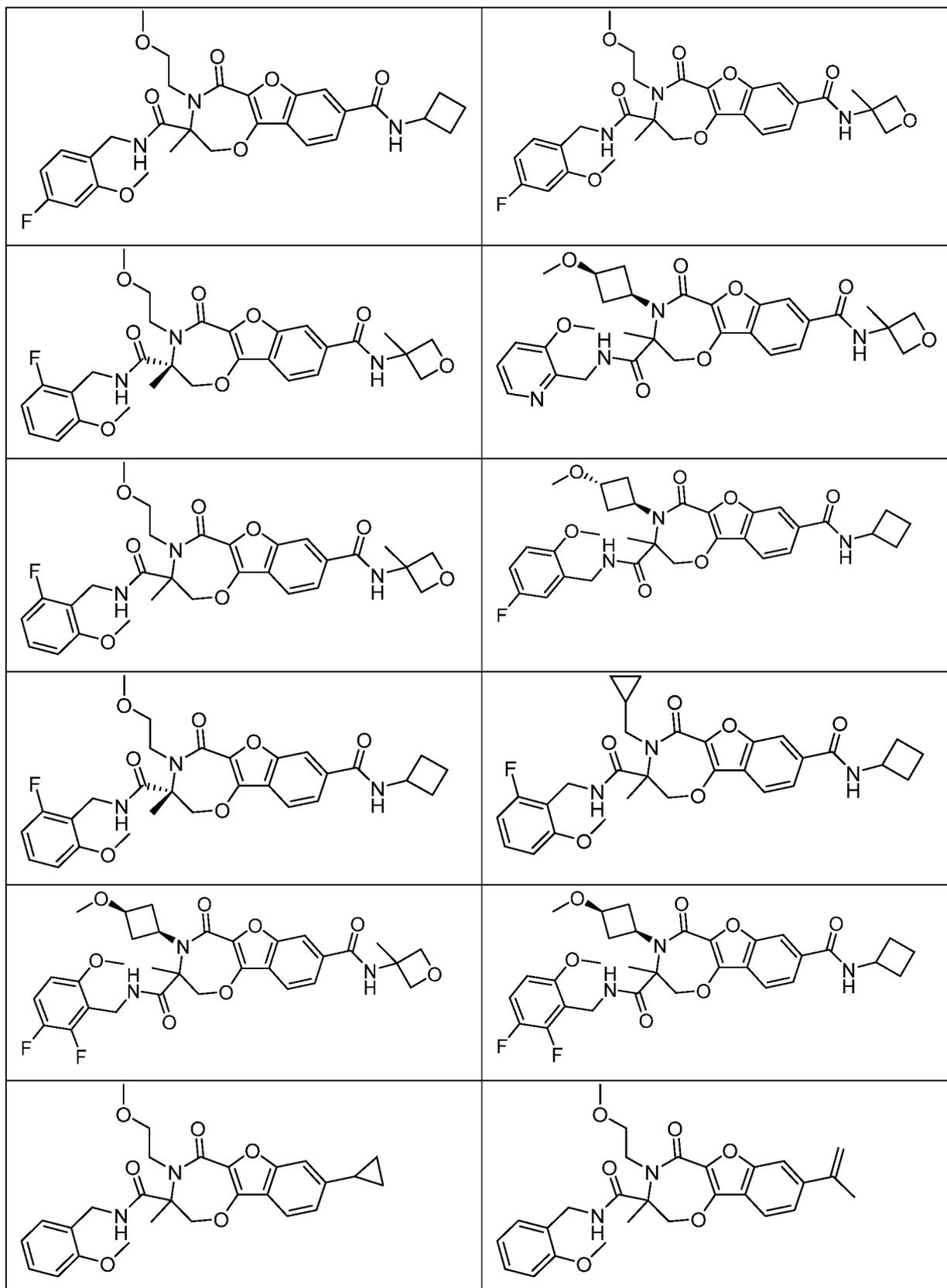


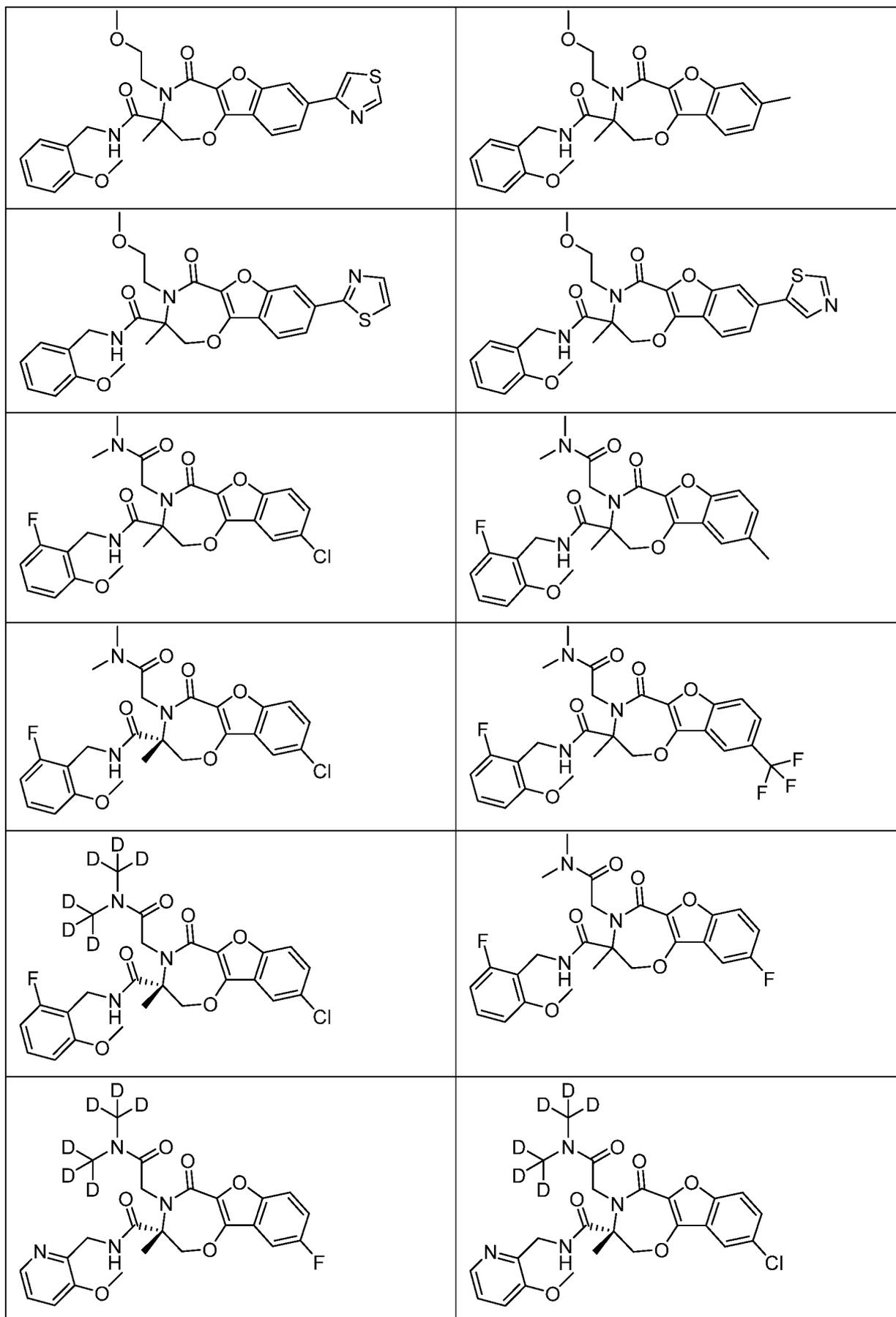


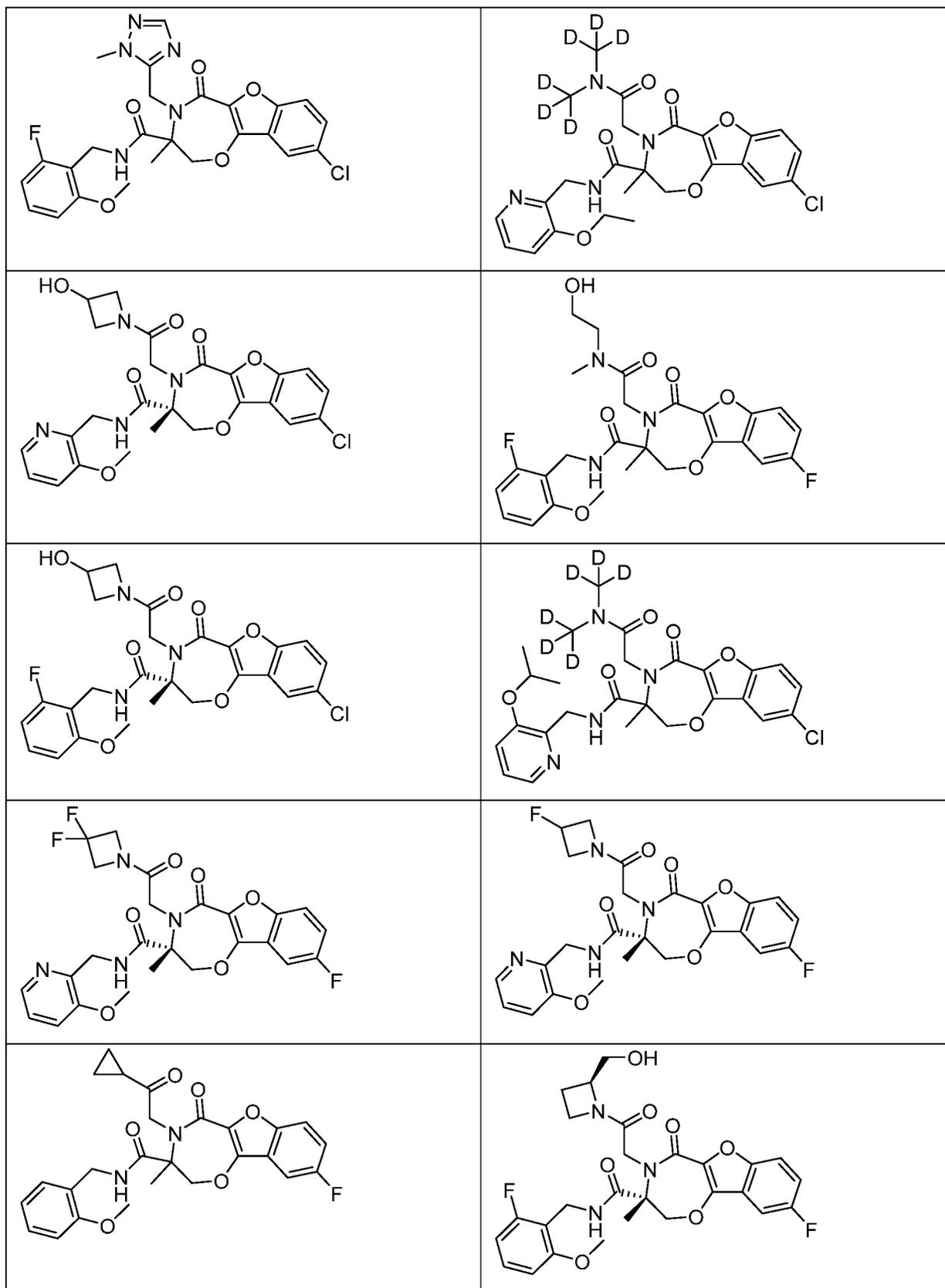


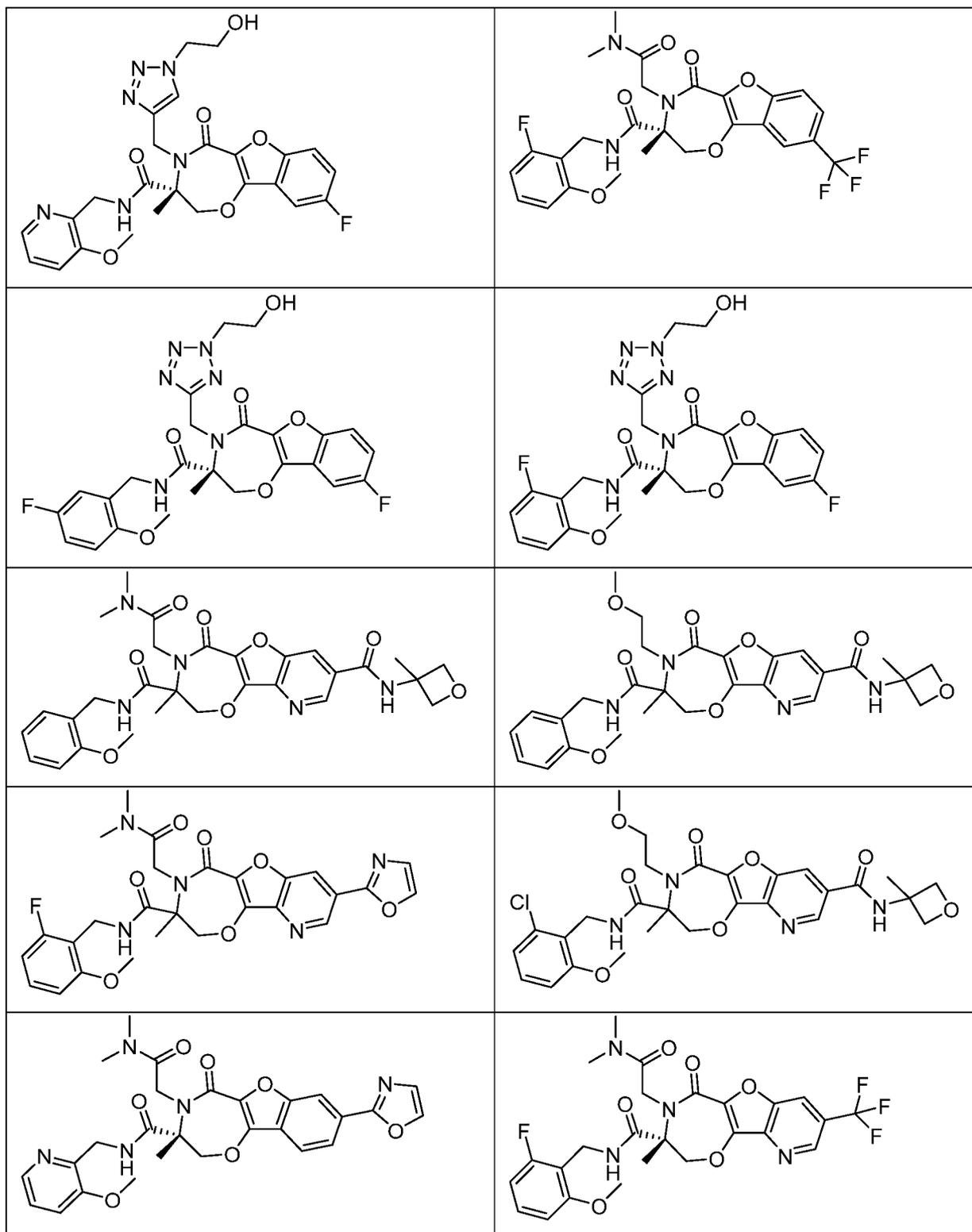


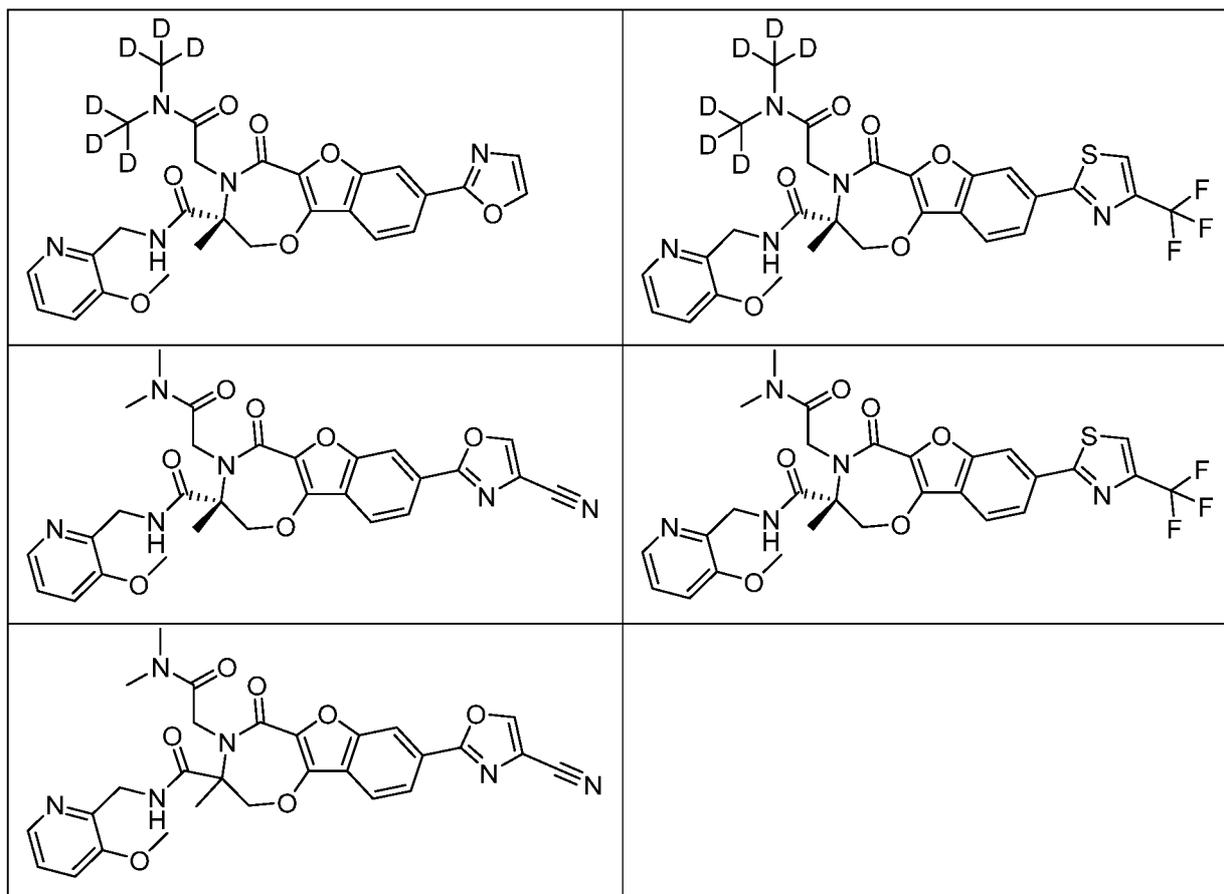










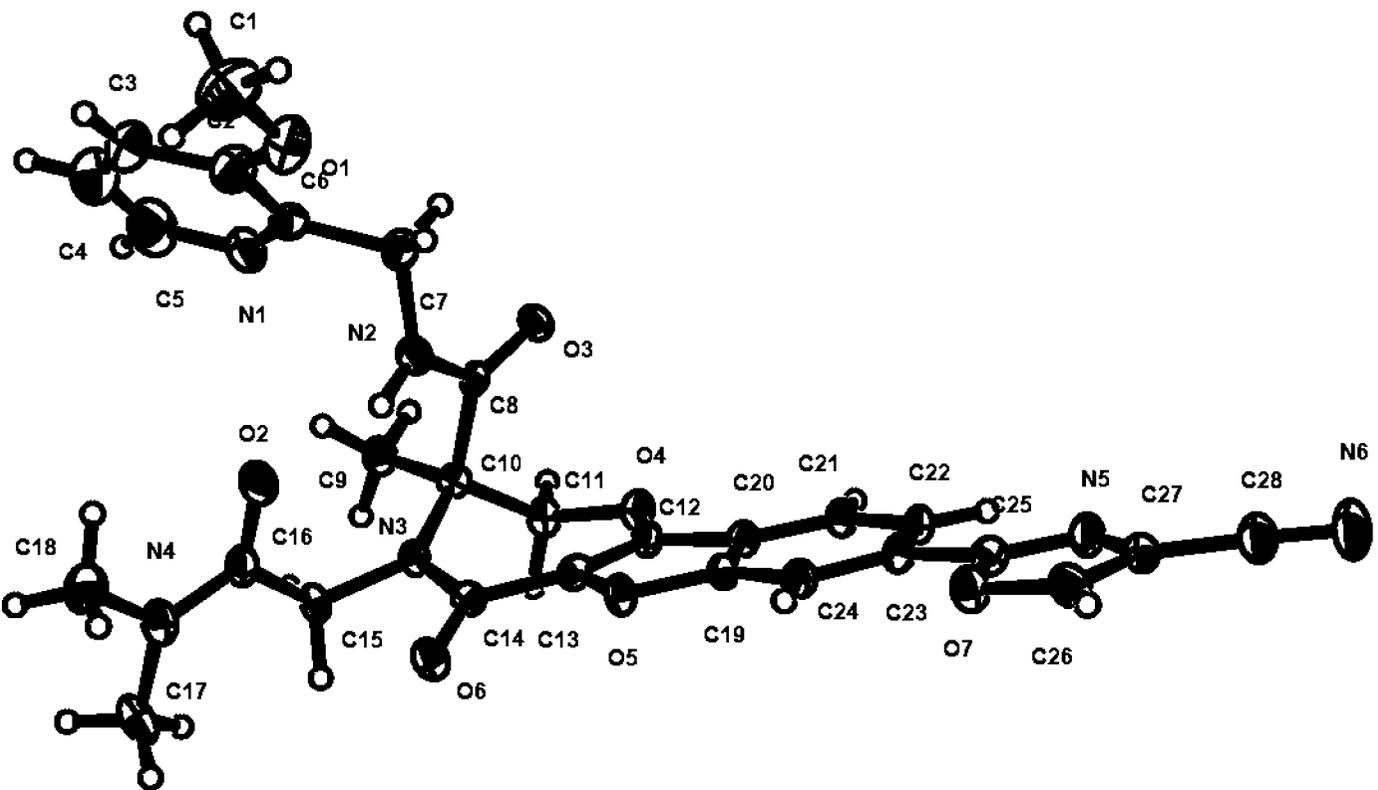


или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

44. Способ лечения воспалительного заболевания или эндотелиальной дисфункции, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 43 нуждающемуся в этом субъекту.

45. Способ по п. 44, где указанное воспалительное заболевание или эндотелиальная дисфункция выбраны из атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта, заболевания периферических артерий, коронарных микрососудистых заболеваний, стенокардии, системной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и диабетических микрососудистых заболеваний, таких как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия или диабетическая невропатия, либо аутоиммунных, воспалительных или инфекционных заболеваний.



ФИ  
1.1