

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201791816 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30(22) Дата подачи заявки
2016.03.14

(51) Int. Cl. C07D 493/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ KV1.3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 15159080.9

(32) 2015.03.13

(33) EP

(86) PCT/EP2016/055451

(87) WO 2016/146583 2016.09.22

(71) Заявитель:

4СК АГ (DE)

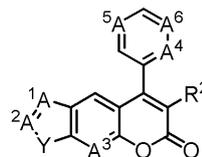
(72) Изобретатель:

Таслер Штефан, Криммельбайн
Ильга, Краус Юрген, Зая Мирко (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению общей формулы (II) или его соли или сольвату, а также к применению в медицине, которое их предусматривает,



II,

где A^1 выбран из группы, состоящей из N и C- R^8 ; A^2 выбран из группы, состоящей из N и C- R^3 ; A^3 выбран из группы, состоящей из N и C- R^9 ; A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C- R^1 ; R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила, галогена, (C₁-C₃)алкокси и (C₁-C₃)галогеналкила; R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила; R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)алкил-NR⁴R⁵ и циано, где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₃-C₅)циклоалкила, (C₃-C₅)гетероциклоалкила и (C₁-C₃)алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR⁶, где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила; Y выбран из группы, состоящей из O и S; R^8 выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₅)циклоалкила и (C₃-C₅)гетероциклоалкила; и R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкокси; при этом определенные конкретные соединения исключены согласно условию, и к способам получения данных соединений.

A1

201791816

201791816

A1

ИНГИБИТОРЫ Kv1.3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам потенциал-зависимого калиевого канала Kv1.3 и к их применению в лечении состояний, при которых активность Kv1.3 способствует болезненному состоянию, в частности, тех состояний, которые опосредованы активированными эффекторными Т-клетками памяти.

Предпосылки изобретения

Потенциал-зависимые калиевые каналы обеспечивают основную ионную проводимость, детектируемую как в возбудимых, так и в невозбудимых клетках, и выполняют важные функции в клеточных процессах, таких как регуляция ионного равновесия, мембранного потенциала, секреции и способности клеток к возбуждению (Lan et al., Cancer Biol. Ther. 2005, 4, 1342). Такие явления могут опосредовать или запускать определенные сигнальные каскады, которые обуславливают широкое разнообразие клеточных процессов.

Для определенных клеток иммунной системы, например, необходимо сложное взаимодействие различных ионных каналов для превращения болезнетворного сигнала в соответствующее действие, такое как пролиферация и/или секреция цитокинов. Особенно в Т- и В-лимфоцитах данный тип активации запускает кальциевый сигнал в клетке, который должен поддерживаться на протяжении продолжительного периода времени для обеспечения транскрипционной активности и, следовательно, завершенности программы активации. У Т-клеток активация посредством Т-клеточного рецептора (TCR) запускает сигнальный каскад, приводящий в результате к высвобождению кальция из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. Это высвобождение запускает открытие CRAC (канала, активируемого высвобождением Ca^{2+}), создавая возможность большой притока кальция в клетку. Для поддержания такого притока кальция на протяжении продолжительного периода времени, что необходимо для эффективной Т-клеточной иммунной реакции на клеточном уровне, калий должен быть высвобожден из цитозоля. Для этой цели Т-клетки наделены двумя калиевыми каналами: KCa3.1 (IK-1), который является

кальций-зависимым и, следовательно, открывается при повышении концентрации кальция в цитозоле, и Kv1.3, который является потенциал-зависимым и открывается вследствие деполяризации мембранного потенциала, вызванного притоком кальция. Оба они действуют совместно для выведения калия, обеспечивая в то же время дополнительный приток кальция через CRAC в клетку. Это взаимодействие CRAC, IK-1 и Kv1.3 принципиально важно для активации лимфоцитов с обеспечением пролиферации и/или продуцирования цитокинов (Lewis, Annu. Rev. Immunol. 2001, 19, 497; Vig et al., Nat. Immunol. 2009, 10, 21; Feske et al., Nat. Rev. Immunol. 2012, 12, 532).

Различные субпопуляции Т- и В-клеток демонстрируют различные количества экспрессируемых IK-1 и Kv1.3, среди которых в В-клетках памяти с переключенным синтезом изотипа и повторно активируемых эффекторных Т-клетках памяти (в T_{EM}-клетках; CD4⁺ Т-клетках и CD8⁺ Т-клетках) доминирует Kv1.3. Данные субпопуляции лимфоцитов представляют собой фенотип с Kv1.3^{на высоком уровне} IK-1^{на низком уровне}, при котором выявляли количество экспрессируемого Kv1.3, составляющее 1000-2900 каналов на клетку, тогда как количество канала IK-1 в данных клетках явно ниже 100. В противоположность этому, другие активированные субпопуляции Т- и В-клеток демонстрируют относительно одинаковые количества экспрессируемых Kv1.3 и IK-1, составляющие несколько сотен на клетку для каждого, а в некоторых случаях даже с преобладанием IK-1 (для дополнительной информации смотрите обзорные статьи, перечисленные ниже).

Следовательно, ингибирование Kv1.3 является эффективным в уменьшении пролиферации лимфоцитов и/или продуцирования цитокинов с фенотипом Kv1.3^{на высоком уровне} IK-1^{на низком уровне}, тогда как предполагается, что другие субпопуляции лимфоцитов незначительно реагируют (для дополнительной информации смотрите обзорные статьи, перечисленные в следующем абзаце, и Shah et al., Cell. Immunol. 2003, 22, 100).

В нескольких обзорных статьях рассматривают структуру канала Kv1.3, распределение в тканях и типах клеток человека и фармакологический потенциал его ингибирования для лечения

заболеваний, в том числе: Wulff et al., Chem. Rev. 2008, 108, 1744; Lam et al., Drug Dev. Res. 2011, 72, 573; Wang et al., Pharmacother. 2013, 33, 515.

Было выдвинуто предположение о том, что T_{EM}-клетки с фенотипом Kv1.3^{на высоком уровне}IK-1^{на низком уровне} являются ключевой субпопуляцией опосредствующих заболевания лимфоцитов в аутоиммунных нарушениях, обусловленных T-клетками (для дополнительной информации смотрите обзорные статьи из предыдущего абзаца). Это было непосредственно продемонстрировано в изолятах от пациентов-людей, например, с диабетом 1 типа (T1D; PNAS 2006, 103, 17414), ревматоидным артритом (RA; PNAS 2006, 103, 17414), рассеянным склерозом (MS; J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; PNAS 2005, 102, 11094), псориазом и псориазическим артритом (J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 118; J. Autoimmunity 2014, 55, 63) и гломерулонефритом, вызванным антителами к базальной мембране клубочков (Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2010, 299, F1258). В PBMC, выделенных от пациентов с острым коронарным синдромом (ACS), число CD4⁺CD28^{null} T-клеток было значительно выше, чем в контрольной группе здоровых людей и непосредственно коррелировало с уровнями hs-CRP у данных пациентов. У этих пациентов данная связанная с заболеваниями субпопуляция T-клеток сверхэкспрессирует Kv1.3 (Huang et al., J. Geriatric Cardiol. 2010, 7, 40), и было выявлено, что она состоит в основном из T_{EM}-клеток (Xu et al., Clin. Immunol. 2012, 142, 209). В индуцированной мокроте от пациентов с астмой, были выявлены повышенные уровни T_{EM}-клеток, имеющих при этом фенотип с повышенным уровнем экспрессии Kv1.3 (Koshy et al., J. Biol. Chem. 2014, 289, 12623).

Также сообщалось, что T_{EM}-клетки являются важными участниками в развитии заболевания и/или прогрессировании хронических заболеваний, таких как васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (ANCA) (AAV; Abdulahad et al., Arthritis Res. Ther. 2011, 13, 236; Wilde et al., Arthritis Res. Ther. 2010, 12, 204), системная красная волчанка (SLE; Dolff et al., Ann. Rheum. Dis. 2010, 69, 2034), реакция "трансплантат против хозяина" (Yamashita et al.,

Blood 2004, 103, 3986; Zhang et al., J. Immunol. 2005, 174, 3051; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), воспалительные заболевания кишечника (IBD; Kanai et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 290, G1051), в том числе болезнь Крона (de Tena et al., J. Clin. Immunol. 2004, 24, 185; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), аутоиммунный тиреоидит и болезнь Хашимото (Seddon et al., J. Exp. Med. 1999, 189, 279; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), увеит, в том числе промежуточный увеит (Pedroza-Seres et al., Br. J. Ophthalmol. 2007, 91, 1393; Oh et al., J. Immunol. 2011, 187, 3338; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), очаговая алопеция (Gilhar et al., J. Invest. Dermatol. 2013, 133, 2088), витилиго, листовидная пузырчатка, миозит с включениями, дерматомиозит и склеродермия (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Более того, также была описана важная функция В-клеток памяти с переключенным синтезом изотипа в патогенезе заболевания для T1D, RA и MS (Wulff et al., J. Immunol. 2004, 173, 776), болезни Грейвса и Хашимото и синдрома Шегрена (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Кроме того, сообщалось о том, что ингибиторы Kv1.3 ингибируют дифференциацию и пролиферацию CD8⁺ T_{EM}/T_{EMRA}-клеток и высвобождение ими гранзима В, и связаны с уменьшением их нейротоксичности и, следовательно, с возможностью лечения нейровоспалительных нарушений, таких как MS (Wang et al., PLoS One 2012, 7, e43950; Hu et al., PLoS One 2013, 8, e54267).

Более того, Kv1.3 был выявлен в других типах клеток иммунной системы, таких как макрофаги (DeCoursey et al., J. Membrane Biol. 1996, 152, 141; Villalonga et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 352, 913), микроглия (Eder, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1998, 275, C327; Menteyne et al., PLoS One 2009, 4, e6770; Pannasch et al., Mol. Cell. Neurosci. 2006, 33, 401), дендритные клетки (Zsiros et al., J. Immunol. 2009, 183, 4483), неадгезивные естественные клетки-киллеры (Koshy et al., PLoS One 2013, 8, e76740), в клетках ЦНС, таких как клетки-предшественники нейронов человека (Wang et al., J. Neurosci. 2010, 30, 5020; Peng et al., J. Neurosci. 2010, 30, 10609),

постганглионарные симпатические нейроны (Doczi et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008, 295, 733), определенные центральные и периферические нейроны, нейроны в ядре одиночного пути (Ramirez-Navarro et al., *J. Neurophysiol.* 2011, 105, 2772) и олигодендроциты (Tegla et al., *Exp. Mol. Pathol.* 2011, 91, 335.). Что касается клеток микроглии, то их нейротоксичный эффект при активации либо гликопротеином HIV-1 gp120, либо белком tat HIV-1 был нейтрализован с помощью обработки ингибиторами Kv1.3, что подчеркивает их потенциал для терапии HIV-1-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND) и других опосредованных воспалением неврологических нарушений (Liu et al., *Cell Death Dis.* 2012, 3, e254; и *PLoS One* 2013, 8, e64904). Более того, примирование микроглии β -амилоидом, приводящее к продуцированию активных форм кислорода (ROS) при вторичном стимулировании, ингибировали путем обработки ингибиторами Kv1.3, делая таким образом каналы Kv1.3 потенциальными мишенями для уменьшения индуцированного микроглией оксидативного стресса при болезни Альцгеймера (Schilling et al., *J. Cell. Physiol.* 2011, 226, 3295). Более того, было показано, что ингибирование Kv1.3 уменьшает миграцию микроглии (Nutile-McMenemy et al., *J. Neurochem.* 2007, 103, 2035). В отношении макрофагов было показано, что ингибиторы Kv1.3, например, модулируют молекулы, ассоциированные с метаболизмом холестерина, ингибируя таким образом дифференциацию макрофагов в ксантомные клетки, что представляет собой стратегию лечения атеросклероза (также известного как атеросклеротическое поражение сосудов или ASVD) (Yang et al., *J. Lipid Res.* 2013, 54, 34).

Также Kv1.3 был выявлен в ганглиозных клетках сетчатки (Koeberle et al., *Cell Death Diff.* 2010, 17, 134), тромбоцитах и мегакариocyтах (McCloskey et al., *J. Physiol.* 2010, 588, 1399; Emerson, *J. Physiol.* 2010, 588, 1809) и в озлокачествленных эпителиальных клетках молочной железы человека (Jang et al., *BMJ reports* 2009, 42, 535), в клетках рака яичника человека, таких как SKOV3 (Weng et al., *Prog. Mod. Biomed.* 2011, 11, 2053),

клетках аденокарциномы легкого человека A549 (Jang et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 651, 26), жировой ткани, и гепатоцитах (Uradhyay et al., PNAS 2013, 110, E2239), и клеточных линиях скелетных мышц (Hamilton et al., J. Physiol. Sci. 2014, 64, 13). Кроме того, сообщалось о том, что Kv1.3 представляет собой возможный сенсор метаболизма в обонятельной луковице (Fadool et al., PLoS One 2011, 6, e24921; Tucker et al., J. Physiol. 2013, 10, 2541 и J. Neuroendocrinol. 2012, 24, 1087). Более того, Kv1.3 был выявлен во внутренней мембране митохондрий, где они вовлечены в природный путь апоптоза, и их ингибирование оценивали в отношении лечения хронического лимфобластного лейкоза (B-CLL) (Leanza et al., Leukemia 2013, 27, 1782), остеосаркомы, нейробластомы и меланомы (Leanza et al., EMBO Mol. Med. 2012, 4, 577; Wu et al., Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 19245; Leanza et al., Curr. Pharmaceut. Design 2014, 20, 189), и предлагали для деплеции макрофагов, ассоциированных с опухолью (Leanza et al., Curr. Med. Chem. 2012, 19, 5394). Также было показано, что ингибиторы Kv1.3 активно подавляют миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, что может представлять собой новый принцип лечения рестеноза/гиперплазии неоинтимы (Jackson, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010, 30, 1073; Cheong et al., Cardiovasc. Res. 2011, 89, 282; Olschewski, Cardiovasc. Res. 2011, 89, 255; Ciudad et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012, 32, 1299; Ishii et al., Free Rad. Biol. Med. 2013, 65, 102; Ciudad et al., Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.; DOI 10,1007/s00424-014-1607-y).

Также было показано, что экспрессия Kv1.3 является возможным маркером заболевания в биоптатах воспаленной слизистой оболочки от пациентов с язвенным колитом и коррелирует с уровнями экспрессии определенных цитокинов (Hansen et al., J. Crohn's Col. 2014, 8, 1378).

Было показано, что ингибитор Kv1.3 уменьшает уровни активации Th2-клеток и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток в РВМС от пациентов с острым ишемическим инсультом (AIS), потенциально уменьшая его нежелательные клинические последствия (Folyovich et al., CNS Neurol. Disorders Drug Targets 2014, 13, 801).

В отношении CD4⁺ Т-лимфоцитов от РВМС, выделенных от пациентов с эссенциальной гипертензией, хроническим слабовыраженным воспалительным заболеванием, сообщалось о повышенных уровнях экспрессии Kv1.3 по сравнению с контрольной группой без заболевания (Li, *Exp. Clin. Cardiol.* 2014, 20, 5870).

Сообщалось об эффективности ингибиторов Kv1.3 в отношении соответствующих животных моделей аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, MS, очаговая алопеция, ревматоидный артрит, диабет I типа, аллергический и контактный дерматит вследствие раздражения (Azam et al., *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, 1419; Ueyama et al., *Clin. Experiment. Dermatol.* 2013, 38, 897; Kundu-Raychaudhuri et al., *J. Autoimmunity* 2014, 55, 63), гломерулонефрит, вызванный антителами к базальной мембране клубочков (как причина быстро прогрессирующего гломерулонефрита), а также в отношении астмы, хронического заболевания почек, почечного фиброза при хронической почечной недостаточности и терминальной стадии заболевания почек (Kazama, *J. Physiol. Sci.* 2015, 65, 25; Kazama et al., *Int. J. Nephrol.* 2012, ID статьи 581581), и в отношении меланомы, ожирения, инсулинорезистентности, и нейропротекции, и восстановления функции нервной ткани (Peng et al., *Neuro-Oncology* 2014, 16, 528). Сообщалось, что ингибитор Kv1.3 уменьшает объем опухоли в ксенотрансплантатной модели с применением клеток аденокарциномы легкого человека A549 (Jang et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 651, 26) и уменьшает образование гиперплазии интимы, указывая на терапевтический потенциал в отношении рестеноза (Cidad et al., *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014, 28, 501). Ингибирование Kv1.3 предупреждало образование бляшек и уменьшало экзоцитоз цитоплазматических гранул из CD4⁺CD28^{null} Т-клетках в крысиной модели атеросклероза, демонстрируя потенциал в подавлении развития атеросклероза и предупреждении острого коронарного синдрома (Wu et al., *Heart Vessels* 2015, 30, 108).

Было показано, что комбинация ингибитора IK-1 и ингибитора Kv1.3 является эффективной в предупреждении отторжения трансплантата в животной модели (Grgic et al., *Transplant. Proc.*

2009, 41, 2601). Сообщалось о подобном эффекте для ингибитора Kv1.3, корреолида С, в отношении модели васкуляризированного композитного аллотрансплантата (VCA) (Hautz et al., *Transplant. Int.* 2013, 26, 552). Также было показано, что ингибирование Kv1.3 является эффективным в предупреждении опосредованного Т-клетками воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости (Valverde et al., *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19, 155).

Сообщалось об определенных низкомолекулярных ингибиторах Kv1.3. Для краткого обзора смотрите Wulff et al., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1744; и Wulff et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 982. Более того, была опубликована информация об определенных соединениях как об ингибиторах Kv1.3, относящихся по строению к таким структурам как сульфонамиды (WO2011/073269, WO2011/073273, WO2011/073277, WO2010/130638, WO2010/023448), спиро-соединения (WO2010/066840), пиразолы и имидазолы (WO2007/020286), диоксидобензотиазолы (Haffner et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 6983 и 6989; WO2005/11304) и фенантридины (Pegoraro et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2299 и 2011, 21, 5647).

Из данного перечня соединений, в частности, определенные келлиноны (Baell et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2326; Harvey et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1433; Cianci et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2055; WO03/078416; WO2006/096911; WO2008/040057; WO2008/040058; WO2009/043117; WO2009/149508) и производное псоралена PAP-1 (Vennekamp et al., *Mol. Pharmacol.* 2004, 65, 1364; Schmitz et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 68, 1254; Bodendiek et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1838; WO2006/041800; US 7772408), оценивали в отношении их потенциала в качестве ингибиторов Kv1.3.

Более того, определенные ингибиторы Kv1.3 были описаны в области патологий сердечно-сосудистой системы, в частности, в области заболеваний, возникающих в результате гиперплазии внутренней оболочки стенки аорты (WO2010/040803), а также их применение при нейродегенеративных заболеваниях, в частности, для нейропротекции и стимуляции роста нейронов (WO2007/139771) и уменьшения нейротоксичности, опосредованной микроглией

(WO2012/170917). Также сообщалось о влиянии ингибиторов Kv1.3 на регуляцию веса, регуляцию уровня жировой ткани в организме и потребления пищи и, следовательно, об их применении в лечении ожирения, диабета и инсулинорезистентности (WO2002/100248). Более того, было описано комбинированное лечение с помощью ингибитора Kv1.3 с пептидом, представляющим собой предимплантационный фактор, для лечения внутриклеточного повреждения, вызванного, например, болезнью Лайма, сердечно-сосудистым заболеванием, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, атеросклерозом или туберкулезом (WO2012/119072). В WO2013/052507 описано целенаправленное воздействие на канал Kv1.3 для лечения ожирения и связанных с ожирением нарушений.

Синтезы определенных производных 5-фенил-фуоро[3,2-g]кумарина (то есть 4-фенил-псоралена), которые описаны в литературе, обычно предусматривают циклизацию Пехмана и реакцию Маклеода. Смотри, например, Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85; Garazd et al., Chem. Nat. Comp. 2000, 36, 478; Garazd et al., Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539; Traven et al., Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Pardani et al., J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014. Конкретный путь для изменения порядка аннелирования кольца лактона и фурана описан в Kawase et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1907-1908; Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258. Путь синтеза определенных фуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-она, тиено[3,2-g]кумарина, 6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-она (т. е. оксазолкумарина) и производных 8-азапсоралена описан в Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Chilin et al., Gazz. Chim. Ital. 1988, 118, 513, и Rodighiero et al., J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 847, однако все данные соединения содержат только метильные заместители.

Были описаны определенные специфические псоралены и, в частности, ксантотоксин, в отношении их потенциальной фотобиологической активности и в отношении их применения в фотохимиотерапии (PUVA=псорален+UVA-облучение) (Pathak et al., J. Invest. Dermatol. 1959, 32, 255; Juettermann et al., Farmaco, Edizione Scientifica 1985, 40, 3; Toth et al., J. Photochem. Photobiol. B Biol. 1988, 2, 209; Nofal et al., Pakistan J.

Scientific Ind. Res. 1990, 33, 148; Tuveson et al., Photochem. Photobiol. 1992, 56, 341; Becker et al., J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1007; Körner, Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 5, 187). Данные исследования также проводили для определенных производных 5-фенил-фууро[3,2-*g*]кумарина (то есть 4-фенил-псоралена): Farag, Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 18; Lown et al., Bioorg. Chem. 1978, 7, 85; Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85. Также исследовали данный фотобиологический эффект для специфических линейных производных фууро[3,2-*g*]хинолона, тиено[3,2-*g*]кумарина, 8-азапсоралена и тиено-[3,2-*g*]-8-азакумарина: Guiotto et al., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 917; Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Aubin et al., J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 50 and 995; Vedaldi et al., Il Farmaco 1991, 46, 1407.

Более того, сообщалось, что определенные 5-фенил-фууро[3,2-*g*]кумарины являются перспективными в лечении или предупреждении заболеваний, вызванных или опосредованных *Helicobacter pylori* (CN102091067, Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258), в лечении сахарного диабета и его осложнений (CN101307056), в контроле кокцидов (JP63057590) и в качестве ингибиторов NFκB и его функций при муковисцидозе (Piccagli et al., Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 8341).

В отношении фуорохинолонов, об определенной биологической активности сообщалось только для 4-метилбензофууро[3,2-*g*]хинолин-2(1H)-она: в качестве ингибитора FKBP52-усиленной активности стероидного рецептора (WO2011/034834), в качестве ингибитора белка ABCG2 для способа улучшения обработки опухолевых клеток с помощью химиотерапевтического средства (WO2009/061770) и для стимуляции или ингибирования связывания и транспорта липидов, опосредованных SR-BI, и перенаправления поглощения и метаболизма липидов и холестерина клетками (WO2004/032716).

В отношении лечения воспалительных заболеваний, обусловленных повторно активированными T_{EM}-клетками, особенно аутоиммунных заболеваний, в применяемых в настоящее время схемах лечения используют общепринятые иммунодепрессанты (например, микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин А, азатиоприн,

и. т. д.), что приводит в результате к общему подавлению лимфоцитов, увеличивая таким образом риск возникновения оппортунистических инфекций. Кроме того, продолжительное лечение часто приводит к побочным эффектам, снижая общее соблюдение пациентом терапевтических рекомендаций (например, атрофия кожи и повышенный риск развития остеропороза при лечении глюкокортикоидами, повышенный риск развития рака кожи и рабдомиолиза при лечении такролимусов с помощью местного нанесения, тошнота и рвота при лечении циклофосфамидом и циклоспорином А). Недавно одобренные лекарственные препараты для лечения данных заболеваний включают несколько биологических препаратов (например, алефацепт, натализумаб, адалимумаб, устекинумаб, белилумаб), которые демонстрируют возможность в плане обычного профиля побочных действий, известных для данных лекарственных средств, такие как сенсibilизация, анафилактический шок, резистентность, и опять часто демонстрируют повышенный риск возникновения оппортунистических инфекций.

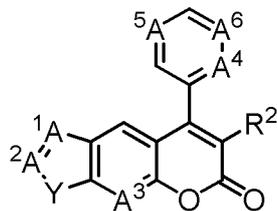
Таким образом, существует потребность в новых низкомолекулярных лекарственных препаратах, которые по сравнению с вышеуказанными терапевтическими средствами, в частности, являются более селективными по отношению к конкретным субпопуляциям клеток иммунной системы и, в частности, лишены вышеуказанных нежелательных эффектов, в особенности при терапии вышеуказанных медицинских состояний.

Подробное описание изобретения

В ходе настоящей работы было установлено, что данный низкомолекулярный лекарственный препарат может быть представлен ингибиторами Kv1.3, которые по сравнению с вышеуказанными терапевтическими средствами, в частности, являются более селективными по отношению к клеткам с фенотипом Kv1.3^{на высоком уровне}, в частности, к В-клеткам памяти с переключенным синтезом изотипа и/или эффекторным Т-клеткам памяти с фенотипом Kv1.3^{на высоком уровне} и, в частности, лишены вышеуказанных нежелательных эффектов, особенно при терапии вышеуказанных медицинских состояний.

Варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны в следующих пунктах.

1. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват,



II,

где

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, галогена, (C₁-C₃) алкокси и (C₁-C₃) галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃) алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, NR⁴R⁵, (C₁-C₃) алкил-NR⁴R⁵ и циано, где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₃-C₅) циклоалкила, (C₃-C₅) гетероциклоалкила и (C₁-C₃) алкила, или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR⁶, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

Y выбран из группы, состоящей из O и S;

R⁸ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄) алкила, (C₃-C₅) циклоалкила и (C₃-C₅) гетероциклоалкила; и

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила и (C₁-C₃) алкокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г]хромен-7-он, 2, 3, 9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г]хромен-7-он, 3, 9-диметил-5-фенил-7Н-

фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 2,3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3-(трет-бутил)-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3-(трет-бутил)-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он и 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он.

2. Соединение по п. 1 или его соль или сольват, где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила; и

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его соль или сольват, где

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, морфолинила, морфолинометила, N,N-диметиламинометила и циано.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль или сольват, где Y представляет собой S, или Y представляет собой O, и если Y представляет собой O, то по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль или сольват, где A^1 представляет собой C- R^8 ; A^2 представляет собой C- R^3 ; A^3 представляет собой C- R^9 ; и Y представляет собой O.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его соль или сольват, где выполнено по меньшей мере одно из следующих условий: 1) R^2 представляет собой галоген, 2) R^3 выбран из группы, состоящей из NR^4R^5 и циано, 3) A^4 , или A^5 , или A^6 представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль или сольват, где один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N, а другие переменные выбраны из группы, состоящей из N и C- R^1 .

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его соль или сольват, где R^8 представляет собой метил; R^9 представляет собой метил; R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и метокси; R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

9. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из соединений, перечисленных в качестве примеров настоящего изобретения в таблице 1, или его соль или сольват.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении заболеваний или медицинских состояний.

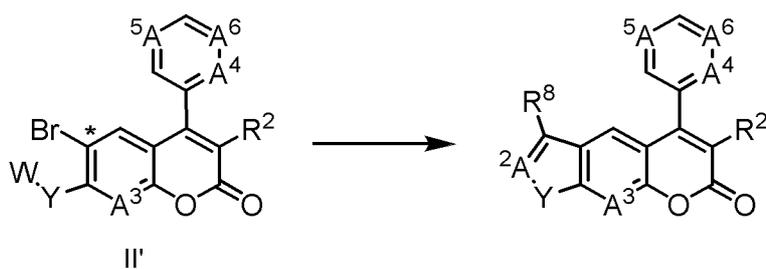
12. Применение соединения по любому из пп. 1-9 в изготовлении фармацевтической композиции для лечения заболеваний или медицинских состояний.

13. Соединение по п. 10 или применение по п. 11, где указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой заболевание или медицинское состояние, при котором ингибирование потенциал-зависимого калиевого канала Kv1.3 является благоприятным.

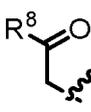
14. Соединение или применение по п. 13, где указанное заболевание или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, витилиго, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева), пародонтоза, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, болезни Бехчета, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие

раздражения, красного плоского лишая, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "хозяин против трансплантата", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, остеоартрита, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рака молочной железы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, аденокарциномы легкого человека, Т-клеточной лимфомы кожи, остеосаркомы, нейробластомы, рака яичника и меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, HIV-1-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), индуцированного микроглией оксидативного стресса при болезни Альцгеймера, ожирения и инсулинорезистентности, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома, острого ишемического инсульта, гипертензии.

15. Способ получения соединения по п. 1, где A^1 представляет собой $C-R^8$, и A^2 выбран из группы, состоящей из CH и N ; и при этом указанный способ предусматривает следующее превращение:



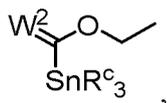
где A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^8 и Y определены выше;

W выбран из группы, состоящей из  и , где R^8 определен выше, и

W^2 выбран из группы, состоящей из CH_2 , $CH-CH_3$, $C(CH_3)_2$, $CH-CH_2-CH_3$, $C(CH_3)-CH_2-CH_3$, $CH-CH(CH_3)-CH_3$ и $CH-CH_2-CH_2-CH_3$, и при этом указанный способ дополнительно предусматривает стадию

внутримолекулярного алкилирования, опосредованного переходным металлом, в положении, обозначенном звездочкой в указанной выше формуле II';

или W представляет собой водород, и указанный способ дополнительно предусматривает опосредованное переходным металлом ацилирование в положении, обозначенном звездочкой в указанной выше формуле II', с применением



где W² определен выше, и R^c представляет собой (C₁-C₄) алкил; с последующей циклизацией с применением гидроксиламина.

Дополнительные варианты осуществления по настоящему изобретению подробно описаны в следующих пунктах:

B1. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолина, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

Y выбран из группы, состоящей из O и S;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-он, 2,3,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-он, 3,9-диметил-5-фенил-7Н-

фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 2,3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он и 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он.

В2. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

Y выбран из группы, состоящей из O и S;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 2,3,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 2,3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он, 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-он и 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он.

В3. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой C-R⁸; A^2 представляет собой C-R³; A^3 представляет собой C-R⁹; Y представляет собой O;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила, галогена, (C₁-C₃)алкокси и (C₁-C₃)галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-

C₃) алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, NR⁴R⁵, (C₁-C₃) алкил-NR⁴R⁵ и циано;

где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₃-C₅) циклоалкила, (C₃-C₅) гетероциклоалкила, (C₁-C₃) алкила, или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR⁶, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄) алкила, (C₃-C₅) циклоалкила и (C₃-C₅) гетероциклоалкила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила и (C₁-C₃) алкокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он, 2,3,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он, 3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он, 2,3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он, 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он, 3-(трет-бутил)-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он и 3-(трет-бутил)-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-он.

V4. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A¹ представляет собой C-R⁸; A² представляет собой C-R³; A³ представляет собой C-R⁹; Y представляет собой O;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он, 2,3,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он, 3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он, 2,3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он и 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он.

В5. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O ;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, морфолинила, морфолинометила, N,N -диметиламинометила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он, 3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он и 3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-он.

В6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5-(2-метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(3-метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(2-хлорфенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

3,9-диметил-5-(3-(трифторметил)фенил)-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(2-фторфенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(3-метоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(2-метоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-фторфенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-этоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-хлорфенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,9-диметил-2-морфолино-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-2-карбонитрила,

3,9-диметил-2-(морфолинометил)-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

2-(диметиламино)метил-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3-этил-6,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3-метил-5-(о-толил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3-метил-5-(м-толил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
5-(2-метоксифенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
5-(3-метоксифенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
5-(2-хлорфенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
5-(3-хлорфенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
9-метокси-3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3-циклопропил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3-циклопропил-6,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

она,

3,9-диметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-2-карбонитрила,

2-(диметиламино)метил-3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3,6,9-триметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,9-диметил-5-(пиридин-2-ил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
3,9-диметил-5-(о-толил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,
5-(2-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она и

5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-

g]хромен-7-она,

или его соль или сольват.

В7. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O ;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, NR^4R^5 , (C_1-C_3) алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_3-C_5) циклоалкила, (C_3-C_5) гетероциклоалкила и (C_1-C_3) алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R^8 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_5) циклоалкила и (C_3-C_5) гетероциклоалкила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкокси;

при условии, что выполнено по меньшей мере одно из следующих условий:

- 1) R^2 представляет собой галоген, или
- 2) R^3 выбран из группы, состоящей из NR^4R^5 и циано,
- 3) A^4 , или A^5 , или A^6 представляет собой N .

В8. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O ;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N

и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что выполнено по меньшей мере одно из следующих условий:

- 1) R² представляет собой бром,
- 2) R³ выбран из группы, состоящей из морфолинила и циано,
- 3) A⁴, или A⁵, или A⁶ представляет собой N.

B9. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A¹ представляет собой C-R⁸; A² представляет собой C-R³; A³ представляет собой C-R⁹; Y представляет собой O;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, морфолинила, морфолинометила, N,N-диметиламинметила и циано;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что выполнено по меньшей мере одно из следующих условий:

- 1) R³ выбран из группы, состоящей из морфолинила и циано;
- 2) A⁴, или A⁵, или A⁶ представляет собой N.

B10. Соединение общей формулы (II) или его соль или

сольват, где

A^1 представляет собой $C-CH_3$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-CH_3$; Y представляет собой O ;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-H$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, морфолинила и циано;

при условии, что выполнено по меньшей мере одно из следующих условий:

1) R^3 выбран из группы, состоящей из морфолинила и циано;

2) A^4 , или A^5 , или A^6 представляет собой N .

V11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3,9-диметил-2-морфолино-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-2-карбонитрила,

3,9-диметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-2-карбонитрила,

3,6,9-триметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

3,9-диметил-5-(пиридин-2-ил)-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

5-(2-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она и

5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-*g*] хромен-7-она,

или его соль или сольват.

V12. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O ;

один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N и другие переменные независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, NR^4R^5 , (C_1-C_3) алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_3-C_5) циклоалкила, (C_3-C_5) гетероциклоалкила и (C_1-C_3) алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R^8 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_5) циклоалкила и (C_3-C_5) гетероциклоалкила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкокси.

B13. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O;

один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N и другие переменные независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолина, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

B14. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-R^8$; A^2 представляет собой $C-R^3$; A^3 представляет собой $C-R^9$; Y представляет собой O;

один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N и другие переменные независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, морфолина, морфолинометила, N,N -диметиламинометила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

B15. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 представляет собой $C-CH_3$; A^2 представляет собой $C-N$; A^3 представляет собой $C-CH_3$; Y представляет собой O ;

один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N и другие переменные независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-N$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

В 16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3,9-диметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2- g]хромен-7-она,

3,6,9-триметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2- g]хромен-7-она,

3,9-диметил-5-(пиридин-2-ил)-7Н-фуоро [3,2- g]хромен-7-она,

5-(2-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2- g]хромен-7-она и

5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2- g]хромен-7-она,

или его соль или сольват.

B17. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^8$;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^3$;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^9$;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, NR^4R^5 , (C_1-C_3) алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_3-C_5) циклоалкила, (C_3-C_5) гетероциклоалкила, (C_1-C_3) алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

Y выбран из группы, состоящей из O и S, при этом если Y представляет собой O, то по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

R^8 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_5) циклоалкила и (C_3-C_5) гетероциклоалкила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкокси;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он исключен.

V18. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^8$;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^3$;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^9$;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

Y выбран из группы, состоящей из O и S, при этом если Y представляет собой O, то по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и

циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он исключен.

B19. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

A^1 выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-H;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила;

Y выбран из группы, состоящей из O и S, при этом если Y представляет собой O, то по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он исключен.

B20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она,

3,6-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она,

3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,

6,9-диметил-4-фенил-2Н-тиено [3,2-g]хромен-2-она,

2,4-диметил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

4-метил-2-((метиламино) метил) -8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

3,6,9-триметил-4-фенил-2Н-тиено [3,2-g]хромен-2-она,

4-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

2,4,7-триметил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она и

3,9-диметил-5-фенил-7Н-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,

или его соль или сольват.

B21. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой S;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, галогена, (C₁-C₃) алкокси и (C₁-C₃) галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃) алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, NR⁴R⁵, (C₁-C₃) алкил-NR⁴R⁵ и циано;

где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₃-C₅) циклоалкила, (C₃-C₅) гетероциклоалкила, (C₁-C₃) алкила, или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR⁶, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила; R⁸ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄) алкила, (C₃-C₅) циклоалкила и (C₃-C₅) гетероциклоалкила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила и (C₁-C₃) алкокси.

B22. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой S;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила,

морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

B23. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой S;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-H;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

B24. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

6,9-диметил-4-фенил-2H-тиено [3,2-g]хромен-2-она и

3,6,9-триметил-4-фенил-2H-тиено [3,2-g]хромен-2-она,

или его соль или сольват.

B25. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

где по меньшей мере один из A¹, A² или A³ представляет собой N;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, галогена, (C₁-C₃) алкокси и (C₁-C₃) галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃) алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила,

NR^4R^5 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ циклоалкила, $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ гетероциклоалкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R^8 выбран из группы, состоящей из $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ циклоалкила и $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ гетероциклоалкила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси:

при условии, что 2-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d] оксазол-6-он исключен.

B26. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O;

A^1 выбран из группы, состоящей из N и C-R^8 ;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и C-R^3 ;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и C-R^9 ;

где по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R^1 ;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d] оксазол-

6-он исключен.

B27. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

где по меньшей мере один из A¹, A² или A³ представляет собой N;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-H;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-он исключен.

B28. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-метил-5-фенил-7H-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она,
3,6-диметил-5-фенил-7H-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она,

3,6,9-триметил-5-фенил-7H-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,
2,4-диметил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,
4-метил-2-((метиламино) метил) -8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

4-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

2,4,7-триметил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она и

3,9-диметил-5-фенил-7H-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,

или его соль или сольват.

B29. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A³ представляет собой N;

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила,

галогена, (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, NR^4R^5 , (C_1-C_3) алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_3-C_5) циклоалкила, (C_3-C_5) гетероциклоалкила, (C_1-C_3) алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R^8 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_5) циклоалкила и (C_3-C_5) гетероциклоалкила.

V30. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A^3 представляет собой N;

A^1 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^8$;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^3$;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила.

V31. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A^3 представляет собой N;

A^1 выбран из группы, состоящей из N и $C-CH_3$;

A^2 выбран из группы, состоящей из N и $C-R^3$;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N

и С-Н;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

В32. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она и
3,6-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она.

В33. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой С- R^3 ;

A^3 выбран из группы, состоящей из N и С- R^9 ;

A^4 , и A^5 , и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из N и С- R^1 ;

R^1 выбран из группы, состоящей из R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, NR^4R^5 , (C_1-C_3) алкил- NR^4R^5 и циано;

где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_3-C_5) циклоалкила, (C_3-C_5) гетероциклоалкила и (C_1-C_3) алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкокси;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-он исключен.

В34. Соединение общей формулы (II) или его соль или

сольват, где

Y представляет собой O; A¹ представляет собой N; A² представляет собой C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила и циано;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси;

при условии, что 2-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-он исключен.

V35. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A¹ представляет собой N; A² представляет собой C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-H;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

V36. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A¹ представляет собой N; A² представляет собой C-R³; A³ представляет собой C-CH₃; A⁴, и A⁵, и A⁶ представляют собой C-H;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R³ выбран из группы, состоящей из R³ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

V37. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2,4-диметил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

4-метил-2-((метиламино)метил)-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,

4-метил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она и
2,4,7-триметил-8-фенил-6H-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,
или его соль или сольват.

В38. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O;

A¹ представляет собой C-R⁸;

A² представляет собой N;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, галогена, (C₁-C₃) алкокси и (C₁-C₃) галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃) алкила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄) алкила, (C₃-C₅) циклоалкила и (C₃-C₅) гетероциклоалкила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила и (C₁-C₃) алкокси.

В39. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват, где

Y представляет собой O; A¹ представляет собой C-R⁸; A² представляет собой N;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила;

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

В40. Соединение общей формулы (II) или его соль или

сольват, где

Y представляет собой O; A¹ представляет собой C-CH₃; A² представляет собой N;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-CH₃;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-H;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

V41. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3, 6, 9-триметил-5-фенил-7H-хромено [6, 7-d]изоксазол-7-она и 3, 9-диметил-5-фенил-7H-хромено [6, 7-d]изоксазол-7-она, или его соль или сольват.

В конкретных вариантах осуществления по настоящему изобретению A⁶ представляет собой C-R¹, более конкретно C-H.

В других конкретных вариантах осуществления по настоящему изобретению A⁶ представляет собой N.

Более конкретные варианты осуществления по настоящему изобретению представлены соответствующими конкретными соединениями из приведенных ниже таблиц 1 и/или 2, которые охватываются каждым из соответствующих вышеупомянутых перечисленных вариантов осуществления, еще более конкретно таковые, которые имеют показатель IC₅₀, обозначенный "++" или "+++", даже еще более конкретно таковые, которые имеют показатель IC₅₀, обозначенный "+++".

Чтобы сделать определения как можно более короткими, следует понимать, что термин "алкил" охватывает в определенных вариантах осуществления алкил, алкенил и алкинил. Подразумевается, что специалисту в данной области очевидно, что "C₁-алкенил" и "C₁-алкинил" не включены.

В контексте настоящего изобретения (C₁-C₄)алкильная группа, если не указано иное, в частности, обозначает линейный или разветвленный (C₁-C₄)алкил, более конкретно выбранный из группы, состоящей из -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅ и -C(CH₃)₃, еще более конкретно выбранный из группы, состоящей из -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -

$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Вышеупомянутые алкильные группы могут быть независимо замещены одной или несколькими (C_1-C_3) алкокси-группами, в частности, одной (C_1-C_3) алкокси-группой, в частности, где указанный (C_1-C_3) алкокси является незамещенным.

В контексте настоящего изобретения (C_1-C_3) алкильная группа, если не указано иное, в частности, обозначает линейный или разветвленный (C_1-C_3) алкил, более конкретно выбранный из группы, состоящей из $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Вышеупомянутые алкильные группы могут быть независимо замещены одной или несколькими (C_1-C_3) алкокси-группами, в частности, одной (C_1-C_3) алкокси-группой, в частности, где указанный (C_1-C_3) алкокси является незамещенным.

В контексте настоящего изобретения (C_3-C_5) циклоалкильная группа обозначает неароматическую кольцевую систему, содержащую три - пять атомов углерода, в частности, циклопропан, циклобутан, циклопентан и циклопентен. Вышеупомянутые циклоалкильные группы могут быть независимо замещены одной или несколькими (C_1-C_3) алкокси- и/или (C_1-C_3) алкильными группами, в частности, одной (C_1-C_3) алкокси- или (C_1-C_3) алкильной группой, в частности, где указанные (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) алкил являются незамещенными.

В контексте настоящего изобретения (C_3-C_5) гетероциклоалкильная группа обозначает неароматическую кольцевую систему, содержащую три - пять атомов углерода, где один или несколько, в частности один, из атомов углерода в кольце замещены гетероатомной группой, выбранной из группы, содержащей O, S, SO, SO₂, N и NR', в частности выбранной из группы, содержащей O, SO₂ и NR'', где R'' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_4) алкила, формила и ацетила. В частности, указанная (C_3-C_5) гетероциклоалкильная группа выбрана из группы, состоящей из -оксетан-2-ила, -оксетан-3-ила, -тетрагидрофуран-2-ила, -тетрагидрофуран-3-ила, -азиридин-2-ила, -азетидин-2-ила, -азетидин-3-ила, -пирролидин-2-ила, -пирролидин-3-ила, 1,1-диоксидотетрагидроотиофен-3-ила, 1,1-диоксидотиетан-3-ила, более конкретно выбрана из группы,

состоящей из -тетрагидрофуран-2-ила, -тетрагидрофуран-3-ила, -азиридин-2-ила, -пирролидин-2-ила и -пирролидин-3-ила, где -азиридин-2-ил, -азетидин-2-ил, -азетидин-3-ил, -пирролидин-2-ил, -пирролидин-3-ил независимо замещены по их соответствующему атому азота остатком R'' , описанным выше. Вышеупомянутые гетероциклоалкильные группы могут быть независимо замещены одной или несколькими (C_1-C_3) алкокси- и/или (C_1-C_3) алкильными группами, в частности, одной (C_1-C_3) алкокси- или (C_1-C_3) алкильной группой, в частности, где указанные (C_1-C_3) алкокси и (C_1-C_3) алкил являются незамещенными.

(C_1-C_3) алкокси-группа обозначает $O-(C_1-C_3)$ алкильную группу, где соответствующая алкильная часть определена выше; в конкретных вариантах осуществления по настоящему изобретению (C_1-C_3) алкокси-группа выбрана из группы, включающей метокси, этокси и изопропокси.

(C_1-C_3) галогеналкильная группа обозначает (C_1-C_3) алкильную группу, определенную выше, замещенную одним или несколькими атомами галогена, в частности, замещенную одним - пятью атомами галогена. Более конкретно, (C_1-C_3) галогеналкильная группа выбрана из группы, состоящей из $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-C(R^{10})_3$, $-C(R^{10'})_2-CH(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$ или $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, где R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ независимо представляют собой F, Cl, Br или I, в частности F; более конкретно (C_1-C_3) галогеналкил представляет собой CF_3 .

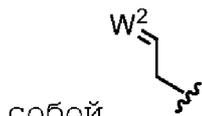
В конкретных вариантах осуществления по настоящему изобретению галоген или галогеновая группа обозначает фтор, хлор, бром или йод; в частности, бром, хлор или фтор.

Составные части, которые, как указано в данном документе, могут быть необязательно замещены, если не указано иное, могут быть замещены по любому положению, возможному с химической точки зрения.

В соответствии со знаниями специалиста соединения по настоящему изобретению, а также их соли могут содержать, например при выделении в кристаллической форме, различные количества растворителей. Таким образом, в объем настоящего изобретения включены все сольваты и, в частности, все гидраты

соединений по настоящему изобретению, а также все сольваты и, в частности, все гидраты солей соединений по настоящему изобретению. Конкретные сольваты или гидраты представляют собой стехиометрические или субстехиометрические сольваты или гидраты, содержащие 0,5, 1 или 2 молекулы сольвата или воды на молекулу соединения по настоящему изобретению.

В способе получения соединения согласно настоящему изобретению,



или где применяют



где W представляет собой

или где применяют для опосредованного переходным металлом ацилирования в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', R⁸ образован из вышеуказанной группы W² при опосредованном переходным металлом сочетании в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', при этом атом водорода добавляют к атому углерода W², являющегося частью двойной связи, при этом полученный R⁸ может быть в данном случае выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и изобутила.

Для более подробного описания определенного аспекта способа получения соединения согласно настоящему изобретению опосредованное переходным металлом алкилирование в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', в частности, означает, что углерод-углеродная связь образуется между атомом углерода в положении, обозначенном звездочкой в формуле II' (замещая таким образом атом брома), и атомом углерода группы W, являющегося частью двойной связи (либо к углероду, либо к кислороду), и обеспечивает возможность экзоциклической циклизации (приводящей к образованию 5-членного кольца).

Для более подробного описания определенного аспекта настоящего изобретения в способе получения соединения согласно настоящему изобретению, где W представляет собой водород (т. е. группа -Y-W представляет собой -Y-H), опосредованное переходным металлом ацилирование в положении, обозначенном звездочкой в

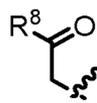
формуле II', как описано выше, осуществляют первым (замещая таким образом атом брома группой $-CO-R^8$) с последующей циклизацией с применением гидросиламина. В конкретных вариантах осуществления указанного способа, где W представляет собой водород, указанная циклизация с применением гидросиламина характеризуется стадией превращения карбонильной группы вышеуказанной группы $-CO-R^8$ в оксим с применением гидросиламина с последующей стадией превращения гидроксильной функциональной группы указанного оксима в подходящую уходящую группу (например, путем ацилирования с помощью Ac_2O), с последующей внутримолекулярной циклизацией путем нагревания либо в чистом виде, либо в основных условиях (например, в присутствии K_2CO_3 или пиридина); возможное представление приведено на схеме 5, стадии SP-5A и SP-5C.

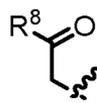
В конкретных вариантах осуществления способа получения соединения согласно настоящему изобретению, где W представляет



собой , указанное опосредованное переходным металлом внутримолекулярное алкилирование в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', осуществляют путем применения катализатора на основе палладия, более конкретно $Pd(OAc)_2$, в частности, в полярном апротонном растворителе, более конкретно в DMF, в частности при температуре от 60 до 130°C, более конкретно при приблизительно 80°C, еще более конкретно в DMF при приблизительно 80°C.

В других конкретных вариантах осуществления способа получения соединения согласно настоящему изобретению, где W



представляет собой , указанное опосредованное переходным металлом внутримолекулярное алкилирование в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', осуществляют путем применения смеси солей Ni(II) и Cr(II), более конкретно смеси хлорида никеля(II) и хлорида хрома(II), в частности, в полярном апротонном растворителе, более конкретно в DMF, в частности, при

температуре от 100 до 150°C, более конкретно при температуре от 120 до 140°C, еще более конкретно в DMF при температуре от 120 до 140°C.

В еще одном конкретном варианте осуществления способ получения соединения согласно настоящему изобретению, где W представляет собой водород, указанное опосредованное переходным металлом ацилирование в положении, обозначенном звездочкой в формуле II', осуществляют путем применения катализатора на основе палладия, более конкретно PdCl₂(PPh₃)₂ и 1-этоксивинилтри-н-бутилолова, в частности в полярном апротонном растворителе, более конкретно в DMF, в частности при температурах от 120 до 180°C, более конкретно при приблизительно 160°C, еще более конкретно в DMF при приблизительно 160°C, даже еще более конкретно в условиях микроволнового излучения.

Используемые в данном документе термины заболевание, показание и медицинское состояние применяют взаимозаменяемо.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает соединение по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата. Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата. Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ лечения, при этом указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

Следует понимать, что варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению по настоящему изобретению, в частности, для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, как описано в данном документе, лекарственная форма, способ введения и т. д. подобным образом относятся к применению соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении указанных заболеваний или медицинских состояний, а также к способам лечения указанных заболеваний или медицинских состояний,

предусматривающих введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование потенциал-зависимого калиевого канала Kv1.3 является благоприятным, в частности, для заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, витилиго, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева), парадонтоза, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, болезни Бехчета, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, красного плоского лишая, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "хозяин против трансплантата", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, остеоартрита, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рака молочной железы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, аденокарциномы легкого человека, T-клеточной лимфомы кожи, остеосаркомы, нейробластомы, рака яичника и меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, HIV-1-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), индуцированного микроглией оксидативного

стресса при болезни Альцгеймера, ожирения и инсулинорезистентности, рестеноза/гиперплазии неинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома, острого ишемического инсульта, гипертензии.

В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование потенциал-зависимого калиевого канала Kv1.3 является благоприятным, в частности, для заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, витилиго, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рака молочной железы, лейкоза, аденокарциномы легкого человека, хронического лимфоцитарного лейкоза, остеосаркомы, меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, HIV-1-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), индуцированного микроглией оксидативного стресса при болезни Альцгеймера, ожирения и инсулинорезистентности,

рестеноза/гиперплазии неоинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома, острого ишемического инсульта, гипертензии.

В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование Kv1.3 приводит к (частичной) иммуносупрессии, более конкретно для аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, витилиго, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, анкилозирующего спондилоартрита, парадонтоза, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронического заболевания почек, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, болезни Бехчета, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, красного плоского лишая, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "хозяин против трансплантата", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, остеоартрита, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), гипертензии.

В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или

медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, анкилозирующего спондилоартрита, парадонтоза, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронического заболевания почек, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, болезни Бехчета, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, красного плоского лишая, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "хозяин против трансплантата", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, остеоартрита, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), гипертензии.

В еще дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, диабета I типа, рассеянного склероза, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, отторжения трансплантата, астмы, заболевания почек на конечной стадии, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного заболевания,

сопровождающегося резорбцией кости, аденокарциномы легкого человека, меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, ожирения и инсулинорезистентности, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома.

В еще дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, диабета I типа, рассеянного склероза, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, отторжения трансплантата, астмы, заболевания почек на конечной стадии, отторжения васкуляризованного композитного аллотранспланта, очаговой алопеции, воспалительного заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, аденокарциномы легкого человека, меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, ожирения и резистентности к инсулину, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома.

В еще одном дополнительном конкретном варианта осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из псориаза, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, ревматоидного артрита и увеита, рассеянного склероза.

В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из

атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, ревматоидного артрита и увеита, рассеянного склероза.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование Kv1.3 приводит к антипролиферативному ответу, в частности, заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, остеосаркомы, нейробластомы, аденокарциномы легкого человека, меланомы, рестеноза, гиперплазии неоинтимы.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование Kv1.3 приводит к нейропротективному ответу, в частности, в лечении нейродегенерации.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование Kv1.3 приводит к модулированию метаболизма клетки, в частности, заболевания или медицинского состояния, выбранных из группы, состоящей из ожирения и инсулинорезистентности.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания или медицинского состояния, которые поддаются лечению путем ингибирования клеток с фенотипом Kv1.3_{на высоком уровне}, в частности, клеток иммунной системы с фенотипом Kv1.3_{на высоком уровне}, более конкретно В-клеток памяти с переключенным синтезом изотипа и/или эффекторных Т-клеток памяти с фенотипом Kv1.3_{на высоком уровне}, еще более конкретно обусловленных Т-клетками аутоиммунных нарушений и хронических воспалительных состояний, в частности, выбранных из группы, состоящей из псориатического артрита, диабета 1 типа, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, астмы, гломерулонефрита,

вызванного антителами к базальной мембране клубочков, острого коронарного синдрома. В данном контексте клетки с фенотипом Kv1.3 на высоком уровне представляют собой клетки, где количества экспрессируемых Kv1.3 находятся в диапазоне от 750 до 2900, в частности, от 950 до 2900 каналов Kv1.3 на клетку, что может быть определено либо посредством иммуногистохимического окрашивания, либо анализа с помощью метода локальной фиксации потенциала, хорошо известных специалисту в данной области и, например, описанных в Wulff et al., *J. Clin. Invest.* **2003**, *111*, 1703; Rus et al., *PNAS* **2005**, *102*, 11094.

В контексте настоящего изобретения, определить, является ли экспрессия Kv1.3 в клетках субъекта высокой, как определено в данном документе, в частности, можно посредством:

- 1) получения образца от указанного субъекта,
- 2) необязательного выделения из указанного образца клеток, где экспрессия Kv1.3 подлежит определению,

- 3) необязательного культивирования указанных клеток в подходящей среде,

- 4) определения уровня экспрессии Kv1.3 в указанных клетках, где в конкретных случаях:

- указанный образец представляет собой образец жидкости, в частности, образец синовиальной или спинномозговой жидкости, образец, полученный при лейкоферезе, или образец периферической крови, например, от субъекта, предположительно страдающего ревматоидным артритом, или образец ткани, в частности, образец пораженной ткани, такой как ткань из псориатического очага, синовиальная ткань или инфильтрат головного мозга, от указанного субъекта;

- при этом указанные клетки, в которых экспрессия Kv1.3 подлежит определению, представляют собой лимфоциты, В-клетки, или Т-клетки, такие как T_{EM}-клетки; CD4⁺ Т-клетки или CD8⁺ Т-клетки;

- указанные клетки, в которых экспрессия Kv1.3 подлежит определению, выделяют с помощью методик, известных в данной области, в частности, центрифугирования в градиенте плотности и FACS (сортировки клеток с активированной флуоресценцией), при

этом данное выделение применяют в случае образцов жидкостей;

- указанная подходящая среда известна в данной области, например, среда Дульбекко, такая как среда Дульбекко, модифицированная Исковым, которая может быть дополнена необходимыми добавками, такими как антибиотики;

- в случае образцов ткани выделение и культивирование в определенных случаях может быть заменено стадией подготовки образца, например, подготовки с помощью парафинизации;

- экспрессию Kv1.3 в указанных клетках определяют с помощью известных в данной области методик, в частности, с помощью фиксации потенциала, такой как методика локальной фиксации потенциала, упоминаемой в данном документе, или путем иммуногистохимического окрашивания указанных клеток и определения уровня экспрессии Kv1.3 с помощью флуоресцентной микроскопии, такой, которая описана в литературе, ссылки на которую включены в данный документ, при этом соответствующий уровень экспрессии Kv1.3 в указанных клетках можно рассчитать из результатов, полученных с помощью вышеупомянутых методик, посредством известных в данной области способов, таких, которые описаны в литературе, ссылки на которую включены в данный документ;

Примеры данных способов описаны, например, в *PNAS* **2006**, *103*, 17414; *J. Clin. Invest.* **2003**, *111*, 1703; *J. Invest. Dermatol.* **2011**, *131*, 118; *PNAS* **2005**, *102*, 11094.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, наборам и состоящим из частей наборам, содержащим соединение по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения по настоящему изобретению в получении фармацевтических композиций и к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению, которые в дополнительных конкретных вариантах осуществления используют для лечения и/или профилактики заболеваний и/или медицинских состояний, раскрытых в данном документе.

В частности, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат соединение по настоящему изобретению

и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к готовому изделию, которое содержит упаковочный материал и фармацевтическое средство, находящееся внутри упаковочного материала, при этом фармацевтическое средство является терапевтически эффективным в отношении медицинских состояний, описанных в данном документе, и где упаковочный материал предусматривает этикетку или листовку-вкладыш в упаковке, которые указывают, что фармацевтическое средство является применимым для предупреждения или лечения медицинских состояний, описанных в данном документе, и при этом указанное фармацевтическое средство содержит одно или несколько соединений по настоящему изобретению. Упаковочный материал, этикетка и листовка-вкладыш в упаковке являются такими или напоминают такие, которые обычно считают стандартными упаковочным материалом, этикетками и листовками-вкладышами в упаковке для фармацевтических веществ, имеющих подобные типы применения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с помощью способов, по сути, известных и знакомых специалисту в данной области. В качестве фармацевтических средств соединения по настоящему изобретению можно использовать как таковые или, в частности, в комбинации с подходящими фармацевтическими вспомогательными средствами и/или наполнителями, например, в форме таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, капсул, каплет, суппозиториев, пластырей (например, в виде TTS), эмульсий, суспензий, гелей или растворов, при этом содержание активного соединения составляет, например, от 0,1 до 99% или от 0,1 до 95%, и где путем выбора соответствующих вспомогательных средств и/или наполнителей обеспечивают соответствие фармацевтической формы для введения (например, форма с отсроченным высвобождением или энтеросолюбильная форма) активному соединению и/или достижение необходимого начала действия.

В конкретных вариантах осуществления пути введения выбраны из группы, состоящей из внутривенного, перорального, внутримышечного, внутриглазного, местного нанесения и

энтерального введения.

Стандартная доза соединений по настоящему изобретению в случае системной терапии (р.о.) обычно составляет от 0,3 до 30 мг/кг в сутки, или от 0,3 до 100 мг/кг в сутки, для (i.v.) обычно составляет от 0,3 и 30 мг/кг/ч. Выбор оптимального режима дозирования и продолжительности лечения, в частности, необходимых в каждом случае оптимальной дозы и способа введения активных соединений может осуществить специалист в данной области на основе его/ее специальных знаний.

Специалист в данной области знаком со вспомогательными средствами, средами-носителями, наполнителями, разбавителями, носителями или вспомогательными веществами, которые являются подходящими для требуемых фармацевтических составов, препаратов или композиций ввиду его/ее специальных знаний. В дополнение к растворителям, гелеобразователям, мазевым основам и другим наполнителям для активного соединения в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно применять, например, антиоксиданты, диспергирующие средства, эмульгаторы, консерванты, солюбилизаторы, красители, комплексообразующие средства или вещества, повышающие проникающую способность.

В зависимости от конкретного заболевания и/или медицинского состояния, которое подлежит лечению или предупреждению, необязательно совместно с соединениями по настоящему изобретению можно вводить дополнительные терапевтические активные средства, которые обычно вводят для лечения или предупреждения данного заболевания. Используемые в данном документе дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или предупреждения конкретного заболевания, известны специалисту в данной области как предназначенные для лечения данного заболевания.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно комбинировать со стандартными терапевтическими средствами, которые обычно применяют для лечения описанных в данном документе медицинских состояний, более конкретно, выбранных из группы, включающей без ограничения метотрексат, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон,

метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, кортизон и им подобные; микофенолата мофетил, такролимус, лефлуномид или терифлуномид, циклоспорин А, циклофосфамид, митоксантрон, финголимод, азатиоприн, глатирамера ацетат, ингибитор IK-1, такой как TRAM-34, ингибитор JAK, такой как тофацитиниб или братицинип, ингибитор SYK, такой как фостаматиниб, интерферон-бета (IFN- β).

Специалисту в данной области на основании его/ее специальных знаний известны общая суточная (общие суточные) доза (дозы) и форма (формы) введения дополнительного терапевтического (дополнительных терапевтических) средства (средств), которое совместно вводят. Указанная общая суточная (общие суточные) доза (дозы) может (могут) варьироваться в широком диапазоне. При практическом осуществлении настоящего изобретения и в зависимости от подробностей, характеристик или целей упомянутых выше их применений соединения согласно настоящему изобретению можно вводить при комбинированной терапии отдельно, последовательно, одновременно или отсрочено во времени (например, в виде единичных лекарственных форм с объединенными дозами, в виде разделенных на дозы единичных лекарственных форм или единичных лекарственных форм со вспомогательными отдельными дозами, в виде комбинаций с фиксированными или нефиксированными дозами, в виде состоящих из частей наборов или в виде смесей) с одним или несколькими стандартными терапевтическими средствами. В определенных вариантах осуществления данные стандартные терапевтические средства предусматривают известные в данной области химиотерапевтические или противораковые средства, целенаправленно воздействующие на мишень.

Следовательно, дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает комбинацию или фармацевтическую композицию, содержащие первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению или его соль или гидрат, второй активный ингредиент, который представляет собой известное в данной области терапевтическое средство для медицинских состояний, описанных в данном документе, и

необязательно фармакологически приемлемый носитель, разбавитель и/или наполнитель для последовательного, отдельного, одновременного или отсроченного во времени применения в терапии в любом порядке, например, для лечения, предупреждения или облегчения тяжести симптомов заболеваний и/или медицинских состояний, описанных в данном документе.

В данном контексте настоящее изобретение дополнительный относится к комбинации, содержащей первый активный ингредиент, который представляет собой по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, и второй активный ингредиент, которые представляет собой по меньшей мере одно известное из уровня техники терапевтическое средство для медицинских состояний, описанных в данном документе, для отдельного, последовательного, одновременного или отсроченного во времени применения в терапии, как например, в терапии данных заболеваний, упомянутых в данном документе.

Согласно настоящему изобретению термин "комбинация" может предусматривать комбинацию с фиксированной дозой, комбинацию с нефиксированной дозой или состоящий из частей набор. "Комбинация с фиксированной дозой" определена как комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозе или в одном объекте. Одним примером "комбинации с фиксированной дозой" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, как например, в составе. Другим примером "комбинации с фиксированной дозой" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в одной единице, не находясь в смеси.

"Состоящий из частей набор" определен как комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним примером "состоящего из частей набора" является комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в отдельности.

Компоненты состоящего из частей набора можно вводить отдельно, последовательно, одновременно или отсрочено во времени.

Первый и второй активный ингредиент комбинации или состоящего из частей набора согласно настоящему изобретению могут присутствовать в виде отдельных составов (т. е. независимо друг от друга), которые затем берут вместе для одновременного, последовательного, отдельного или отсроченного во времени применения в терапии; или упакованы и присутствуют вместе в виде отдельных компонентов комбинированного комплекта для одновременного, последовательного, отдельного или отсроченного во времени применения в комбинированной терапии.

Тип фармацевтического состава первого и второго активного ингредиента комбинации или состоящего из частей набора согласно настоящему изобретению может быть однотипным, т. е. оба ингредиента составлены в отдельные таблетки или капсулы, или может отличаться, т. е. подходит для различных форм введения, как например, один активный ингредиент составлен в виде таблетки или капсулы, а другой составлен, например, для внутривенного введения.

Количества первого и второго активных ингредиентов комбинаций, композиций или наборов согласно настоящему изобретению может вместе представлять собой терапевтически эффективное количество для лечения, профилактики или облегчения тяжести симптомов медицинского состояния, описанного в данном документе.

Дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает способ совместной терапии медицинских состояний, описанных в данном документе, у пациента, нуждающегося в данном лечении, предусматривающий введение указанному пациенту отдельно, последовательно, одновременно фиксированного или нефиксированного фармакологически активного, и терапевтически эффективного, и переносимого количества одного или нескольких соединений согласно настоящему изобретению и фармакологически активного, и терапевтически эффективного, и переносимого количества одного или нескольких известных в данной области терапевтических средств для медицинских состояний, описанных в

данном документе.

Для получения фармацевтических композиций соединения по настоящему изобретению подходящим образом смешивают с подходящими фармацевтическими вспомогательными средствами и дополнительно обрабатывают с получением подходящих фармацевтических составов. Подходящие фармацевтические составы представляют собой, например, порошки, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели или растворы. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают с помощью, по сути, известных способов.

Используемый в данном документе термин "комнатная температура" или "к. т." обычно означает приблизительно 25°C.

Используемые аналитические приборы

Аналитический LC/ESI-MS: автоматический дозатор Waters 2700. Система для подачи нескольких растворителей Waters 1525. Петлевой дозатор 5 мкл. Колонка: Phenomenex Onyx Monolithic C18 50×2 мм с предфильтром 2 мкм из нержавеющей стали. Элюент А: H₂O+0,1% HCOOH; элюент В: MeCN. Градиент: от 5% В до 100% В за 3,80 мин., затем изократическое элюирование в течение 0,20 мин., затем снова до 5% В за 0,07 мин., затем изократическое элюирование в течение 0,23 мин.; скорость потока 0,6 мл/мин. и 1,2 мл/мин.

Одноквадрупольный масс-спектрометр Waters Micromass ZQ 4000 с источником ионизации электрораспылением. Способ MS: MS4_15minPM-80-800-35V; режим детектирования положительно/отрицательно заряженных ионов, масса/заряд 80-800 в 0,5 с; напряжение на капилляре: 3,50 кВ; напряжение на конусе: 50 В; напряжение на умножителе: 650 В; температура блока с источником и газа для десольватации - 120°C и 300°C, соответственно. Двухволновой детектор поглощения Waters 2487, установленный на 254 нм. Программное обеспечение: Waters Masslynx V 4.0.

Одноквадрупольный масс-спектрометр Waters Micromass LCZ Platform 4000 с источником ионизации электрораспылением. Способ MS: MS4_15minPM-80-800-35V; режим детектирования

положительно/отрицательно заряженных ионов, масса/заряд 80–800 в 1 с; напряжение на капилляре: 4,0 кВ; напряжение на конусе: 30 В; напряжение на умножителе: 900 В; температура блока с источником и газа для десольватации – 120°C и 300°C, соответственно. Детектор на фотодиодной матрице Waters 996, установленный на 200–400 нм. Программное обеспечение: Waters Masslynx V4.0.

Значения для $[M+H]^+$, приведенные в примерах, являются такими, которые представлены на соответствующей хроматограмме LC/MS для соответствующего соединения. Все данные значения измерены в приемлемых пределах $\pm 0,3$ единицы по сравнению с рассчитанной точной массой при протонировании соединения.

Препаративная тонкослойная хроматография (препаративная TLC): пластины Merck PLC, силикагель 60 F₂₅₄, 0,5 мм, 1,0 мм или 2,0 мм.

Колоночная хроматография: Силикагель Acros 60A, 0,035–0,070 мм.

Препаративная HPLC-MS: автоматический дозатор Waters 2767, система для подачи нескольких растворителей с аналитическими насадками для насоса Waters 600 (100 мкл); регулятор Waters 600; модуль для бинарного градиента с препаративными насадками для насоса Waters 2525 (500 мкл). Разведение в колонке: растворитель 1: MeCN:H₂O 70:30 (объем/объем), растворитель 2: MeCN:MeOH:DMF 80:15:5 (объем/объем/объем); скорость потока: 5 мл/мин. Автоматический дозатор 2767 с 10 мл шприцом и 10 мл петлевой дозатор. Колонка с 6-позиционным клапаном Flom 401 с Waters X-Terra RP18, 5 мкм, 19×150 мм с защитным картриджем X-Terra RP18 5 мкм, 19×10 мм, используемым при скорости потока 20 мл/мин.; Waters SunFire Prep OBD 5 мкм, 30×50 мм с защитным картриджем SunFire RP18 5 мкм, 19×10 мм, используемым при скорости потока 25 мл/мин.; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 мкм, 30×50 мм с защитным картриджем Atlantis, используемым при скорости потока 50 мл/мин.; Waters X-Bridge Prep OBD 5 мкм, 19×150 мм с защитным картриджем X-Bridge RP18 5 мкм, 19×10 мм, используемым при скорости потока 20 мл/мин.; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 мкм,

19×50 мм с защитным картриджем Atlantis, используемым при скорости потока 25 мл/мин. и УМС-Actus Hydrosphere C18 5 мкм, 20×50 мм с защитным картриджем Actus, используемым при скорости потока 20 мл/мин. Элюент А: H₂O, содержащая 0,1% (объем/объем) HCO₂H, или H₂O, содержащая 0,1% (объем/объем) NEt₃; элюент В: MeCN. Различные линейные градиенты, отдельно приспособленные к образцу. Вводимый объем: 9 мл в зависимости от образца. Дополнительный растворитель: MeOH-MeCN-H₂O-HCO₂H 80:15:4,95:0,05 (объем/объем/объем/объем). Дополнительный насос: Waters Reagent Manager, скорость потока 0,5 мл/мин. Одноквадрупольный масс-спектрометр Waters ZQ с источником ионизации электрораспылением. Режим детектирования положительно или отрицательно заряженных ионов масса/заряд 105-950 в 1 с; напряжение на капилляре: 3,6 кВ; напряжение на конусе: 45 В; напряжение на умножителе: 700 В; температура образца и газа для десольватации - 120°C и 250°C, соответственно. Устройство Waters Fraction Collector 2767 со сбором фракции, запускаемым по сигналу масс- или УФ-детектора. Двухволновой детектор поглощения Waters 2487, установленный на 254 нм. Программное обеспечение: Waters Masslynx V 4.0 SP4.

Спектры ¹H ЯМР регистрировали при комнатной температуре на Фурье ЯМР спектрометре со сверхпроводящим магнитом (*Supraleitendes Fourier NMR Spektrometer*) Bruker, Avance™ при 300 МГц. Химические сдвиги δ указаны в ppm. Мультиплетность определенного сигнала (синглет, дублет, триплет, квартет, мультиплет) указана соответствующим сокращением (s, d, t, q, m соответственно). "br s" указывает на широкий синглет, а "m_c" на центрированный мультиплет. Сигналы остаточного растворителя использовали в качестве внутренних стандартов: δ (CDCl₃)=7,26, δ (d6-DMSO)=2,50, δ (CD₃OD)=3,31, δ (d6-ацетон)=2,05.

Элюенты для препаративной TLC или колоночной хроматографии (CC) на силикагеле:

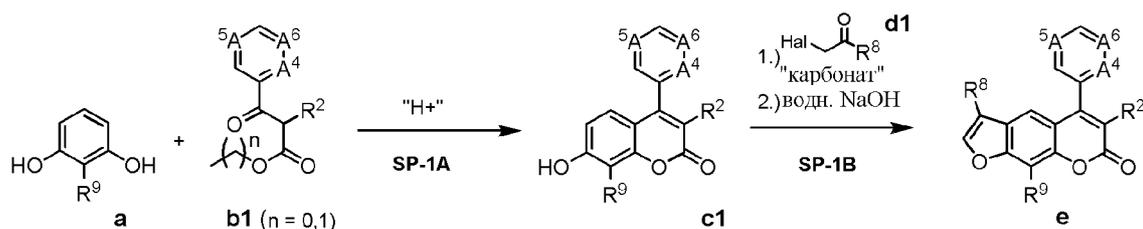
элюент 1: петролейный эфир/CH₂Cl₂/MeOH; элюент 2: CH₂Cl₂/MeOH; элюент 3: петролейный эфир/этилацетат; для каждого элюента использовали вышеупомянутые растворители при различных соотношениях в зависимости от соответствующего соединения.

Стандартные протоколы и схемы синтеза структурных блоков

При отсутствии на рынке необходимые сложные β -кетозэфиры **b1** (схема 1) синтезировали посредством конденсации Кляйзена из соответствующим образом замещенных сложных эфиров бензойной кислоты и соответствующих альфа-замещенных сложных эфиров уксусной кислоты согласно Taber *et al.*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1093 и Müller *et al.*, *Helvetica Chim. Acta* **1998**, *81*, 317, протоколы синтеза которых включены в данный документ посредством ссылки. Необходимые структурные блоки получали в β -кетозэфирной таутомерной форме как единственный или основной компонент в сопровождении в большинстве случаев их таутомерной формой алкил-3-гидрокси-3-арил-2-пропаноата: этил-3-(2-фторфенил)-2-метил-3-оксопропаноата, этил-3-(2-этоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата, этил-3-(2-метоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата, этил-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата, этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата, метил-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-оксопропаноата, этил-2-метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаноата, метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-3-оксопропаноата, метил-3-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-3-оксопропаноата, метил-2-метил-3-(о-толил)-3-оксопропаноата.

В качестве примера приведен ЯМР-спектр для этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата, который был получен только в β -кетозэфирной форме: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,16$ (3H, t, OEt), 1,49 (3H, d, Me), 4,15 (2H, q, OEt), 4,37 (1H, q, CH), 7,47 (2H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, tt, Ar-H), 7,98 (2H, dt, Ar-H). Подобным образом в качестве примера приведен ЯМР-спектр для метил-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-оксопропаноата, который был получен в виде 3:2 смеси с его таутомером: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,48$ (3H, d, Me, кето), 1,59 (3H, s, Me, енол), 3,68 (3H, s, OMe, кето), 3,85 (3H, s, OMe, енол), 4,35 (1H, q, CH, кето), 7,30-7,49 (4H кето+4H енол, m, Ar-H), 12,57 (1H, s, OH, енол).

Схема 1



Стандартная процедура 1 (SP-1): синтез фурукумаринов (см. схему 1)

SP-1A (адаптирована из *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3703): Соответствующий резорцин **a** (0,36–4,0 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали соответствующим сложным β -кетоефиром **b1** (1,0 экв.) и трифторуксусной кислотой (1–2 мл/ммоль) при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления ледяной воды. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали один раз с помощью водн. NaHCO₃ (5%) и высушивали над MgSO₄ с получением неочищенного кумарина **c1**.

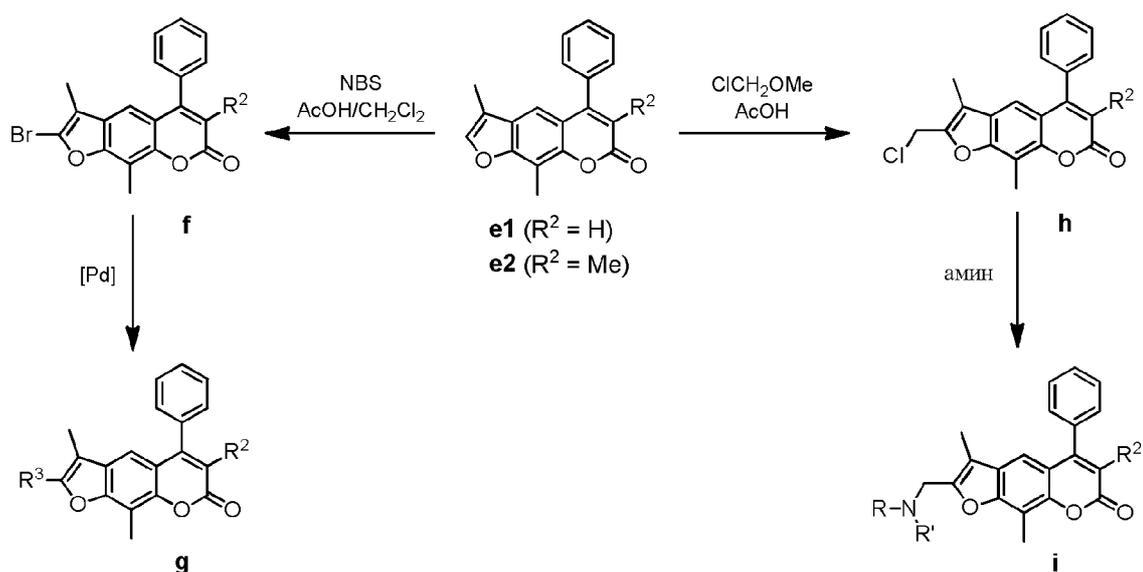
SP-1B (адаптирована из *Heterocyclic Commun.* **1997**, *3*, 339; *Chem. Nat. Comp.* **2000**, *36*, 478; *Chem. Nat. Comp.* **2002**, *38*, 539): Эквиваленты (экв.) указаны по отношению к количеству резорцина, используемого в SP-1A.

1-я стадия: неочищенный кумарин **c1** растворяли в ацетоне (10 мл/ммоль; для большего масштаба использовали 5 мл/ммоль), добавляли K₂CO₃ (2,0 экв.), NaI (0,3 экв.) и соответствующий α -галогенкетон **d1** (1,6 экв.) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Соли отфильтровывали, осадок промывали ацетоном, и фильтрат концентрировали до сухого состояния.

2-я стадия: неочищенную смесь поглощали с помощью *i*PrOH (3–10 мл/ммоль) и обрабатывали с помощью 1,0 н. водн. NaOH (3–10 мл/ммоль) при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли с помощью 5% водн. HCl (до pH 1–2). Добавляли дополнительную H₂O, и полученную суспензию хранили при приблизительно 4°C в течение ночи. В зависимости от результата

осадок либо отфильтровывали и промывали с помощью 5% водн. NaHCO_3 , деионизированной воды и в конце с помощью Et_2O (**SP-1B-1**), либо в случае мутной смеси указанную смесь экстрагировали этилацетатом или CH_2Cl_2 , объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 и очищали с помощью препаративной TLC или колоночной хроматографии на силикагеле для синтезов в большем масштабе (**SP-1B-2**) с получением фурукумаринов **e**.

Схема 2



*3,9-Диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он* (**e1**)

синтезировали согласно SP-1A с использованием 2-метилрезорцина и этилбензоилацетата; выход 53% (30 ммоль; продукт осаждали при охлаждении реакционной смеси до к. т., отфильтровывали и промывали водой и MeOH , или реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом) и SP-1B-1 (с использованием хлорацетона **d2**; конечная очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, от 100% петролейного эфира до элюента 3-6:4, и перекристаллизация из MeOH).

7-Гидрокси-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (**c1**, схема 1): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=2,21$ (3H, d, Me), 6,12 (1H, s, Ar-H), 6,84 (1H, d, Ar-H), 7,11 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,59 (5H, m, Ar-H), 10,49 (1H, s, OH).

*3,9-Диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он* (**e1**): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290,93; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,16$ (3H, d, Me), 2,63

(3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ =2,12 (3H, d, Me), 2,53 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,56-7,62 (5H, m, Ar-H), 7,88 (1H, m, Ar-H).

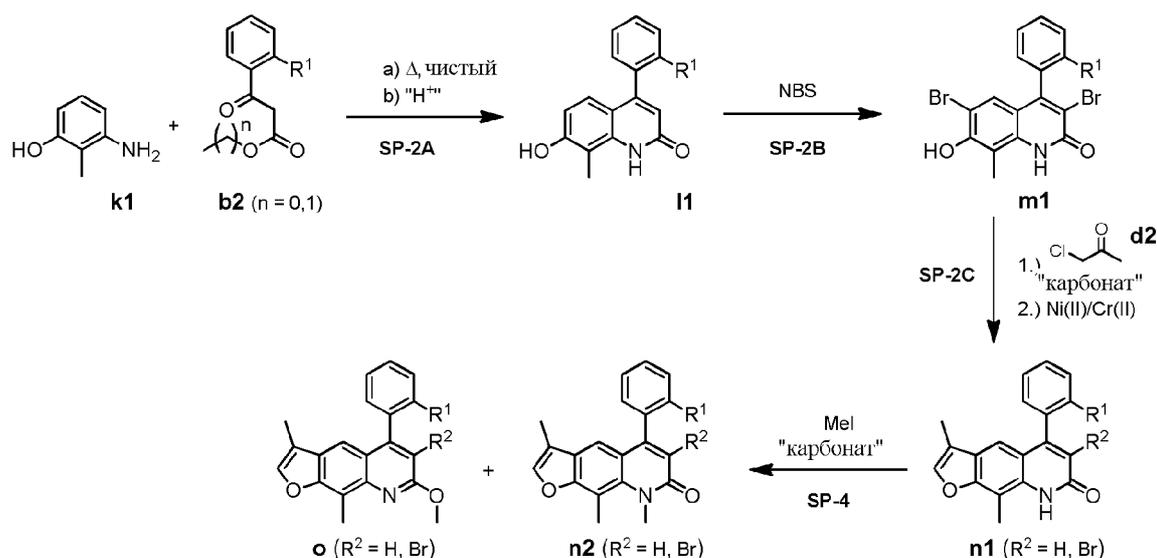
Бромирование 3,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-она (e1)

Соединение (e1) (3,4 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 и AcOH (каждый 4,5 мл/ммоль). Добавляли *N*-бромсукцинимид (1,2 экв., в CH_2Cl_2 , 2 мл/ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и промывали с помощью 5% водн. NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. При необходимости остаток очищали с помощью препаративной TLC (CH_2Cl_2 100%); выход 84-96%. 2-Бром-3,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (f): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,90; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,11 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,61 (3H, m, Ar-H).

Хлорметилование 3,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-она (e1)

Добавляли простой хлорметил-метиловый эфир (25 экв.) к раствору соединения (e1) (3,4 ммоль) в HOAc (22 мл/ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество простого хлорметил-метилового эфира (25 экв.) и смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 24 ч, а затем выливали в смесь льда/воды, и полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент 3-4:1); выход 11%. 2-(Хлорметил)-3,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (h): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338,86; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,19 (3H, d, Me), 2,65 (3H, s, Me), 4,72 (2H, s, CH_2), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,39-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H).

Схема 3



Стандартная процедура 2 (SP-2): синтез фуорохинолонов (см. схему 3)

SP-2A

Смешивали 3-амино-о-крезол (**k1**) (1,0 экв.) и соответствующий метил/этил-3-арил-3-оксопропаноат **b2** (1,0 экв.) и нагревали при 145°C в течение 5 ч с получением преимущественно N-(3-гидрокси-2-метилфенил)-3-оксо-3-арилпропаноида, который затем подвергали циклизации путем обработки взвеси с помощью TFA (2,5 мл/ммоль) в течение 1-3 ч. при 72°C. Добавление смеси льда/воды приводило к образованию осадка, который отфильтровывали и промывали водой с получением неочищенного 7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-она **l1** (SP-2A-1). В альтернативном способе обработки (SP-2A-2) смесь разделяли между водой и этилацетатом, объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент 3, 1:1).

SP-2B

Суспендировали 7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он **l1** (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (5 мл/ммоль) и DMSO (0,75 мл/ммоль) и охлаждали до -10°C. Добавляли диизопропиламин (0,5 экв.) с последующим добавлением по каплям N-бромсукцинимид [NBS; 1,0 экв., растворенный в CH₂Cl₂ (2,5 мл/ммоль) и DMSO (0,38

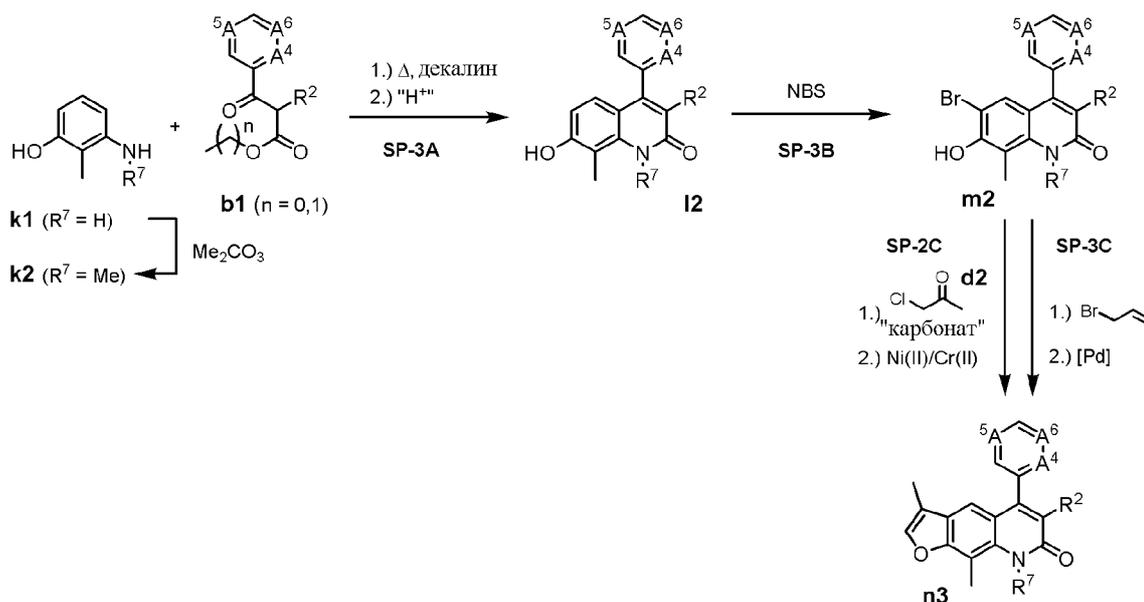
мл/ммоль)]. Данный раствор перемешивали при -10°C в течение 1 ч, затем повторно медленно добавляли NBS [0,5 экв., растворенный в CH_2Cl_2 (2,5 мл/ммоль) и DMSO (0,38 мл/ммоль)]. Последнюю стадию повторяли еще раз, затем смесь разделяли между CH_2Cl_2 и 0,5 М водн. HCl. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. NaHCO_3 и высушивали над MgSO_4 . С помощью хроматографии на силикагеле получали 3,6-дибром-7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он **m1**.

SP-2C (1^{-я} стадия адаптирована из *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6392 и *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 852)

1^{-я} стадия: растворяли 3,6-дибром-7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он **m1** (1,0 экв.) в *i*PrOH (5 мл/ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ене (1,5 экв.) и обрабатывали хлорацетоном (**d2**) (1,2 экв.) при 80°C в течение 2,5 ч. В случае неполного превращения снова добавляли вышеупомянутые количества DBU и хлорацетона (**d2**) и перемешивание продолжали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь разделяли между CH_2Cl_2 или этилацетатом и водой. Объединенные органические фазы промывали лимонной кислотой (5%, водн.) и соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Выделение 3,6-дибром-8-метил-7-(2-оксопропокси)-4-арилхинолин-2(1H)-она осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле.

2^{-я} стадия: растворяли 3,6-дибром-8-метил-7-(2-оксопропокси)-4-арилхинолин-2(1H)-он (1,0 экв.) в DMF (30 мл/ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли хлорид никеля(II) (0,33 экв.) и хлорид хрома(II) (10 экв.) и смесь перемешивали при 125°C в течение 1-2 ч. Соли удаляли путем фильтрации, осадок на фильтре промывали с помощью DMF. Фильтрат разделяли между CH_2Cl_2 или этилацетатом и 1,0 М водн. HCl. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Осуществляли очистку с помощью препаративной TLC (элэгент 1-4:6:1), как правило, с получением 3,9-диметил-5-арилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-она **n1** ($\text{R}^2=\text{H}$) в виде основного продукта и 6-бром-3,9-диметил-5-арилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-она **n1** ($\text{R}^2=\text{Br}$) в виде побочного продукта в незначительном количестве.

Схема 4



Стандартная процедура 3 (SP-3): синтез фуорохинолонов (см. схему 4)

SP-3A

1^{-я} стадия: соответствующий метил/этил-3-арил-2-метил-3-оксопропаноат или метил/этил-3-арил-3-оксопропаноат **b1** (1,1 экв.) растворяли в *транс*-декагидронафталине (1 мл/ммоль; = *транс*-декалин). Добавляли соответствующий 3-амино-о-крезол **k1** или **k2** (1,0 экв.), и полученную смесь перемешивали в течение 5-10 ч при 170°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель декантировали, и остаток промывали петролейным эфиром. Полученный 3-арил-*N*-(3-гидрокси-2-метилфенил)-3-оксопропанамид высушивали *in vacuo*.

2^{-я} стадия: 3-арил-*N*-(3-гидрокси-2-метилфенил)-3-оксопропанамид подвергали циклизации в TFA (3 мл/ммоль) в течение 2 ч при 72°C. Удаляли TFA при пониженном давлении, и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Соответствующее промежуточное соединение, 4-арил-7-гидрокси-8-метилхинолин-2(1H)-он **12**, очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

SP-3B

4-Арил-7-гидрокси-8-метилхинолин-2(1H)-оны **12** с различными заместителями в положении 3 растворяли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (2:1; 5 мл/ммоль) и охлаждали до 0°C . Добавляли раствор NBS (1,4 экв.) в DMSO (0,35 мл/ммоль NBS) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Если контроль прохождения реакции с помощью TLC указывал на неполное превращение, то одной порцией добавляли дополнительный NBS (1,4 экв.) в виде твердого вещества и перемешивание продолжали в течение 1 ч при 0°C . Реакционную смесь гасили насыщенным водн. Na_2SO_3 , разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. водн. HCl и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением соответствующих неочищенных 3-замещенных-6-бром-4-арил-7-гидрокси-8-метилхинолин-2(1H)-онов **m2**.

SP-3C

1-я стадия: различные 3-замещенные-6-бром-4-арил-7-гидрокси-8-метилхинолин-2(1H)-оны **m2** (1,0 экв.) суспендировали в iPrOH (6,0 мл/ммоль). Добавляли DBU (1,8 экв.) и аллилбромид (1,7 экв.), и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, и полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали *in vacuo* с получением соответствующего неочищенного O-аллилированного соединения. Если произошло недостаточное образование осадка, то смесь (или в качестве альтернативы надосадочную жидкость и промывающие растворы от осадка) разделяли между H_2O и CH_2Cl_2 .

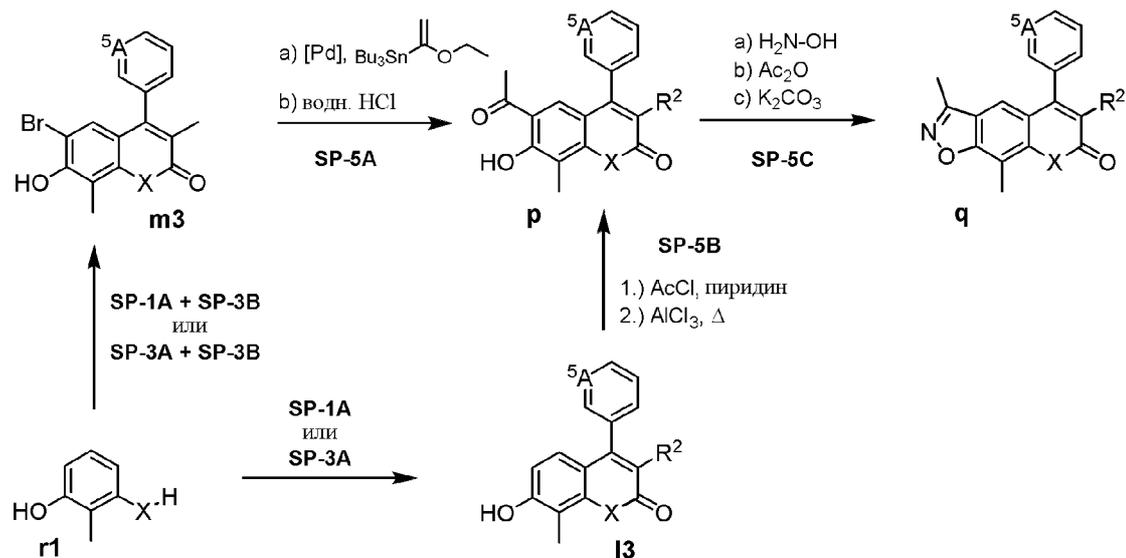
2-я стадия: соответствующее неочищенное производное 7-(аллилокси)-6-бром-8-метил-4-фенилхинолин-2(1H)-она (1,0 экв.), гидрат тетрабутиламмония хлорида (1,1 экв.), формиат натрия (1,0 экв.), Na_2CO_3 (2,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,2 экв.) помещали во флакон с завинчивающейся крышкой. Добавляли DMF (20 мл/ммоль), и полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона через раствор. Затем смесь перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 1-16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1 н.

водн. NaOH и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Соответствующий продукт **n3** очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

SP-4 (см. схему 3): **N/O-метилирование фуорохинолонов**

Соответствующий 3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он (несущий различные 6-заместители) **n1** (1,0 экв.) растворяли в DMF (1 мл/0,1 ммоль). Добавляли K_2CO_3 (3,0 экв.) и йодметан (2,5 экв.), и смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом, и фильтрат экстрагировали лимонной кислотой (5%, водн.) и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и выделение продукта (**n2** и **o**) осуществляли с помощью препаративной TLC (элюент 1-10:6:1).

Схема 5



SP5: синтез изоксазолокумаринов и изоксазолохинолонов (см. схему 5)

SP-5A:

6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-арил-2H-хромен-2-он или N-замещенный разными заместителями 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-арилхинолин-2(1H)-он **m3** (1,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 экв.) помещали в сосуд для обработки микроволновым излучением. Добавляли DMF (4,0 мл/ммоль) и 1-этоксивинил-три-n-бутилолово (1,1 экв.), и полученную смесь нагревали с использованием

микроволнового облучения до 160°C в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 экв.) и 1-этоксивинил-три-*n*-бутилолова (0,5 экв.), и смесь снова нагревали с использованием микроволнового облучения до 160°C в течение 15 мин. Добавляли 1 н. водн. HCl , и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. После разбавления водой, смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соответствующего 6-ацетил-производного **p**.

SP-5B: (альтернатива SP-5A: перегруппировка Фриса)

1-я стадия: соответствующий и возможно дополнительно замещенный 7-гидрокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он или 7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он **13** (1,0 экв.) растворяли в пиридине (3 мл/ммоль). Добавляли ацетилхлорид (2,0 экв.), и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Если контроль прохождения реакции с помощью TLC демонстрировал неполное превращение, то добавляли дополнительное количество ацетилхлорида (2,0 экв.), и перемешивание продолжали при к. т. в течение 17 ч. В случае плохой растворимости исходного вещества можно добавлять NMP. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 или этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (возможно дополнительно замещенный 7-ацетокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он или 7-ацетокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он) непосредственно использовали для последующей перегруппировки Фриса

2-я стадия (по аналогии с *J. Ind. Chem. Soc.* **1969**, 46, 1014 и *ARKIVOC* **2000**, 6, 931): соответствующий и возможно дополнительно замещенный 7-ацетокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он или 7-ацетокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1H)-он (1,0 экв.) и AlCl_3 (5,0 экв.) нагревали до 170°C (смесь стала жидкостью/маслом при примерно 145°C) и перемешивали при данной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и обрабатывали с помощью 1 н. водн. HCl (с обработкой ультразвуком). Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ или этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (элюент 2) с получением соответствующего, необязательно дополнительно замещенного производного 6-ацетил-7-гидрокси-8-метил-4-арил-2Н-хромен-2-она или 6-ацетил-7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1Н)-она **p**.

SP-5C:

соответствующее, необязательно дополнительно замещенное производное 6-ацетил-7-гидрокси-8-метил-4-арил-2Н-хромен-2-она или 6-ацетил-7-гидрокси-8-метил-4-арилхинолин-2(1Н)-она **p** (1,0 экв.), H₂NOH · HCl (5,0 экв.) и NaAc (5,0 экв.) суспендировали в MeOH (7 мл/ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем концентрировали, и остаток разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт суспендировали в уксусном ангидриде (7,0 мл/ммоль) и добавляли CH₂Cl₂, диоксан, DMF или NMP для улучшения растворимости. Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Если образовывался осадок, его отфильтровывали, промывали водой и поглощали с помощью CH₂Cl₂. Данную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄. Если не произошло образование осадка или оно произошло в недостаточной степени, то смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. В обоих вышеупомянутых случаях растворитель удаляли *in vacuo* и полученное промежуточное соединение подвергали циклизации путем обработки с помощью K₂CO₃ (2,2 экв.) в суспензии толуола (7 мл/ммоль) при 110°C в течение 2 ч. Толуол удаляли *in vacuo*. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на

силикагеле с получением необходимого продукта **q**.

Схема 6

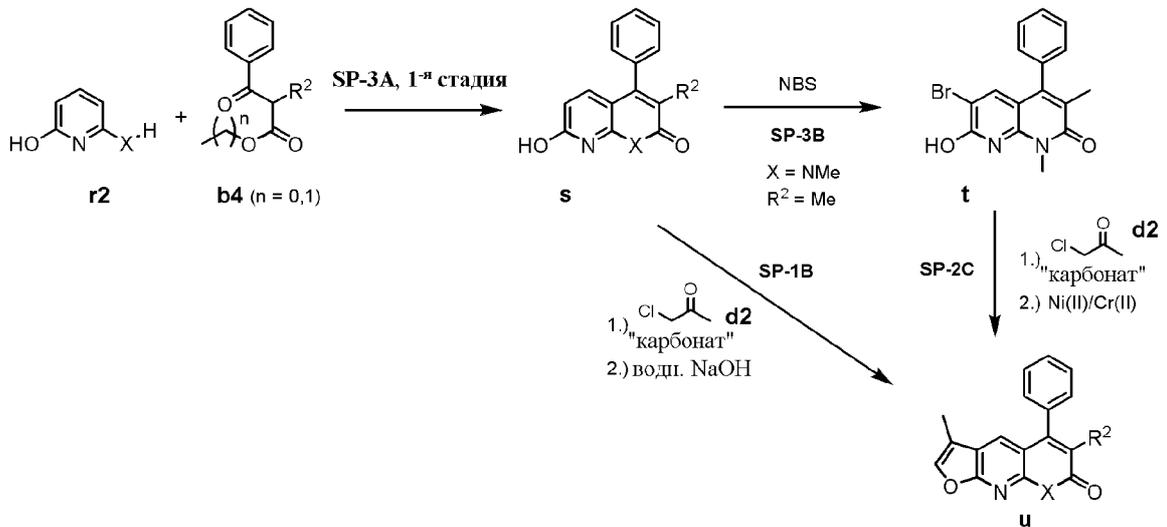
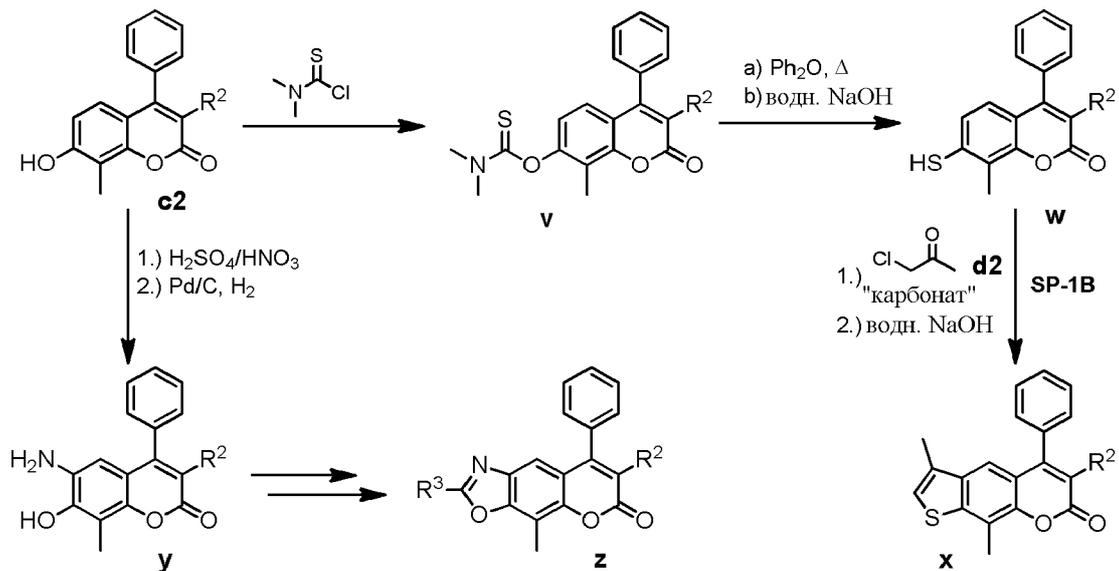


Схема 7



Примеры соединений по настоящему изобретению

Большая часть процедур синтеза относится к вышеприведенным стандартным процедурам (SP). Там, где это применимо, отступления от SP подробно указаны в круглых скобках, тогда как не упомянутые стадии проводили в соответствии с протоколом SP и поэтому в качестве примера их повторно не приводили.

Обратите внимание, что примеры 26-34, 36, 40, 49, 51, 52, 54-56, 59-61 и 64 не являются частью настоящего изобретения и служат в качестве иллюстративных примеров.

Пример 1. 5-(2-Метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(2-метоксибензоил)ацетата и 2-метилрезорцина в соответствии с SP-1A (0,36 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 1-4:6:1; или СС, элюент 3-4:1); выход 23%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,13 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,75 (3H, s, OMe), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,08 (1H, dd, Ar-H), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, td, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,51 (1H, td, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,08.

Пример 2. 5-(3-Метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(3-метоксибензоил)ацетата и 2-метилрезорцина с выходом 11% в соответствии с SP-1A (0,36 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 1-4:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,17 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,05-7,10 (2H, m, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, t, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,05.

Пример 3. 5-(2-Хлорфенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(2-хлорбензоил)ацетата и 2-метилрезорцина с выходом 25% в соответствии с SP-1A (0,64 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 3-3:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,13 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H), 7,58 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 325,07.

Пример 4. 3,9-Диметил-5-(3-(трифторметил)фенил)-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(3-трифторметилбензоил)ацетата и 2-метилрезорцина в соответствии с SP-1A (0,81 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1 (используя хлорацетон **d2**) и препаративной

TLC (элюент 1-4:6:1) в отношении фильтрата; выход 36%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,16$ (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, s, Ar-H), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,67-7,73 (2H, m, Ar-H), 7,76 (1H, s, Ar-H), 7,80-7,85 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 359,03.

Пример 5. 5-(2-Фторфенил)-3,6,9-триметил-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-3-(2-фторфенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 23% в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль; время прохождения реакции составляло 5,5 ч, кумарин **c1** очищали с помощью препаративной TLC, элюент 3-7:3) с последующим проведением SP-1B-2 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; препаративная TLC, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,00$ (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,32 (2H, m, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,49-7,58 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 322,89.

Пример 6. 5-(3-Метоксифенил)-3,6,9-триметил-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-3-(3-метоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 17% в соответствии с SP-1A (1,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; препаративная TLC, элюент 1-4:6:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,21$ (3H, d, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 7,03-7,12 (2H, m, Ar-H), 7,39 (1H, m, Ar-H), 7,33-7,45 (2H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 334,88.

Пример 7. 5-(2-Метоксифенил)-3,6,9-триметил-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-3-(2-метоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 29% в соответствии с SP-1A (2,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через силикагель, а конечный продукт очищали с помощью препаративной TLC, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,94$ (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,74 (3H, s, OMe), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,07-7,16 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H,

m, Ar-H), 7,45-7,54 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334,86.

Пример 8. 5-(2-Фторфенил)-3,9-диметил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(2-фторбензоил)ацетата и 2-метилрезорцина в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1 (используя хлорацетон **d2**) и конечной очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент 2-9:1); выход 31%. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=2,11 (3H, d, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,46 (1H, s, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, td, Ar-H), 7,62-7,70 (1H, m, Ar-H), 7,89 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 309,12.

Пример 9. 3,6,9-Триметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 52% в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; промежуточное соединение растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через силикагель), конечной очистки с помощью дополнительной фильтрации через силикагель (CH₂Cl₂) и перекристаллизации из EtOH. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,98 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,61 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,16.

Пример 10. 5-(2-Этоксифенил)-3,6,9-триметил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-3-(2-этоксифенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 5% в соответствии с SP-1A (2,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; препаративная TLC, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,18 (3H, t, OEt), 1,96 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 4,01 (2H, qd, OEt), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,14 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,42-7,50 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 348,87.

Пример 11. 5-(2-Хлорфенил)-3,6,9-триметил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из метил-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-

оксопропаноата и 2-метилрезорцина в соответствии с SP-1A (0,48 ммоль), с последующим проведением SP-1B-2 (2,6 экв. хлорацетона **d2**; препаративная TLC, элюент 3-9:1); выход 4%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =1,96 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,73 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,26 (1H, m, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,43-7,52 (1H, m, Ar-H), 7,58-7,63 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 339,14.

Пример 12. 3,9-Диметил-2-морфолино-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*]хромен-7-он (см. схему 2, **g**)

В герметизированной пробирке в атмосфере аргона смешивали 70 мг 2-бром-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*]хромен-7-она (**f1**) (0,19 ммоль), трис(добензилиден)дипалладия(0) (Pd_2dba_3 , 0,05 экв.), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенила (0,2 экв.) и *трет*-пентоксида натрия (1,4 экв.) в толуоле (2 мл/ммоль). После добавления морфолина (1,2 экв.) смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь фильтровали через хлопковую вату, фильтрат концентрировали и остаток дважды очищали посредством препаративной TLC (элюент 3-2:1; с последующим проведением второй хроматографии с помощью смеси петролейный эфир/этилацетат/MeOH - 6:3:1) с получением титульного соединения с выходом 13%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,07 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,31 (4H, t, морфолинил), 3,85 (4H, t, морфолинил), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,14 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,56 (5H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 375,94.

Пример 13. 3,9-Диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*]хромен-2-карбонитрил (см. схему 2, **g**)

2-Бром-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-*g*]хромен-7-он (**f1**) (0,3 ммоль), CuCN (4,0 экв.), Pd_2dba_3 (0,2 экв.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,6 экв.) суспендировали в диоксане (5 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали с помощью 5% водн. NaHCO_3 , солевого раствора и H_2O . Органический слой высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (элюент 3-2:1) с получением титульного соединения с выходом 10%. ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl_3): $\delta=2,38$ (3H, s, Me), $2,65$ (3H, s, Me), $6,37$ (1H, s, Ar-H), $7,45-7,48$ (3H, m, Ar-H), $7,55-7,59$ (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 315,93.

Пример 14. 3,9-Диметил-2-(морфолинометил)-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (см. схему 2, **i**)

Смесь 2-(хлорметил)-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-она (**h1**) (0,07 ммоль), морфолина (2,0 экв.) и K_2CO_3 (3,0 экв.) в ацетонитриле (14 мл/ммоль) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч с последующим охлаждением до к. т., фильтрацией, промыванием ацетонитрилом и концентрированием *in vacuo*. Избыток морфолина удаляли путем совместного выпаривания с толуолом. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (элжент 2-95:5); выход: 27%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,29$ (3H, s, Me), $2,64$ (3H, s, Me), $3,12$ (4H, br s, морфолинил), $4,05$ (4H, br s, морфолинил), $4,25$ (2H, br s, CH_2), $6,34$ (1H, s, Ar-H), $7,40$ (1H, s, Ar-H), $7,44-7,50$ (2H, m, Ar-H), $7,53-7,58$ (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 389,94.

Пример 15. 2-((Диметиламино)метил)-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (см. схему 2, **i**)

В закрытом флаконе 2-(хлорметил)-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (**h1**) (0,12 ммоль) и KI (0,1 экв.) в THF (1,5 мл/ммоль) обрабатывали диметиламином (2 М в THF, 10 экв.) при 65°C в течение 90 мин., затем разделяли между EtOAc и 2 М водн. NaOH. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (элжент 2-95:5); выход: 61%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,14$ (3H, s, Me), $2,32$ (6H, s, NMe_2), $2,63$ (3H, s, Me), $3,59$ (2H, s, CH_2), $6,29$ (1H, s, Ar-H), $7,31$ (1H, s, Ar-H), $7,46-7,57$ (5H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 347,94.

Пример 16. 3-Этил-6,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 21% в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя 1-бром-2-бутанон (2,6 экв.; продукт осаждали и отфильтровывали, поглощали с

помощью CH_2Cl_2 и фильтровали через подушку из силикагеля с использованием в качестве элюента CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,20$ (3H, t, Et), 1,98 (3H, s, Me), 2,52 (2H, qd, Et), 2,63 (3H, s, Me), 6,90 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, t, Ar-H), 7,47-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 318,89.

Пример 17. 3-Метил-5-(о-толил)-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-3-оксо-3-о-толилпропаноата и резорцина с выходом 10% в соответствии с SP-1A (0,7 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (2,6 экв.; препаративная TLC, элюент 3-3:1; с последующим проведением второй хроматографии с элюентом 1-70:60:15). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,12$ (3H, d, Me), 2,19 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, d, Ar-H), 7,36 (1H, t, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Пример 18. 3-Метил-5-(м-толил)-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-3-оксо-3-м-толилпропаноата и резорцина с выходом 40% в соответствии с SP-1A (0,72 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя хлорацетон (**d2**). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,17$ (3H, d, Me), 2,47 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,30 (1H, m, Ar-H), 7,36 (1H, d, Ar-H), 7,44 (1H, t, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Пример 19. 5-(2-Метоксифенил)-3-метил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-(2-метоксибензоил)ацетата и резорцина с выходом 18% в соответствии с SP-1A (0,72 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя хлорацетон (**d2**) (2,6 экв.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,11$ (3H, d, Me), 3,73 (3H, s, OMe), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,10 (1H, td, Ar-H), 7,22 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,43 (1H, s, Ar-H), 7,49

(1H, td, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307,07.

Пример 20. 5-(3-Метоксифенил)-3-метил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-(3-метоксибензоил)ацетата и резорцина с выходом 29% в соответствии с SP-1A (0,70 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя хлорацетон (**d2**). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,18 (3H, d, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,02 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,13 (2H, m, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,52 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307,10.

Пример 21. 5-(2-Хлорфенил)-3-метил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезировали из этил-(2-хлорбензоил)ацетата и резорцина с выходом 52% в соответствии с SP-1A (0,66 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 1-70:60:15). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,14 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, s, Ar-H), 7,36 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,50 (1H, td, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311,03.

Пример 22. 5-(3-Хлорфенил)-3-метил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-(3-хлорбензоил)ацетата и резорцина с выходом 43% в соответствии с SP-1A (0,68 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя хлорацетон (**d2**). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,19 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,58 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311,09.

Пример 23. 9-Метокси-3-метил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этилбензоилацетата и 2-метоксирезорцина с выходом 17% в соответствии с SP-1A (0,57 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 1-10:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,15 (3H, d, Me), 4,32 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-

H), 7,19 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307,07.

Пример 24. 3-Метил-5-фенил-7Н-фууро[2,3-*b*]пирано[3,2-*e*]пиридин-7-он (см. схему 6)

Реакцию проводили в соответствии с SP-3A (1^{-я} стадия), используя этилбензоилацетат (**b4**) и гидрохлорид пиридин-2,6-диола (**r2**) (6,78 ммоль). Кроме того, добавляли NEt₃ (1,2 экв.). В ходе проведения стадии реакции непосредственно получали циклизированное промежуточное соединение, а обработку с помощью TFA не осуществляли (SP-3A, 2^{-я} стадия). Растворитель декантировали от осажденного продукта, который промывали петролейным эфиром и очищали с помощью препаративной TLC (элюент 2-9:1) с получением 7-гидрокси-4-фенил-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-она (**s**). Данное промежуточное соединение превращали в 7-(2-оксопропокси)-4-фенил-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он в соответствии с SP-1B-2 с получением титульного соединения с общим выходом 2%: 1^{-я} стадия, использовали 2,6 экв. хлорацетона (**d2**) (время прохождения реакции: 3 ч). После удаления солей фильтрат очищали с помощью препаративной TLC (элюент 2-95:5) с последующим проведением препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃-96:2:2).

Промежуточное соединение 7-(2-оксопропокси)-4-фенил-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,27 (3H, s, Me), 5,05 (2H, s, CH₂), 6,29 (1H, s, Ar-H), 6,81 (1H, d, Ar-H), 7,39-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d, Ar-H).

Титульное соединение: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,20 (3H, d, Me), 6,40 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,56-7,61 (3H, m, Ar-H), 7,95 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 277,91.

Пример 25. 3,6-Диметил-5-фенил-7Н-фууро[2,3-*b*]пирано[3,2-*e*]пиридин-7-он (см. схему 6)

Данное соединение синтезировали по аналогии с примером **24**, используя соответствующий β-кетозфир этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата (**b4**) и гидрохлорид пиридин-2,6-диола (**r2**) на

первой стадии реакции (нагревание продлевали до 12 ч). Общий выход: 3%.

Промежуточное соединение 3-метил-7-(2-оксопропокси)-4-фенил-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-он: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,96$ (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 5,02 (2H, s, CH_2), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,32 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,57 (3H, m, Ar-H).

Титульное соединение: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,01$ (3H, s, Me), 2,13 (3H, d, Me), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,63 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,83.

Пример 26. 6-Бром-3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Синтезировали из этил-3-оксо-3-фенилпропаноата и 3-амино-орто-крезола в соответствии с SP-2 (3,0 ммоль; SP-2A-1; обработка SP-2B с помощью колоночной хроматографии, элюент 2-95:5; обработка SP-2C, 1^{-я} стадия с помощью препаративной TLC, элюент 1-4:10:1) с общим выходом 4% наряду с 3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-оном с общим выходом 8%.

Промежуточное соединение 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-1,2-дигидрохинолин-2-он (**11**, схема 3): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; калибровали в отношении остаточных сигналов CD_3OD): $\delta=2,32$ (3H, s, Me), 6,38 (1H, s, Ar-H), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,21 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,40 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,49 (3H, m, Ar-H); ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ацетон): $\delta=2,42$ (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,48-7,56 (3H, m, Ar-H).

Промежуточное соединение 3,6-дибром-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-1,2-дигидрохинолин-2-он (**m1**, схема 3): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,46$ (3H, s, Me), 6,08 (1H, br s, OH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,59 (3H, m, Ar-H), 9,53 (1H, br s, NH).

Побочный продукт 3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он (**n1**, $\text{R}^2=\text{H}$, схема 3): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10:1; калибровали в отношении остаточного сигнала CDCl_3): $\delta=2,14$ (3H, d, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,62 (1H, s, Ar-H), 7,26 (1H, s, Ar-H),

7,44-7,54 (6H, m, Ar-H).

Титульное соединение (**n1**, R²=Br, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,62 (3H, m, Ar-H), 9,10 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 367,92.

Альтернативно, титульное соединение синтезировали из этил-3-оксо-3-фенилпропаноата и 3-амино-орто-крезола в соответствии с SP-3 (16,0 ммоль; обработка SP-3А, 2^{-я} стадия - путем промывания полученного неочищенного твердого вещества с помощью CH₂Cl₂; SP-3В проводили с получением дважды бромированного продукта; обработка SP-3С, 2^{-я} стадия с помощью препаративной TLC, петролейный эфир/CH₂Cl₂/этилацетат - 2:5:3) с общим выходом 2% (см. схему 4).

Пример 27. 6-Бром-5-(2-фторфенил)-3,9-диметилфуро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали из этил-(2-фторбензоил)ацетата и 3-амино-орто-крезола в соответствии с SP-2 (2,0 ммоль; SP-2А-2; обработка SP-2В с помощью препаративной TLC, элюент 1-4:6:1; обработка SP-2С, 1^{-я} стадия с помощью препаративной TLC, элюент 3-1:1) с общим выходом 0,5% наряду с 5-(2-фторфенил)-3,9-диметилфуро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-оном с общим выходом 1%.

Промежуточное соединение 4-(2-фторфенил)-7-гидрокси-8-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (**11**, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ=2,34 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 6,97 (1H, dd, Ar-H), 7,22-7,40 (3H, m, Ar-H), 7,49-7,56 (1H, m, Ar-H).

Промежуточное соединение 3,6-дибром-4-(2-фторфенил)-7-гидрокси-8-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (**m1**, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,43 (3H, s, Me), 7,07 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,40 (4H, m, Ar-H и OH), 7,50-7,58 (1H, m, Ar-H), 9,19 (1H, br s, NH).

Промежуточное соединение 3,6-дибром-4-(2-фторфенил)-8-метил-7-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,51 (2H, s,

CH₂), 7,17 (1H, s, Ar-H), 7,20-7,39 (3H, m, Ar-H), 7,52-7,60 (1H, m, Ar-H), 10,16 (1H, br s, NH).

Побочный продукт 5-(2-фторфенил)-3,9-диметилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он (**n1**, R²=H, схема 3): Результат LC/MS [M+H]⁺: 307,92

Титульное соединение (**n1**, R²=Br, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,11 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,03 (1H, s, Ar-H), 7,27-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, m, Ar-H), 8,98 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 385,72.

Пример 28. 6-Бром-3,9-диметил-5-(о-толил)фуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Пример 29. 3,9-Диметил-5-(о-толил)фуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Титульные соединения (примеры **28** и **29**) синтезировали из этил-3-оксо-3-о-толилпропаноата и 3-амино-орто-крезола в соответствии с SP-2 (2,0 ммоль; SP-2A-2; обработка SP-2B с помощью препаративной TLC, элюент 1-4:6:1; обработка SP-2C, 1^{-я} стадия с помощью препаративной TLC, элюент 3-1:1) с общим выходом 1% для 6-бром-3,9-диметил-5-(о-толил)фуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-она наряду с 3,9-диметил-5-(о-толил)фуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-оном с общим выходом 0,5%.

Промежуточное соединение 7-гидрокси-8-метил-4-(2-метилфенил)-1,2-дигидрохинолин-2-он (**11**, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ=2,08 (3H, s, Me), 2,34 (3H, s, Me), 6,23 (1H, s, Ar-H), 6,68 (1H, d, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,15 (1H, d, Ar-H), 7,26-7,40 (3H, m, Ar-H).

Промежуточное соединение 3,6-дибром-7-гидрокси-8-метил-4-(2-метилфенил)-1,2-дигидрохинолин-2-он (**m1**, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,07 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 6,96 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,31-7,46 (4H, m, Ar-H и OH), 9,24 (1H, br s, NH).

Промежуточное соединение 3,6-дибром-8-метил-4-(2-метилфенил)-7-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,07 (3H, s, Me), 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H,

s, Me), 4,50 (2H, s, CH₂), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,33-7,47 (3H, m, Ar-H), 10,07 (1H, br s, NH).

Титульное соединение, пример **28**: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,08 (3H, d, Me), 2,09 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,48 (4H, m, Ar-H), 9,08 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 381,75.

Титульное соединение, пример **29**: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,11 (3H, d, Me), 2,14 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,49 (1H, s, Ar-H), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,45 (5H, m, Ar-H), 8,99 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 303,92.

Пример 30. 5-(2-Фторфенил)-3,6,9-триметилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали из этил-3-(2-фторфенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 3-амино-о-крезола (8,0 ммоль) в соответствии с SP-3A (колоночная хроматография, элюент 2-95:5), SP-3B и SP-2C (очистка с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5, с последующей препаративной TLC, элюент 2-95:5 с последующей препаративной HPLC) с общим выходом 4%. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,86 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,41-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 11,13 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322,05.

Пример 31. 3,6,9-Триметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали из 3-амино-о-крезола (6,5 ммоль) и этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A: колоночная хроматография, элюент 2-95:5; SP-3C, 2-я стадия: препаративная TLC, элюент 2-95:5) с общим выходом 10%.

Промежуточное соединение 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-1,2-дигидрохинолин-2-он (**12**, схема 4): ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,78 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 6,56 (1H, d, Ar-H), 6,62 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,43-7,56 (3H, m, Ar-H), 9,82 (1H, br s, NH или OH), 10,68 (1H, br s, OH или NH).

Титульное соединение: ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,83 (3H,

s, Me), 2,00 (3H, d, Me), 2,59 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H), 11,03 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 304,18.

Альтернативно, 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-1,2-дигидрохинолин-2-он, полученный на стадии SP-3B, может быть превращен в титульное соединение в соответствии с SP-2C (продукт повторно кристаллизовали из MeOH, маточный раствор очищали с помощью препаративной TLC, элюент 3-9:1) с общим выходом 6% в пересчете на 3-амино-о-крезол (см. схему 4).

Пример 32. 3,8,9-Триметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали из 3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-она (побочный продукт синтеза в примере 26; 0,1 ммоль) в соответствии с SP-4 с выходом 11% наряду с 45% побочного продукта 7-метокси-3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолина.

Титульное соединение (**n2**, R²=H, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,13 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,92 (3H, s, NMe), 6,57 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,53 (7H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 304,16.

Побочный продукт лактимный эфир, представляющий собой 7-метокси-3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолин (**o**, R²=H, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,20 (3H, d, Me), 2,90 (3H, s, Me), 4,15 (3H, s, OMe), 6,81 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,55 (6H, m, Ar-H), 7,66 (1H, m, Ar-H).

Пример 33. 6-Бром-3,8,9-триметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали в ходе проведения реакции в примере 26 (0,1 ммоль) в соответствии с SP-4 с выходом 3% с 33% побочного продукта 6-бром-7-метокси-3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-*g*]хинолина.

Титульное соединение (**n2**, R²=Br, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 4,00 (3H, s, NMe), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 381,80.

Побочный продукт лактимный эфир, представляющий собой 6-бром-7-метокси-3,9-диметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин (о, R²=Br, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,13 (3H, d, Me), 2,89 (3H, s, Me), 4,23 (3H, s, OMe), 7,20 (1H, s, Ar-H), 7,29-7,34 (2H, m, Ar-H), 7,47 (1H, m, Ar-H), 7,50-7,60 (3H, m, Ar-H).

Пример 34. 3,6,8,9-Тетраметил-5-фенилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Синтез 2-метил-3-(метиламино)фенола в соответствии с US2004/0127747, примером 3 (см. схему 4, превращение **k1** в **k2**): 3-Амино-о-крезол (4,1 ммоль, 1,0 экв.) и натриевый цеолит типа Y (125 мг/ммоль; от Sigma Aldrich, номер по кат. 334448) суспендировали в диметилкарбонате (5 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт использовали для дальнейшего преобразования без очистки.

Титульное соединение синтезировали из 2-метил-3-(метиламино)фенола (6,5 ммоль) и этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A: колоночная хроматография, элюент 2-95:5; SP-3C, 1^{-я} стадия: время прохождения реакции 1 ч, препаративная TLC, элюент 3-1:1; SP-3C, 2^{-я} стадия: очистка с помощью препаративной TLC, элюент 3-1:1), общий выход 4%.

Промежуточное соединение 6-бром-1,3,8-триметил-4-фенил-7-(проп-2-ен-1-илокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,96 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,79 (3H, s, NMe), 4,50 (2H, dt, CH₂), 5,30 (1H, dq, алкенил-CH₂), 5,45 (1H, dq, алкенил-CH₂), 6,16 (1H, ddt, алкенил-CH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,14-7,19 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,54 (3H, m, Ar-H).

Титульное соединение: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,98 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,25 (2H, m, Ar-H), 7,38 (1H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 318,10.

Пример 35. 3,6,9-Триметил-5-фенил-7H-хромено[6,7-d]изоксазол-7-он

Исходное вещество, 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2Н-хромен-2-он, синтезировали как описано выше (промежуточное соединение в ходе синтеза в примере 9), выход 79% после SP-1A (от 4,0 до 8,0 ммоль; неочищенный продукт фильтровали через подушку из силикагеля, от CH₂Cl₂ до элюента 2-95:5).

7-Гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (1,88 ммоль) подвергали бромированию в соответствии с SP-3B с получением 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2Н-хромен-2-она с выходом 64% (при очистке с помощью препаративной TLC, элюент CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,95 (3H, s, Me), 2,43 (3H, s, Me), 5,87 (1H, br s, OH), 6,94 (1H, s, Ar-H), 7,17-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,57 (3H, m, Ar-H).

Титульное соединение синтезировали из 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2Н-хромен-2-она (1,0 ммоль) в соответствии с SP-5A и SP-5C (каждое очищали с помощью препаративной TLC, элюент CH₂Cl₂) с общим выходом 16% (см. схему 5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,61 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306,09.

Пример 36. 3,6,9-Триметил-5-фенилзоксаксазол[4,5-g]хинолин-7(8H)-он

Синтез 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенилхинолин-2(1H)-она описан в качестве промежуточного продукта в ходе синтеза в примере 31, получаемого в результате реакции SP-3A (20-70 ммоль) и SP-3B (0,4-14 ммоль) с выходом 33%.

Титульное соединение синтезировали из 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенилхинолин-2(1H)-она (0,9 ммоль) в соответствии с SP-5A и SP-5C (каждое соединение очищали с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5) с общим выходом 8%. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,84 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,64 (3H, m, Ar-H), 11,24 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,05.

Пример 37. 6,9-Диметил-4-фенил-2Н-тиено[3,2-g]хромен-2-он (см. схему 7)

Синтез исходного вещества, 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2Н-

хромен-2-она, описан выше как для промежуточного соединения в ходе синтеза соединения **e1** на схеме, 2, 3, 9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-она, который получали с выходом 75% из этилбензоилацетата и 2-метилрезорцина после SP-1A (50 ммоль).

7-Гидрокси-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (**c2**) (2,0 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл/ммоль), добавляли 4-диметиламинопиридин (0,1 экв.), диметилтиокарбамоилхлорид (1,2 экв.) и триэтиламин (2,0 экв.) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали диоксаном и фильтрат концентрировали *in vacuo*. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,34 (3H, s, Me), 3,40 и 3,48 (каждый 3H, s, NMe₂), 6,35 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, d, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (3H, m, Ar-H).

Полученный О-(8-метил-2-оксо-4-фенил-2Н-хромен-7-ил)диметилкарбамотиоат (**v**) растворяли в простом дифениловом эфире (5 мл/ммоль) и перемешивали при 250°C в условиях микроволнового излучения в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку для флеш-хроматографии (от петролейного эфира до элюента 3, 2:1) с получением S-(8-метил-2-оксо-4-фенил-2Н-хромен-7-ил)диметилкарбамотиоата с выходом 83% за две стадии. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,60 (3H, s, Me), 3,09 (6H, br s, NMe₂), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,30 (1H, d, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,53 (3H, m, Ar-H).

S-(8-Метил-2-оксо-4-фенил-2Н-хромен-7-ил)диметилкарбамотиоат растворяли в MeOH (20 мл/ммоль). Добавляли 2 М водн. NaOH (6 экв.) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи с последующим разделением между водой и CH₂Cl₂. Затем водную фазу подкисляли с помощью HCl. Путем экстракции с помощью Et₂O, высушивания органической фазы над MgSO₄ и удаления растворителя получали неочищенный 7-меркапто-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (**w**).

7-Меркапто-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (**w**) превращали в титульное соединение с помощью хлорацетона (**d2**) (2,6 экв.) в соответствии с SP-1B-1. Продукт осаждали, отфильтровывали,

поглощали с помощью CH_2Cl_2 и фильтровали через подушку из силикагеля, элюент CH_2Cl_2 . Выход за 3 стадии (в пересчете на S-(8-метил-2-оксо-4-фенил-2H-хромен-7-ил)диметилкарбамотиоат): 8%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,32$ (3H, d, Me), 2,70 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (5H, m, Ar-H), 7,60 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,85.

Пример 38. 2,4-Диметил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (см. схему 7)

Синтез исходного вещества, 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она, описан выше как для промежуточного соединения в ходе синтеза соединения **e1** на схеме, 2,3,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-она, который получали с выходом 75% из этилбензоилацетата и 2-метилрезорцина после SP-1A (50 ммоль).

7-Гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-он (**c2**) (4,8 ммоль; 1,0 экв.) растворяли в концентрированной серной кислоте (1,9 мл/ммоль). После охлаждения до -20°C медленно добавляли смесь 1:3 (объем/объем) концентрированной азотной кислоты и концентрированной серной кислоты (0,3 мл/ммоль) на протяжении периода 30 мин. Перемешивание продолжали при -20°C в течение 10 мин. Смесь выливали на лед. Полученную суспензию (после таяния льда) экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (элюент 3-2:1) с получением 7-гидрокси-8-метил-6-нитро-4-фенил-2H-хромен-2-она с выходом 33%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,45$ (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,56-7,59 (3H, m, Ar-H), 8,18 (1H, s, Ar-H), 11,20 (1H, s, OH).

Восстановление нитрогруппы осуществляли в автоклаве. 7-Гидрокси-8-метил-6-нитро-4-фенил-2H-хромен-2-он (1,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (7,5 мл/ммоль). Добавляли Pd/C (10% на угле; 0,05 экв. Pd) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (4 бар) при комнатной температуре в течение 90 мин. Суспензию фильтровали через шприцевой фильтр PTFE (размер пор: 0,45 мкм), и фильтрат концентрировали и высушивали в высоком вакууме с получением 6-амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она

(**y**) с выходом 88%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,29 (3H, s, Me), 4,42 (3H, br s, OH/NH₂), 6,09 (1H, s, Ar-H), 6,60 (1H, s, Ar-H), 7,31-7,36 (2H, m, Ar-H), 7,39-7,43 (3H, m, Ar-H).

Неочищенный 6-амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-он (**y**) (1,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (2,5 мл/ммоль) и добавляли *p*-толуолсульфонат пиридиния (0,15 экв.) и 1,1,1-триметоксиэтан (1,7 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток высушивали в высоком вакууме. Титульное соединение, 2,4-диметил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (**z**), получали в количестве 15% после очистки посредством препаративной TLC (элюент 3-4:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,64 (3H, s, Me), 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291,83.

Пример 39. 4-Метил-2-((метиламино)метил)-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он

Неочищенный 6-амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-он синтезировали как описано в примере 38. Циклизацию с получением 2-(бромметил)-4-метил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-она проводили по аналогии с *Tetrahedron* **2010**, 66, 8189. К смеси 6-амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она (1,0 ммоль, 1,0 экв.) в полифосфорной кислоте (40 экв.) добавляли бромуксусную кислоту (1,15 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. После добавления воды (40 мл) взвесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. и снова охлаждали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , объединенные органические слои промывали водой и высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 2-(бромметил)-4-метил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-она с выходом 50%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,67 (3H, s, Me), 4,58 (2H, s, CH₂), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,66 (1H, s, Ar-H).

2-(Бромметил)-4-метил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (0,3 ммоль, 1,0 экв.) и йодид калия (0,1 экв.) суспендировали в THF (2 мл/ммоль). После добавления метиламина (2 М в THF; 1,2

экв.) смесь перемешивали при 65°C в течение 90 мин. После охлаждения смесь разделяли между EtOAc и 2 н. водн. NaOH. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью повторной препаративной TLC (первая с элюентом 2-95:5; вторая с элюентом 3-1:2) с получением титульного соединения с выходом 4%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,65 (3H, s, NMe), 2,67 (3H, s, Me), 4,20 (2H, s, CH₂), 6,38 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,17.

Пример 40. 5-(2-Хлорфенил)-3,6,9-триметилфуро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Титульное соединение синтезировали из метил-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-оксопропаноата и 3-амино-о-крезола (8,1 ммоль) в соответствии с SP-3A (колоночная хроматография, элюент 2-95:5), SP-3B и SP-2C (очистка с помощью препаративной TLC, 1^{-я} стадия: элюент 2-95:5; 2^{-я} стадия: элюент 2-95:5 с послед. препаративной HPLC) с общим выходом 4%. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,70 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H), 7,69-7,73 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H), 11,12 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 338,02.

Пример 41. 3-Циклопропил-9-метил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтез исходного вещества, 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она, описан выше как для промежуточного соединения в ходе синтеза соединения **e1** на схеме 2, который получали с выходом 75% из этилбензоилацетата и 2-метилрезорцина после SP-1A (50 ммоль).

Начиная с 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она (0,4 ммоль), титульное соединение синтезировали с выходом 34% после SP-1B-2, используя 2,6 экв. 2-бром-1-циклопропилэтанона (время прохождения реакции: 3 ч) (после экстракции конечный продукт кристаллизовали из метанола). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=0,60 (2H, m, CH₂), 0,87 (2H, m, CH₂), 1,71 (1H, m, CH), 2,61 (3H, s,

Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,57 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 317,05.

Пример 42. 3-Циклопропил-6,9-диметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 12% в соответствии с SP-1A (4,2 ммоль; неочищенный продукт фильтровали через подушку из силикагеля, от CH₂Cl₂ до элюента 2-95:5) с последующим проведением SP-1B-2, используя 2-бром-1-циклопропилэтанон (2,6 экв.; время прохождения реакции на стадии 1=75 мин.; время прохождения реакции на стадии 2=45 мин.) (препаративная TLC, элюент 1-7:3:0,1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=0,54 (2H, m, CH₂), 0,81 (2H, m, CH₂), 1,63 (1H, мс, CH), 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (3H, m, Ar-H), 7,48-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 331,03.

Пример 43. 3,6,9-Триметил-4-фенил-2H-тиено[3,2-g]хромен-2-он

Исходное вещество, 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-он, синтезировали как описано выше (промежуточное соединение в ходе синтеза в примере 9) с выходом 79% после SP-1A (от 4,0 до 8,0 ммоль; неочищенный продукт фильтровали через подушку из силикагеля, от CH₂Cl₂ до элюента 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,95 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 6,67 (1H, d, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,55 (3H, m, Ar-H).

Дальнейшие преобразования для получения титульного соединения по аналогии с примером 37, начиная с 4,0 ммоль 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-она (**c2**, см. схему 7):

- стадия 1: дополнительная препаративная TLC (элюент 2-95:5), O-(3,8-диметил-2-оксо-4-фенил-2H-хромен-7-ил)диметилкарбамотиоат (**v**) с выходом 63%; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=2,02 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 3,43 и 3,49 (каждый 3H, s, NMe₂), 6,87 (1H, d, Ar-H), 6,91 (1H, d, Ar-H), 7,24-7,29 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H).

- стадия 2: S-(3,8-диметил-2-оксо-4-фенил-2H-хромен-7-

ил)диметилкарбамотиоат с выходом 85%; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,00$ (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,08 (6H, br s, NMe_2), 6,83 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,29 (3H, m, Ar-H), 7,47-7,55 (3H, m, Ar-H).

- стадия 3: дополнительная препаративная TLC (элюент 2-98:2), 7-меркапто-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-он (**w**) с выходом 42%;

- стадия 4: превращение 7-меркапто-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-она в титульное соединение проводили с использованием хлорацетона (**d2**) (2,6 экв.) в соответствии с SP-1B-1. Продукт осаждали, отфильтровывали, очищали с помощью препаративной TLC (элюент 1-4:6:0,1). Выход: 10%.

Промежуточное соединение 3,8-диметил-7-[(2-оксопропил)сульфанил]-4-фенил-2H-хромен-2-он: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,95$ (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 3,69 (2H, s, CH_2), 6,76 (1H, d, Ar-H), 6,96 (1H, d, Ar-H), 7,16-7,20 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,53 (3H, m, Ar-H).

Титульное соединение: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,01$ (3H, s, Me), 2,23 (3H, d, Me), 2,68 (3H, s, Me), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,60 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 321,06.

Пример 44. 3,9-Диметил-5-(пиридин-3-ил)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 16% в соответствии с SP-1A (0,64 ммоль) с последующим проведением SP-1B-2, используя хлорацетон (**d2**) (препаративная TLC, элюент 1-10:6:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,15$ (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,24 (1H, s, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,52 (1H, ddd, Ar-H), 7,83 (1H, dt, Ar-H), 8,76 (1H, d, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 292,04.

Пример 45. 3,9-Диметил-7-оксо-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-2-карбонитрил

3,6,9-Триметил-5-фенил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (пример 9, 8,0 ммоль) подвергали 2-бромированию согласно протоколу бромирования, описанному для схемы 2 (превращение **e2** в **f2**) с

получением 98% 2-бром-3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-она после очистки с помощью препаративной TLC (элюент 2-99:1). Последнее соединение (0,39 ммоль) превращали в титульное соединение согласно процедуре, описанной для примера **13** (очистка с помощью дополнительных препаративных TLC, элюент 2-98:2, затем элюент 3-9:1), с выходом 6%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =1,99 (3H, s, Me), 2,30 (3H, s, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 330,05.

Пример 46. 2-((Диметиламино)метил)-3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

3,6,9-Триметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (пример **9**, 2,3 ммоль) подвергали 2-хлорметилированию согласно протоколу хлорметилирования, описанному для схемы 2 (превращение **e2** в **h2**) с получением 73% 2-(хлорметил)-3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-она после перекристаллизации осадка из метанола. Последнее соединение (0,39 ммоль) превращали в титульное соединение согласно процедуре, описанной для примера **15** (очистка с помощью дополнительной препаративной TLC, элюент 2-95:5, затем элюент 3-9:1), с выходом 18%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =1,97 (3H, s, Me), 2,07 (3H, s, Me), 2,30 (6H, s, NMe_2), 2,62 (3H, s, Me), 3,57 (2H, s, CH_2), 6,82 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 361,97.

Пример 47. 4-Метил-8-фенил-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-он

6-Амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он синтезировали как описано для примера **38** (см. схему 7). При циклизации с получением титульного соединения достигали выхода 33%. 6-Амино-7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2Н-хромен-2-он (**y**) (0,58 ммоль; 1,0 экв.) растворяли в DMF (1,5 мл) и добавляли *p*-толуолсульфонат пиридиния (0,15 экв.) и триметилортоформиат (1,7 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток высушивали *in vacuo* и очищали посредством последовательных препаративных TLC (первая: элюент 2-95:5; вторая: элюент 1-10:9:1). ^1H ЯМР (300

МГц, CDCl_3): $\delta=2,66$ (3H, s, Me), $6,36$ (1H, s, Ar-H), $7,42-7,48$ (2H, m, Ar-H), $7,50-7,55$ (3H, m, Ar-H), $7,71$ (1H, s, Ar-H), $8,12$ (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 278,05.

Пример 48. 2,4,7-Триметил-8-фенил-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он

Синтез исходного вещества, 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-она, описан выше как для промежуточного соединения в ходе синтеза в примере 9, который получали с выходом 79% после SP-1A (от 4,0 до 8,0 ммоль; неочищенный продукт фильтровали через подушку из силикагеля, от CH_2Cl_2 до элюента 2-95:5). Дальнейшие стадии проводили по аналогии с процедурой синтеза, описанной для примера 38 (см. схему 7):

а) 7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-он (**с2**) (4,5 ммоль) подвергали нитрозилированию с получением 7-гидрокси-3,8-диметил-6-нитро-4-фенил-2H-хромен-2-она с выходом 24%;

б) 6-нитрогруппу восстанавливали с получением 6-амино-7-гидрокси-3,8-диметил-4-фенил-2H-хромен-2-она (**y**), используя 0,1 экв. $[\text{Pd}]$, время прохождения реакции составляло 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (элюент 2-95:5); выход: 33%;

с) циклизация с 1,1,1-триметоксиэтаном обеспечивала титульное соединение с выходом 23%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,99$ (3H, s, Me), $2,61$ (3H, s, Me), $2,62$ (3H, s, Me), $7,06$ (1H, s, Ar-H), $7,19-7,24$ (2H, m, Ar-H), $7,44-7,55$ (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,06.

Пример 49. 3,6,8-Триметил-5-фенилфуро[2,3-b][1,8]нафтиридин-7(8H)-он

К раствору 2-метокси-6-метиламинопиридина (20 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,75 мл/ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,5 экв.) при 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор пропионилхлорида (1,5 экв.) в тетрагидрофуране (0,75 мл/ммоль) в течение 20 минут. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

разделяли между CH_2Cl_2 и насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , водную фазу экстрагировали несколько раз с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью вакуумной перегонки в Kugelrohr ("трубке с шаровым расширением") (температура кипения: 180°C при 5 мбар) с получением N-(6-метоксипиридин-2-ил)-N-метилпропанамида в виде желтого масла с выходом 88%; ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): $\delta=0,99$ (3H, t, CH_3), 2,33 (2H, q, CH_2), 3,24 (3H, s, NMe), 3,83 (3H, s, OMe), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,04 (1H, d, Ar-H), 7,77 (1H, t, Ar-H).

Раствор диизопропиламида лития (1,2 экв., 1,6 М в THF) в сухом THF (1,5 мл/ммоль) охлаждали до -15°C , N-(6-метоксипиридин-2-ил)-N-метилпропанамида (15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом THF (2 мл/ммоль) и добавляли по каплям в течение 3 минут при интенсивном перемешивании в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 60 минут при -15°C . Этилбензоат (1,2 экв.) растворяли в THF (1,5 мл/ммоль) и добавляли по каплям в течение 15 минут при -15°C . Обеспечивали нагревание смеси до к. т. в течение 3 ч и перемешивали при к. т. в течение еще 15 ч, после чего ее экстрагировали с помощью насыщенного водн. NH_4Cl и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло красно-оранжевого цвета кристаллизовали из смеси CH_2Cl_2 /петролейный эфир с получением N-(6-метоксипиридин-2-ил)-N,2-диметил-3-оксо-3-фенилпропанамида в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 36%; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=1,45$ (3H, d, Me), 3,33 (3H, s, NMe), 3,88 (3H, s, OMe), 4,63 (1H, q, CH), 6,62 (1H, d, Ar-H), 6,78 (1H, d, Ar-H), 7,39 (2H, tt, Ar-H), 7,51 (1H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, t, Ar-H), 7,86 (2H, dt, Ar-H).

N-(6-метоксипиридин-2-ил)-N,2-диметил-3-оксо-3-фенилпропанамида (5,2 ммоль) подвергали циклизации с получением 86% 7-метокси-1,3-диметил-4-фенил-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-2-она в соответствии с SP-3A, 2-я стадия: время прохождения реакции составляло 7 ч; реакцию гасили путем добавления по каплям смеси в ледяную воду. Полученный осадок отфильтровывали, промывали

водн. NaHCO_3 (5%), поглощали с помощью смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 и снова фильтровали. Фильтрат высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,01$ (3H, s, Me), 3,90 (3H, s, NMe), 4,04 (3H, s, OMe), 6,47 (1H, d, Ar-H), 7,20 (2H, dt, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,40-7,54 (3H, m, Ar-H).

7-Метокси-1,3-диметил-4-фенил-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-2-он (4,3 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в водн. HBr (37%; 5 мл/ммоль) и охлаждали до 0°C . По каплям добавляли бром (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и 2 ч при 100°C , затем охлаждали до к. т. Полученный осадок отфильтровывали и промывали небольшими количествами MeOH с получением 6-бром-7-гидрокси-1,3-диметил-4-фенил-1,8-нафтиридин-2(1H)-она в виде бледно-оранжевого твердого вещества с выходом 93%; ^1H ЯМР (300 МГц, $d_6\text{-DMSO}$): $\delta=1,85$ (3H, s, Me), 3,70 (3H, s, NMe), 7,28 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, dt, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H).

6-Бром-7-гидрокси-1,3-диметил-4-фенил-1,8-нафтиридин-2(1H)-он превращали в титульное соединение в соответствии с SP-2C (3,5 ммоль; 2^{-я} стадия: время прохождения реакции 2 ч, конечную очистку проводили с помощью колоночной хроматографии, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{этилацетат}$ - 7:3) с выходом 51%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=2,04$ (3H, s, Me), 2,12 (3H, m, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,05.

Пример 50. 3,9-Диметил-5-фенил-7H-хромено[6,7-d]изоксазол-7-он

Исходное вещество, 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-он, синтезировали как описано выше (промежуточное соединение в ходе синтеза соединения **e1**, схема 2), получали с выходом 75% из этилбензоилацетата и 2-метилрезорцина согласно SP-1A (50 ммоль).

При дальнейшем преобразовании 7-гидрокси-8-метил-4-фенил-2H-хромен-2-она в титульное соединение достигали выхода 16% в соответствии с SP-5B (2,0 ммоль; препаративная TLC, элюент 2-100:1) и SP-5C (препаративная TLC, элюент 2-95:5). ^1H ЯМР (300

МГц, CDCl₃): δ =2,51 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,35 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, s, Ar-H), 7,54-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292,01.

Пример 51. 3,9-Диметил-5-фенилизоксазоло [4,5-g] хинолин-7(8H)-он

При синтезе исходного вещества, 7-гидрокси-8-метил-4-фенилхинолин-2(1H)-она, достигали выхода 57% в соответствии с SP-3A (16,2 ммоль; конечную очистку проводили путем промывания твердого вещества с помощью CH₂Cl₂), начиная из 3-амино-о-крезола и этил-2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата.

При дальнейшем преобразовании 7-гидрокси-8-метил-4-фенилхинолин-2(1H)-она в титульное соединение достигали выхода 14% в соответствии с SP-5B (1,6 ммоль; препаративная TLC, элюент 2-95:5) и SP-5C (препаративная TLC, элюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ =2,51 (3H, s, Me), 2,72 (3H, s, Me), 6,64 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,60 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H), 10,01 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291,06.

Пример 52. 3,6,8,9-Тетраметил-5-фенилизоксазоло [4,5-g] хинолин-7(8H)-он

Исходное вещество, 7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-фенилхинолин-2(1H)-он, синтезировали как описано выше (промежуточное соединение в примере 34), выход 37% после SP-3A (4,37 ммоль).

Дальнейшее преобразование 7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-фенилхинолин-2(1H)-она в титульное соединение в соответствии с SP-5B с выходом 25% (0,9 ммоль; препаративная TLC, 1^{-я} стадия элюент 2-95:5; 2^{-я} стадия элюент 3-1:1) и SP-5C (преп. HPLC). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ =1,97 (3H, s, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,87 (3H, s, Me), 3,94 (3H, s, NMe), 7,10 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 318,94.

Пример 53. 3,6,9-Триметил-5-(пиридин-3-ил)-7H-фуро [3,2-g] хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 43% в соответствии с SP-1A (8,1 ммоль; соединение осаждали после

концентрирования органических фаз, полученных в результате экстракции) с последующим проведением SP-1B-2, используя 2,6 экв. хлорацетона (**d2**) (время прохождения реакции на стадии 1=2 ч, стадии 2=1 ч; препаративная TLC, элюент 2-95:5, перекристаллизация из EtOH). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,79 (1H, s, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,54 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,58 (1H, dd, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,00.

Пример 54. 3,6,9-Триметил-5-(пиридин-3-ил)фуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8H)-он

Структурный блок 7-гидрокси-3,8-диметил-4-(пиридин-3-ил)хинолин-2(1H)-она синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаноата и 3-амино-*o*-крезола с выходом 95% в соответствии с SP-3A (8,1 ммоль); нагревание в *транс*-декалине уже приводило к практически полной циклизации лактамного звена. С целью достижения полного превращения использовали нагревание в TFA в соответствии с SP-3A, 2^{-ой} стадией; после удаления TFA, маслянистый остаток поглощали с помощью CH_2Cl_2 и извлекали путем добавления диэтилового эфира.

Бромирование 7-гидрокси-3,8-диметил-4-(пиридин-3-ил)хинолин-2(1H)-она проводили в соответствии с SP-3B с выходом 65% (2,8 ммоль): после гашения и разбавления водой, 6-бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-(пиридин-3-ил)хинолин-2(1H)-он образовывал осадок и его использовали как таковой после промывания небольшими количествами MeOH и высушивания *in vacuo*.

6-Бром-7-гидрокси-3,8-диметил-4-(пиридин-3-ил)хинолин-2(1H)-он превращали в титульное соединение с выходом 11% посредством SP-3C (0,72 ммоль; 2^{-я} стадия: очистка с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,02 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,53 (1H, ddd, Ar-H), 7,65 (1H, dt, Ar-H), 8,57 (1H, d, Ar-H), 8,79 (1H, dd, Ar-H), 9,20 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,00.

Пример 55. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(пиридин-3-ил)фуоро[3,2-

g] хинолин-7 (8H) -он

Для синтеза структурного блока 2-метил-3-(метиламино) фенола см. пример 34.

Структурный блок 7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -она синтезировали из этил-2-метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил) пропаноата и 2-метил-3-(метиламино) фенола с выходом 55% в соответствии с SP-3A (4,0 ммоль); нагревание в *транс*-декалине уже приводило к (практически) полной циклизации лактамного звена. Если все еще присутствовали небольшие количества N-(3-гидрокси-2-метилфенил)-N,2-диметил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропанамида, то их превращали в требуемые продукты путем нагревания в TFA в соответствии с SP-3A, 2^{-ой} стадией; после удаления TFA, маслянистый остаток поглощали с помощью смеси CH₂Cl₂/MeOH 95:5 и извлекали путем добавления диэтилового эфира.

Бромирование 7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -она проводили в соответствии с SP-3B с выходом 76% (1,7 ммоль): после гашения и разбавления водой, 6-бром-7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -он экстрагировали этилацетатом. Данный продукт использовали как таковой без дополнительных стадий очистки.

6-Бром-7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -он превращали в титульное соединение с выходом 6% после SP-2C (0,70 ммоль; очистка после 1^{-ой} стадии с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5; конечная очистка с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,99 (3H, s, Me), 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,85 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,54 (1H, dd, Ar-H), 8,78 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 319,11.

Пример 56. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(пиридин-3-ил) изоксазоло [4,5-g] хинолин-7 (8H) -он

Синтез структурного блока 6-бром-7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -она описан для примера 55. 6-Бром-7-гидрокси-1,3,8-триметил-4-(пиридин-3-ил) хинолин-2 (1H) -он

превращали в титульное соединение с выходом 8% после SP-5A (0,70 ммоль; очистка с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5) и SP-5C (очистка с помощью препаративной HPLC). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,88 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H), 7,68 (1H, dt, Ar-H), 8,55 (1H, s, Ar-H), 8,81 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 320,01.

Пример 57. 3,9-Диметил-5-(пиридин-2-ил)-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из метил-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 41% в соответствии с SP-1A (0,41 ммоль) с последующим проведением SP-1B-1, используя хлорацетон (**d2**). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ =2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,43 (1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,50 (1H, ddd, Ar-H), 7,53 (1H, s, Ar-H), 7,61 (1H, d, Ar-H), 7,94 (1H, td, Ar-H), 8,82 (1H, d, Ar-H). ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 292,06.

Пример 58. 3,9-Диметил-5-(*o*-толил)-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из этил-3-оксо-3-(*o*-толил)пропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 7% в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль; препаративная TLC, элюент 2-95:5) с последующим проведением SP-1B-2, используя 2,6 экв. хлорацетона (**d2**) (время прохождения реакции на стадии 1=1 ч, стадии 2=1 ч; препаративная TLC, элюент 2-95:5). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ =2,06 (3H, d, Me), 2,13 (3H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, dd, Ar-H), 7,38 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, dd, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,88 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,3.

Пример 59. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(*o*-толил)фуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8Н)-он

Для синтеза структурного блока 2-метил-3-(метиламино)фенола см. пример 34.

Титульное соединение синтезировали из 2-метил-3-(метиламино)фенола (0,5 ммоль) и метил-2-метил-3-(*o*-толил)-3-

оксопропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A, 1^{-я} стадия: нагревание до 170°C в течение 2,5 ч в условиях микроволнового излучения; SP-3A, 2^{-я} стадия: нагревание до 150°C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения; препаративная TLC, элюент 2-95:5; SP-3C, 1^{-я} стадия: нагревание до 100°C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения, разделение между H₂O и CH₂Cl₂; SP-3C, 2^{-я} стадия: время прохождения реакции 1 ч, очистка с помощью препаративной TLC, элюент 2-95:5), общий выход 4%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=1,92 (3H, s, Me), 2,02 (3H, s, Me), 2,06 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 6,87 (1H, s, Ar-H), 7,07 (1H, d, Ar-H), 7,29-7,42 (4H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 332,3.

Пример 60. 5-(2-Хлорфенил)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Для синтеза структурного блока 2-метил-3-(метиламино)фенола см. пример 34.

Титульное соединение синтезировали из 2-метил-3-(метиламино)фенола (3,3 ммоль) и метил-3-(2-хлорфенил)-2-метил-3-оксопропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A: препаративная TLC, элюент 2-95:5; SP-3C, 1^{-я} стадия: время прохождения реакции 2 ч, разделение между H₂O и CH₂Cl₂; SP-3C, 2^{-я} стадия: время прохождения реакции 1 ч, очистка с помощью последовательных препаративных TLC, элюент 3-3:2, затем элюент 2-98:2), общий выход 1%. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ=1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,87 (3H, s, NMe), 6,75 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,61 (2H, m, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 352,3.

Пример 61. 5-(2-Фторфенил)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хинолин-7(8H)-он

Для синтеза структурного блока 2-метил-3-(метиламино)фенола см. пример 34.

Титульное соединение синтезировали из 2-метил-3-(метиламино)фенола (3,3 ммоль) и этил-3-(2-фторфенил)-2-метил-3-оксопропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A: препаративная TLC, элюент 2-95:5; SP-3C, 1^{-я} стадия: время прохождения реакции 2 ч,

разделение между H_2O и CH_2Cl_2 ; SP-3C, 2-я стадия: время прохождения реакции 1 ч, очистка с помощью последовательных препаративных TLC, элюент 3-3:2, затем элюент 2-98:2), общий выход 1%. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): $\delta=1,85$ (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,86 (3H, s, NMe), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,40-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 336,3.

Пример 62. 5-(2-Метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 5% в соответствии с SP-1A (4,0 ммоль; препаративная TLC, элюент 2-95:5) с последующим SP-1B-2, используя 2,6 экв. хлорацетона (**d2**) (время прохождения реакции на стадии 1=1 ч, стадии 2=1 ч; препаративная TLC, элюент 2-95:5). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): $\delta=1,83$ (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,83 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,73 (1H, dd, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,41 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 336,3.

Пример 63. 5-(4-Метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

Данное соединение синтезировали из метил-3-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-3-оксопропаноата и 2-метилрезорцина с выходом 2% в соответствии с SP-1A (2,0 ммоль; препаративная TLC, элюент 2-95:5) с последующим SP-1B-2, используя 2,6 экв. хлорацетона (**d2**) (время прохождения реакции на стадии 1=2 ч, последовательные препаративные TLC, элюент 3-3:2, а затем элюент 2-95:5; стадия 2=1 ч; препаративная TLC, элюент 2-95:5). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): $\delta=1,84$ (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,31 (1H, s, Ar-H), 8,67 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 336,2.

Пример 64. 5-(2-Метоксипиридин-3-ил)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-*g*]хинолин-7(8Н)-он

Для синтеза структурного блока 2-метил-3-(метиламино)фенола

см. пример 34.

Титульное соединение синтезировали из 2-метил-3-(метиламино)фенола (3,6 ммоль) и метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-3-оксопропаноата в соответствии с SP-3 (SP-3A: препаративная TLC, элюент 2-95:5; SP-3C, 1^{-я} стадия: время прохождения реакции 2 ч, разделение между H₂O и CH₂Cl₂; SP-3C, 2^{-я} стадия: время прохождения реакции 1 ч, очистка с помощью препаративной TLC, элюент 3-3:2), общий выход 1%. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ=1,80 (3H, s, Me), 2,03 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,78 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, NMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,21 (1H, dd, Ar-H), 7,64 (1H, dd, Ar-H), 7,78 (1H, d, Ar-H), 8,37 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 349,3.

Анализ ингибиторной активности в отношении Kv1.3 с помощью методики локальной фиксации потенциала

Описание проведения методики локальной фиксации потенциала для Kv1.3 смотри *Grissmer et al., Mol. Pharmacol. 1994, 45, 1227*; регистрацию данных в ходе проведения методики локальной фиксации потенциала в конфигурации "целая клетка" (whole cell) проводили при количестве отдельных экспериментов n≥2 при каждой концентрации соединения, используя разные клетки. Три или больше различных концентраций определяли для кривой зависимости доза-эффект. Рассчитанные на основе данных анализа показатели IC₅₀ показаны в таблице 1.

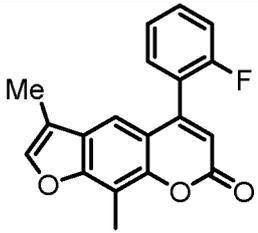
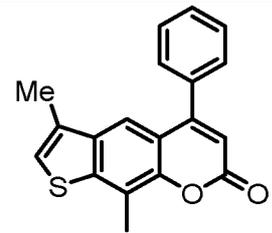
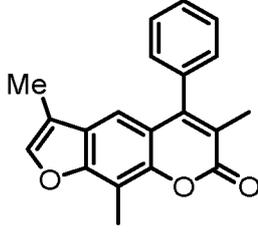
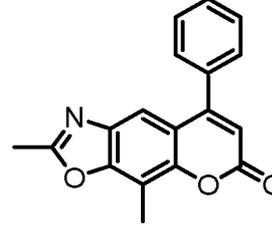
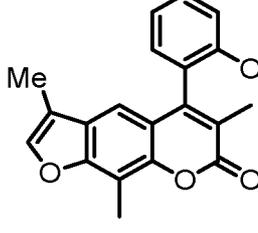
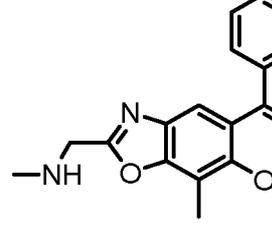
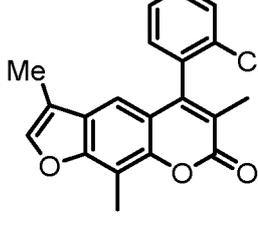
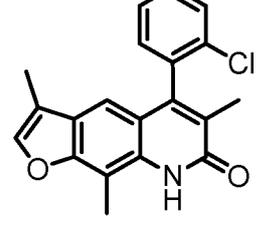
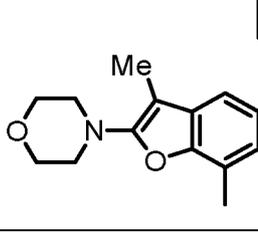
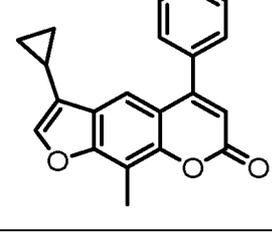
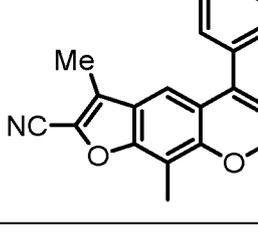
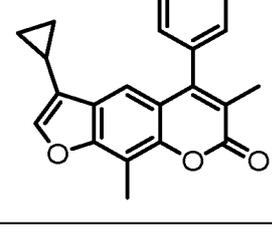
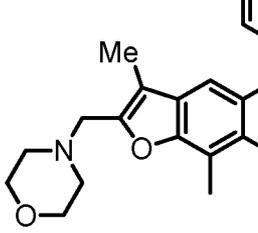
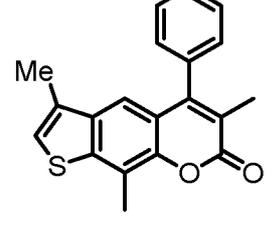
Таблица 1. Диапазон значений активности конкретных соединений по настоящему изобретению по отношению к Kv1.3

Показатели IC₅₀(Kv1.3), полученные с помощью методики локальной фиксации потенциала: +=1501-3000 нМ; ++=501-1500 нМ; +++≤500 нМ.

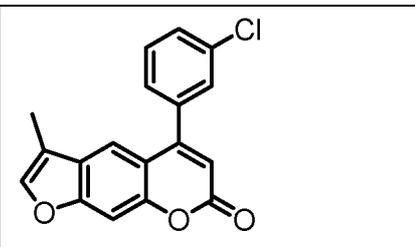
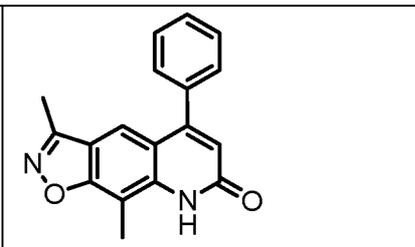
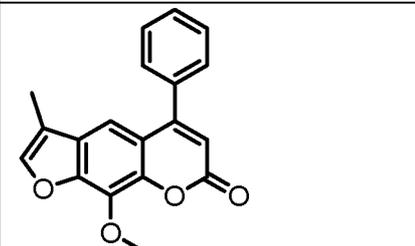
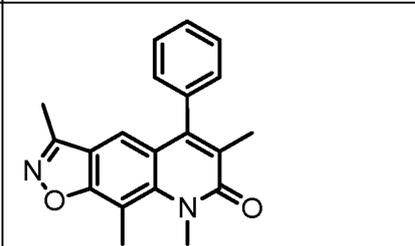
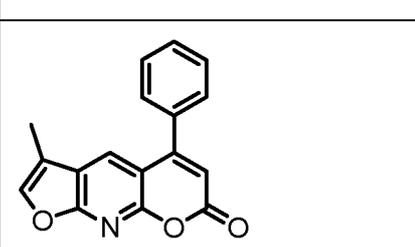
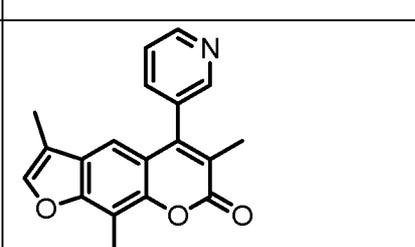
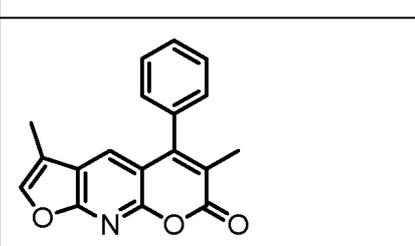
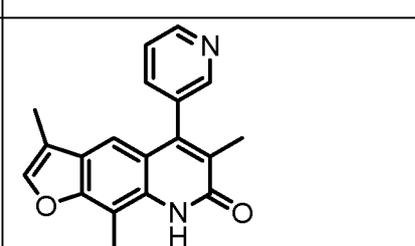
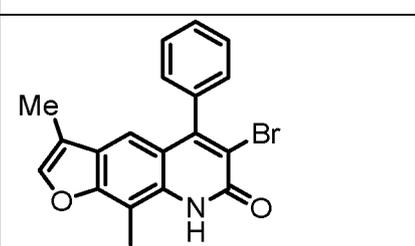
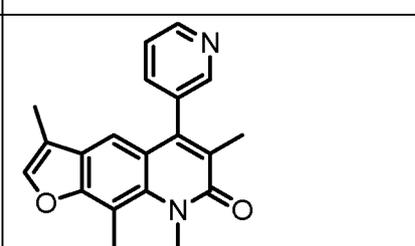
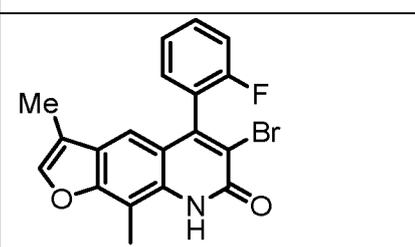
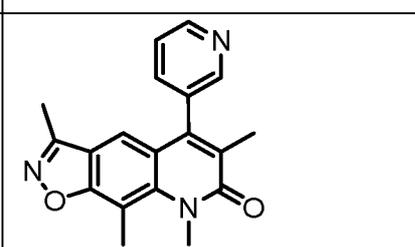
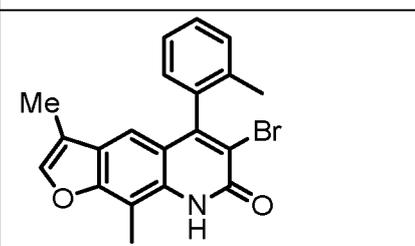
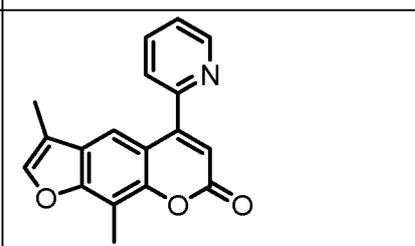
Обратите внимание, что примеры 26-34, 36, 40, 49, 51, 52, 54-56, 59-61 и 64 не являются частью настоящего изобретения и служат в качестве иллюстративных примеров.

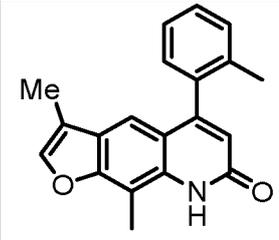
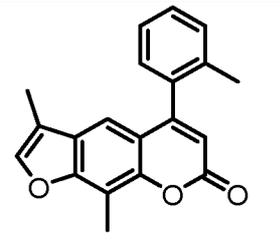
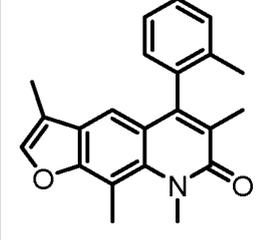
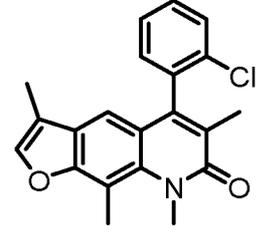
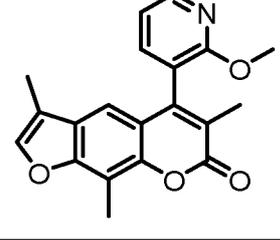
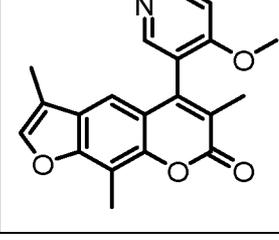
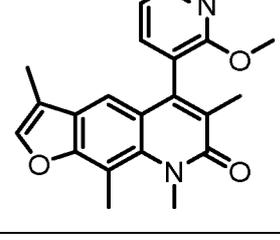
| Прим. | Структура | IC ₅₀ | Прим. | Структура | IC ₅₀ |
|-------|-----------|------------------|-------|-----------|------------------|
| . | | | | | |

| | | | | | |
|---|--|-----|----|--|-----|
| 1 | | +++ | 30 | | +++ |
| 2 | | + | 31 | | +++ |
| 3 | | + | 32 | | + |
| 4 | | + | 33 | | +++ |
| 5 | | +++ | 34 | | +++ |
| 6 | | ++ | 35 | | ++ |
| 7 | | +++ | 36 | | +++ |

| | | | | | |
|----|---|-----|----|--|-----|
| 8 |  | +++ | 37 |  | ++ |
| 9 |  | +++ | 38 |  | ++ |
| 10 |  | +++ | 39 |  | + |
| 11 |  | +++ | 40 |  | +++ |
| 12 |  | + | 41 |  | +++ |
| 13 |  | + | 42 |  | ++ |
| 14 |  | + | 43 |  | +++ |

| | | | | | |
|----|--|-----|----|--|-----|
| 15 | | + | 44 | | + |
| 16 | | +++ | 45 | | + |
| 17 | | ++ | 46 | | + |
| 18 | | ++ | 47 | | + |
| 19 | | ++ | 48 | | ++ |
| 20 | | ++ | 49 | | +++ |
| 21 | | ++ | 50 | | + |

| | | | | | |
|----|---|-----|----|--|-----|
| 22 |  | ++ | 51 |  | ++ |
| 23 |  | + | 52 |  | ++ |
| 24 |  | ++ | 53 |  | +++ |
| 25 |  | +++ | 54 |  | +++ |
| 26 |  | +++ | 55 |  | ++ |
| 27 |  | ++ | 56 |  | + |
| 28 |  | ++ | 57 |  | + |

| | | | | | |
|----|--|-----|----|---|-----|
| 29 |  | + | 58 |  | ++ |
| 59 |  | ++ | 60 |  | +++ |
| 61 |  | +++ | 62 |  | ++ |
| 63 |  | + | 64 |  | + |

Анализ пролиферации Т-клеток (по аналогии с Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299)

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из крови здоровых доноров-людей путем центрифугирования в градиенте плотности в водном растворе, содержащем высокомолекулярный полисахарид и диатризоат натрия, и характеризующимся плотностью $1,077 \pm 0,001$ (Ficoll-Нураque от Sigma-Aldrich, Германия; в соответствии с инструкциями производителя). Очищенные PBMC дважды промывали с помощью PBS и ресуспендировали в культуральной среде RPMI1640 (Gibco - Life Technologies), дополненной 10% термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 1,5 мМ L-глутамина, 100 Ед. пенициллина/мл и 100 мг стрептомицина/мл (все реагенты от PAA - GE Healthcare). Для стимуляции клеток PBMC высевали в количестве 1×10^5 клеток/лунка, инкубировали с TRAM-34 (5 мкМ) и тестируемыми соединениями в течение 4 ч, и активировали с помощью 50 нг/мл антитела к CD3 (от eBioscience). Через 48 часов оценивали пролиферацию с помощью анализа пролиферации клеток ELISA на основе BrdU в соответствии с инструкцией. Рассчитанные на основе

данных анализа показатели IC_{50} показаны в таблице 2.

Таблица 2. Диапазон значений активности конкретных соединений по настоящему изобретению в анализе с Т-клетками

IC_{50} (встраивание BrdU): +=3,1-15,0 мкМ; ++=1,3-3,0 мкМ; +++≤1,2 мкМ.

Обратите внимание, что примеры 26-34, 40, 49, 54 и 55 не являются частью настоящего изобретения и служат в качестве иллюстративных примеров.

| <u>Пример</u> | IC_{50} (BrdU) | <u>Пример</u> | IC_{50} (BrdU) | <u>Пример</u> | IC_{50} (BrdU) |
|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|
| 1 | + | 25 | ++ | 41 | ++ |
| 5 | ++ | 26 | +++ | 43 | ++ |
| 7 | ++ | 30 | ++ | 49 | + |
| 9 | +++ | 31 | +++ | 53 | ++ |
| 10 | +++ | 34 | ++ | 54 | + |
| 11 | ++ | 37 | + | 55 | + |
| 16 | +++ | 40 | +++ | | |

Модель пристан-индуцированного артрита (PIA)

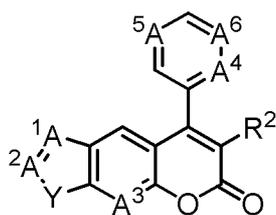
Артрит индуцировали у самок темных агутиевых крыс путем внутрикожного введения 150 мкл/крыса пристана в основание хвоста в день 0 в соответствии с Vingsbo et al., Am. J. Pathol. 1996, 149, 1675. Обработку соединением начинали в день 16 и продолжали до дня 30, при этом доза соединения из примера **53** составляла 60 мг/кг, р.о., один раз в сутки (sid), а соединения из примера **34** 45 мг/кг, р.о., два раза в сутки (bid), каждое соединение вводили в липофильном составе. В качестве положительного контроля вводили метотрексат (MTX) i.p., один раз в сутки (sid), в дозе 0,05 мг/кг, также начиная с дня 16. Ежедневно проводили контроль развития артрита с помощью макроскопической системы оценок в баллах для четырех конечностей, изменяющихся в диапазоне 0-4 (0=отсутствие видимых признаков артрита; 1=отек и/или эритема одного пальца; 2=отек и/или эритема двух суставов; 3=отек и/или эритема более двух суставов; 4=тяжелый артрит с поражением всей лапы и пальцев с сопутствующим анкилозом и деформацией лапы.), что выражается в индексе артрита (AI), выражающем сумму оценки в баллах для всех 4 конечностей на крысу (максимум AI=16). Результатом использования обеих режимов

лечения было существенное облегчение симптомов артрита.

Индукцирование заболевания у контрольных животных, обработанных солевым раствором и обработанных средой-носителем, обеспечивало достижение максимального значения AI, составляющего около 14. МТХ-обработка приводила к стабилизации заболевания AI=примерно 8,7 ($p=0,001$). Обработка соединением из примера 53 снижала AI до примерно 10,4 ($p=0,01$), а соединением из примера 34 снижала AI до примерно 9,1 ($p < 0,001$). Результаты представлены на Фигуре 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (II) или его соль или сольват,



II,

где

A¹ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁸;

A² выбран из группы, состоящей из N и C-R³;

A³ выбран из группы, состоящей из N и C-R⁹;

A⁴, и A⁵, и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, галогена, (C₁-C₃) алкокси и (C₁-C₃) галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C₁-C₃) алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила, NR⁴R⁵, (C₁-C₃) алкил-NR⁴R⁵ и циано, где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₃-C₅) циклоалкила, (C₃-C₅) гетероциклоалкила и (C₁-C₃) алкила, или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в дополнение к вышеуказанному атому азота дополнительную гетероатомную группу, выбранную из группы, состоящей из O и NR⁶, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила и формила;

Y выбран из группы, состоящей из O и S;

R⁸ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄) алкила, (C₃-C₅) циклоалкила и (C₃-C₅) гетероциклоалкила; и

R⁹ выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃) алкила и (C₁-C₃) алкокси;

при условии, что исключены следующие соединения:

3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г] хромен-7-он,

2, 3, 9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г] хромен-7-он,

3, 9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г] хромен-7-он,

2, 3-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3, 2-г] хромен-7-он,

3-этил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g] хромен-7-он,
 3-(трет-бутил)-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g] хромен-7-он,
 3-(трет-бутил)-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g] хромен-7-он и
 2-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d] оксазол-6-он.

2. Соединение по п. 1 или его соль или сольват, где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, хлора, фтора, метокси, этокси и трифторметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, брома и метила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, морфолинила, морфолинометила, N-метиламинметила, N,N-диметиламинметила и циано;

R^8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила; и

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и метокси.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его соль или сольват, где

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, морфолинила, морфолинометила, N,N-диметиламинметила и циано.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль или сольват,

где

Y представляет собой S,

или

Y представляет собой O, и если Y представляет собой O, то по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль или сольват,

где A^1 представляет собой C- R^8 ; A^2 представляет собой C- R^3 ; A^3 представляет собой C- R^9 ; и Y представляет собой O.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его соль или сольват,

где

выполнено по меньшей мере одно из следующих условий:

1) R^2 представляет собой галоген, или

2) R^3 выбран из группы, состоящей из NR^4R^5 и циано,

3) A^4 , или A^5 , или A^6 представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль или сольват,

где один из A^4 , и A^5 , и A^6 представляет собой N, а другие переменные выбраны из группы, состоящей из N и $C-R^1$.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его соль или сольват,

где

R^8 представляет собой метил; R^9 представляет собой метил; R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и метокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и N-метиламинометила.

9. Соединение по п. 1 или п. 2, которое выбрано из группы, состоящей из:

5-(2-метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(3-метоксифенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-хлорфенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3,9-диметил-5-(3-(трифторметил)фенил)-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-фторфенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(3-метоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-метоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-фторфенил)-3,9-диметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-этоксифенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

5-(2-хлорфенил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3,9-диметил-2-морфолино-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-2-карбонитрила,

3,9-диметил-2-(морфолинометил)-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-г] хромен-7-она,

2-((диметиламино)метил)-3,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-
g]хромен-7-она,
 3-этил-6,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3-метил-5-(о-толил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3-метил-5-(м-толил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 5-(2-метоксифенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 5-(3-метоксифенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 5-(2-хлорфенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 5-(3-хлорфенил)-3-метил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 9-метокси-3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3-метил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-она,
 3,6-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [2,3-b]пирано [3,2-e]пиридин-7-
 она,
 3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,
 6,9-диметил-4-фенил-2Н-тиено [3,2-g]хромен-2-она,
 2,4-диметил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,
 4-метил-2-((метиламино)метил)-8-фенил-6Н-хромено [6,7-
 d]оксазол-6-она,
 3-циклопропил-9-метил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3-циклопропил-6,9-диметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-
 она,
 3,6,9-триметил-4-фенил-2Н-тиено [3,2-g]хромен-2-она,
 3,9-диметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3,9-диметил-7-оксо-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-2-
 карбонитрила,
 2-((диметиламино)метил)-3,6,9-триметил-5-фенил-7Н-фуоро [3,2-
 g]хромен-7-она,
 4-метил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,
 2,4,7-триметил-8-фенил-6Н-хромено [6,7-d]оксазол-6-она,
 3,9-диметил-5-фенил-7Н-хромено [6,7-d]изоксазол-7-она,
 3,6,9-триметил-5-(пиридин-3-ил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3,9-диметил-5-(пиридин-2-ил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 3,9-диметил-5-(о-толил)-7Н-фуоро [3,2-g]хромен-7-она,
 5-(2-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро [3,2-
 g]хромен-7-она и

5-(4-метоксипиридин-3-ил)-3,6,9-триметил-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-она,

или его соль или сольват.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении заболеваний или медицинских состояний.

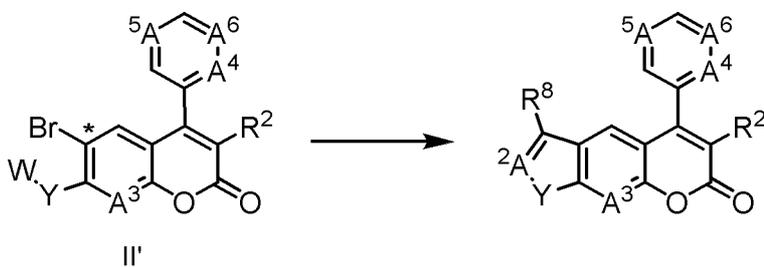
12. Применение соединения по любому из пп. 1-9 в изготовлении фармацевтической композиции для лечения заболеваний или медицинских состояний.

13. Соединение по п. 11 или применение по п. 12, где указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой заболевание или медицинское состояние, при котором ингибирование потенциал-зависимого калиевого канала Kv1.3 является благоприятным.

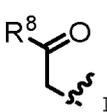
14. Соединение или применение по п. 13, где указанное заболевание или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Хашимото, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, витилиго, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева), пародонтоза, диабета I типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки, гломерулонефрита, вызванного антителами к базальной мембране клубочков, быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности на поздних стадиях, хронического заболевания почек, почечного фиброза, увеита, промежуточного увеита, астмы, листовидной пузырчатки, миозита с включениями, дерматомиозита, склеродермии, болезни Бехчета, атопического дерматита, аллергического и контактного дерматита вследствие раздражения, красного плоского лишая, синдрома Шегрена, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "хозяин против трансплантата", отторжения трансплантата, терминальной стадии заболевания почек, отторжения васкуляризованного композитного аллотрансплантата, очаговой алопеции, воспалительного

заболевания, сопровождающегося резорбцией кости, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, остеоартрита, заболеваний, ассоциированных с гиперплазией интимы, рака молочной железы, лейкоза, аденокарциномы легкого человека, Т-клеточной лимфомы кожи, хронического лимфоцитарного лейкоза, остеосаркомы, нейробластомы, рака яичника и меланомы, нейровоспалительных нарушений, нейродегенерации, HIV-1-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), индуцированного микроглией оксидативного стресса при болезни Альцгеймера, ожирения и инсулинорезистентности, рестеноза/гиперплазии неоинтимы, атеросклероза (атеросклеротического поражения сосудов или ASVD), острого коронарного синдрома, острого ишемического инсульта, гипертензии.

15. Способ получения соединения согласно формуле II по настоящему изобретению, где A^1 представляет собой $C-R^8$, и A^2 выбран из группы, состоящей из CH и N ; и при этом указанный способ предусматривает следующее превращение:

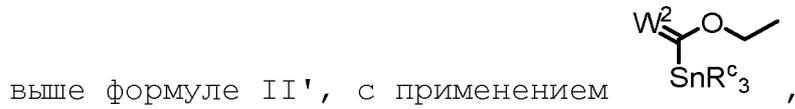


где A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^8 и Y определены выше;

W выбран из группы, состоящей из  и , где R^8 определен выше, W^2 выбран из группы, состоящей из CH_2 , $CH-CH_3$, $C(CH_3)_2$, $CH-CH_2-CH_3$, $C(CH_3)-CH_2-CH_3$, $CH-CH(CH_3)-CH_3$ и $CH-CH_2-CH_2-CH_3$, и при этом указанный способ дополнительно предусматривает стадию внутримолекулярного алкилирования, опосредованного переходным металлом, в положении, обозначенном звездочкой в указанной выше формуле II';

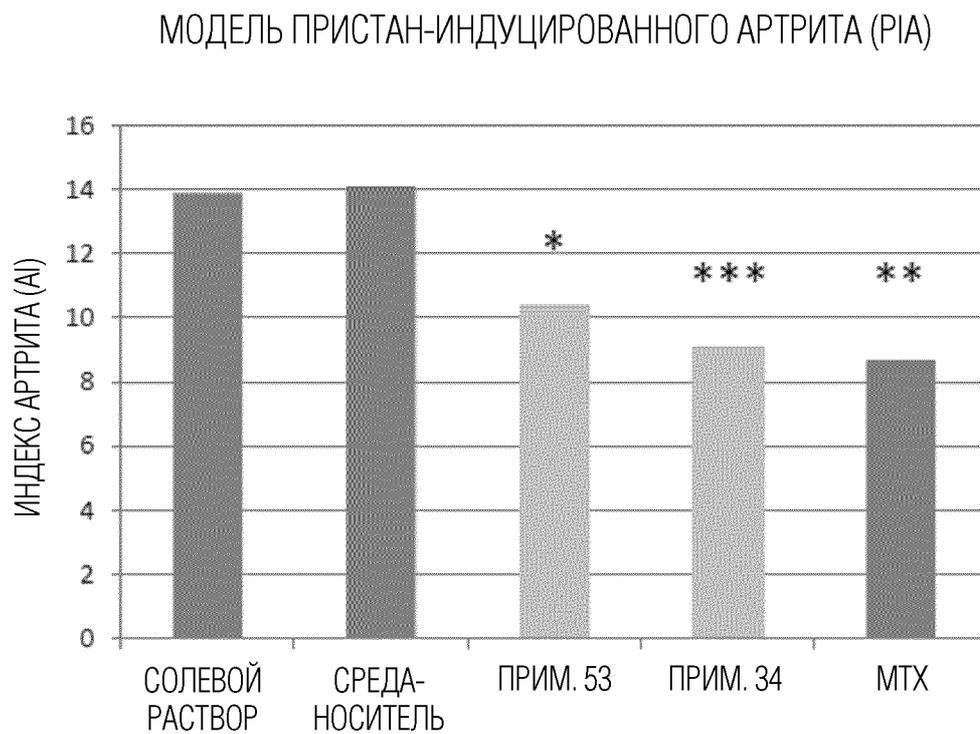
или

W представляет собой водород, и указанный способ дополнительно предусматривает опосредованное переходным металлом ацилирование в положении, обозначенном звездочкой в указанной



где W² определен выше, и R^c представляет собой (C₁-C₄) алкил; с последующей циклизацией с применением гидроксиламина.

По доверенности



ФИГ. 1