

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034131

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.09

(21) Номер заявки
201890981

(22) Дата подачи заявки
2016.10.26

(51) Int. Cl. C07D 311/60 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИЭСТРОГЕНЫ

(31) 4058/MUM/2015

(32) 2015.10.27

(33) IN

(43) 2018.09.28

(86) PCT/IN2016/050364

(87) WO 2017/072792 2017.05.04

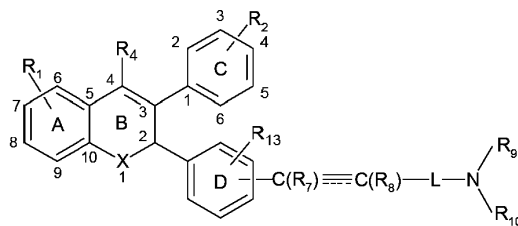
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САН ФАРМА АДВАНСЕД РЕСЁРЧ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (IN)

(56) WO-A1-2014203132
WO-A1-2013090829
WO-A2-2011156518
WO-A1-2010145010
WO-A2-2004091488
WO-A1-0168634

(72) Изобретатель:
Паль Ранджан Кумар, Седани
Амит Правинбхай, Праджапати
Каушикумар Дханджибхай, Рана
Диджикса Пинакин, Патхак Сандип
Панкаджджай, Десай Джапан
Нитинкумар, Арадхия Джайрадж
Дилипбхай, Панчал Бхавеш
Моханбхай, Гхош Индранил, Читтури
Тринадха Рао (IN)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены новые гетероциклические соединения формулы 1 в качестве противораковых средств, в частности антагонистов/супрессоров рецептора эстрогена (ER), и способ их получения.



Формула I

B1

034131

034131

B1

Родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет на основании заявки на выдачу патента Индии № 4058/MUM/2015, поданной 27 октября 2015 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область изобретения

В настоящем изобретении представлены новые гетероциклические соединения в качестве противораковых средств, в частности антагонистов/супрессоров рецептора эстрогена (ER), и способ их получения.

Предпосылки создания изобретения

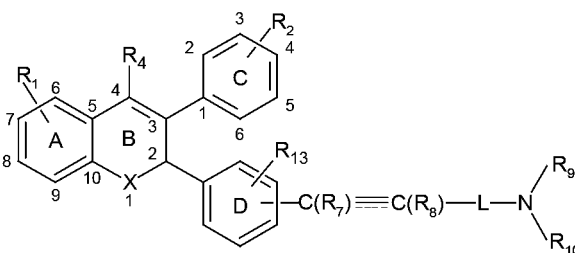
Эндогенный эстроген 17 β -эстрадиол (E2) проявляет широкое разнообразие типов биологической активности в репродуктивной системе, метаболизме в костной ткани и сердечно-сосудистой системе, а также центральной нервной системе. Была хорошо установлена связь между эстрогеном и ростом и развитием опухоли при раке молочной железы.

На практике применяют ряд стратегий, направленных на ингибирование действия эндогенного эстрогена при эстроген-рецептор-положительном (ER) раке молочной железы. Таковые включают селективные модуляторы ER (SERM), такие как тамоксифен, который выступает в качестве селективного тканеспецифического антагониста ER в молочной железе; селективные супрессоры ER (SERD), такие как фулвестрант, который стимулирует функциональный цикл ER; и ингибиторы ароматазы (AI), такие как экземестан (стероидный), анастрозол и летрозол (нестероидные), которые ингибируют биосинтез эстрогена, и их преимущественно применяют для женщин в период менопаузы с ER-положительным раком молочной железы. К сожалению, многие женщины с раком молочной железы изначально хорошо реагируют на терапию тамоксифеном или AI, но у них развивается устойчивость в течение некоторого времени в процессе лечения. Имеются данные о том, что при резистентной форме рака молочной железы способствующие росту сигнальные пути, начинающиеся от рецептора эстрогена, все еще играют существенную роль. В последнее время увеличивается количество клинических данных о том, что последующее лечение с помощью AI способствует развитию устойчивости вследствие мутаций в лигандсвязывающем домене ER- α , что приводит его в постоянно активное состояние даже в отсутствие лиганда, что приводит к устойчивости.

В настоящее время фулвестрант рассматривается как первый в своем классе SERD. К сожалению, значительные недостатки фулвестранта с точки зрения фармацевтических свойств (необходимость внутримышечной инъекции большого объема) ограничивают его широкое применение. Поэтому разработка перорально биодоступного ER-антагониста, особенно с супрессирующими ER свойствами, будет полезна для пациентов, у которых развилась устойчивость к имеющимся в настоящее время видам терапии, направленным на активность ER. Многие нестероидные антагонисты ER описаны в уровне техники. Например, в патенте США № 5395842 раскрываются антиэстрогенные соединения и композиции. В заявках WIPO № WO 2014203132 A1, WO 2011156518 A1, WO 2013090829 A1, патентах США № US 5389646, US 5407947 и европейском патенте № EP 470310 раскрыты бензопирановые соединения, применимые для лечения или предупреждения состояний, модулируемых посредством рецептора эстрогена.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении представлено соединение формулы I,



Формула I

или его соли, или стереоизомеры, где

R₁ выбран из группы, включающей -R₃, -OR₃, -OC₁₋₄галогеналкил, -OC(O)R₃, где R₃ выбран из водорода и линейного или разветвленного C₁₋₆алкила;

имеются одно или два замещения R₂ при кольце C, независимо выбранные из группы, включающей -R₁₁, -OR₁₁, галоген, -OC₁₋₄галогеналкил, и -OC(O)R₁₁, где R₁₁ выбран из водорода и линейного или разветвленного C₁₋₆алкила;

R₄ представляет собой -C₁₋₄алкил;

L выбран из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила;

R₇ и R₈ отсутствуют или представляют собой водород;

R₉ выбран из водорода и линейного или разветвленного C₁₋₄алкила;

R₁₀ выбран из водорода или линейного, разветвленного или циклического C₁₋₂₀алкила или C₁₋₂₀галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из -O-, -NR₅-, -S- и -CR₅=CR₅-, где

R₅ в каждом случае выбран из группы, включающей водород или линейный или разветвленный C₁₋₄алкил;

или R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота и серы; и при этом кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, -OR₆, -N(R₆)₂ и R₆, где R₆ в каждом случае выбран из группы, включающей водород и линейный, разветвленный или циклический C₁₋₁₀алкил;

R₆ необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из группы, включающей галоген, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -COOR₁₂, -CON(R₁₂)₂ и -CON(R₁₂)OH; где R₁₂ в каждом случае выбран из водорода или линейного или разветвленного C₁₋₆алкила;

≡≡≡ представляет собой двойную или тройную связь;

R₁₃ представляет собой галоген или водород; и

X представляет собой кислород,

при условии, что если R₁₃ представляет собой водород; R₁ представляет собой гидроксильную группу; имеется одно замещение R₂ и имеется гидроксильная группа, находящиеся в положении 4 кольца C, то R₁ не находится в положении 8 кольца A.

В другом аспекте изобретения представлено соединение, где R₁ выбран из OH, -OR₃, -OC₁₋₄галогеналкила и -OC(O)R₃;

R₂ выбран из галогена, -OR₁₁, -OC₁₋₄галогеналкила и -OC(O)R₁₁;

R₁₀ выбран из линейного или разветвленного C₁₋₂₀алкила и C₁₋₂₀галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из -O-, -NR₅- и -S-, или

R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота и серы, и при этом кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, -N(R₆)₂ и R₆, где R₆ в каждом случае выбран из водорода и линейного или разветвленного C₁₋₁₀алкила;

R₆ необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из галогена и -OR₁₂, где R₁₂ представляет собой водород.

В еще одном аспекте изобретения представлено соединение, где

R₁ представляет собой -OH;

R₂ выбран из галогена, -OR₁₁ и -OC₁₋₄галогеналкила;

R₄ представляет собой метил;

R₁₀ выбран из линейного C₁₋₁₅алкила и C₁₋₁₅галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из -O-, -NR₅- и -S-; или

R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1 дополнительный атом азота, и кольцо необязательно замещается одной или более группами, выбранными из галогена, -N(R₆)₂ и R₆; где R₆ в каждом случае выбран из водорода и линейного или разветвленного C₁₋₁₀алкила;

R₆ необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из галогена и -OR₁₂; где R₁₂ представляет собой водород.

В еще одном аспекте изобретения представлено соединение, где

R₁ представляет собой -OH;

R₂ представляет собой -OR₁₁ или галоген;

R₇ и R₈ представляют собой водород;

≡≡≡ представляет собой двойную связь; и

R₁₃ представляет собой водород.

В еще одном аспекте изобретения представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-{(Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нонилами-но]пропенил}фенил)-2H-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-2H-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2H-хромен-6-ола;

2-{4-[(E)-3-(9-фторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ола;

2-{4-[(E)-3-(10-фторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ола;

2-{4-[(Z)-3-(9,9-дифторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ола;

2-{4-[(Z)-3-(10-фтордециламино)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2H-хромен-6-ола; и

3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2H-хромен-6-ола.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой антагонисты/супрессоры рецепторов эстрогена, и их можно применять для лечения заболеваний, которые связаны с модуляцией ER.

Терминология

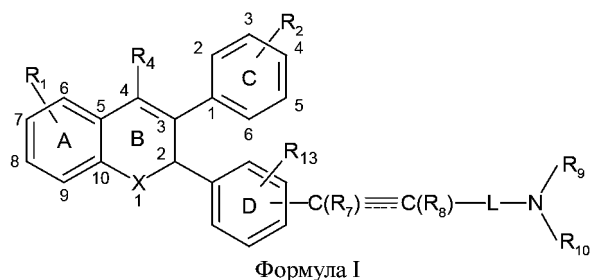
Термин "галоген", используемый в настоящем документе, включает в себя хлор, фтор, бром и йод. Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или более радикалами, представляющими собой галоген.

Термин "алкил" относится к насыщенному углеводородной цепи, которая включает атомы углерода и водорода в основной цепи, либо линейной, либо разветвленной, содержащей от 1 до 20 атомов углерода, в обоих случаях включительно, если не указано иное. Длина цепи может изменяться и определяется выражением, например, C₁₋₂₀, которое означает, что алкильная цепь содержит от 1 до 20 атомов углерода. Термин "алкил" включает в себя линейный, а также разветвленный алкил. Примерами алкильной цепи являются метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Если нет противоположного объяснения или изложения, то все алкильные группы, описанные или заявляемые в настоящем документе, могут быть замещенными или незамещенными. Числа или диапазоны, записанные как нижний индекс в терминах, подобных "C₁₋₆", относятся к количеству атомов углерода в группе. Таким образом, указанная группа может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Термин "циклоалкил" или "циклический алкил" обозначает неароматическое моноциклическое кольцо. Размер кольца описывается выражением, например C₃₋₄, которое означает, что кольцо может содержать 3 или 4 атома углерода. В тех случаях, когда размер кольца не определен, кольцо циклоалкила или циклического алкила может содержать от 3 до 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильного кольца включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Если нет противоположного объяснения или изложения, то все циклоалкильные группы, описанные или заявляемые в настоящем документе, могут быть замещенными или незамещенными.

Описание изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы I,



или его соли или стереоизомеры, где

R₁ представляет собой моно- или дизамещение при кольце A и выбран из группы, включающей -R₃, -OR₃, галоген, -C₁₋₆галогеналкил, -OC₁₋₆галогеналкил, -CN, -N(R₃)₂, -NR₃SO₂R₃, -NR₃CHO, -NR₃COR₃, -OC(O)R₃, -OC(O)N(R₃)₂, -OP(O)(OH)₂ и -OC(O)OR₃, где R₃ в каждом случае выбран из водорода и линейного, разветвленного или циклического C₁₋₆алкила;

R₂ представляет собой моно- или дизамещение и выбран из группы, включающей -R₁₁, -OR₁₁, галоген, -C₁₋₆галогеналкил, -OC₁₋₆галогеналкил, -CN, -N(R₁₁)₂, -NR₁₁SO₂R₁₁, -NR₁₁CHO, -NR₁₁COR₁₁, -OC(O)R₁₁, -OC(O)N(R₁₁)₂, -OP(O)(OH)₂ и -OC(O)OR₁₁, где R₁₁ в каждом случае выбран из водорода и линейного, разветвленного или циклического C₁₋₆алкила;

R₄ выбран из водорода, -C₁₋₅алкила, -C₃₋₄циклоалкила, -OC₁₋₅алкила, -C₁₋₅галогеналкила, галогена;

L выбран из линейного или разветвленного C₁₋₇алкила;

R₇ и R₈ отсутствуют или независимо выбраны из водорода и C₁₋₅алкила;

R₉ и R₁₀ независимо выбраны из водорода или линейного, разветвленного или циклического C₁₋₂₀алкила или C₁₋₂₀галогеналкила, необязательно прерываемого одним или более радикалами, независимо выбранными из -O-, -NR₅-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -CR₅=CR₅-, -C≡C-, -NR₅CO-, -NR₅CO-, -NR₅CONR₅-, NR₅C(O)O- и -OC(O)O-; где R₅ в каждом случае выбран из группы, включающей водород или линейный, разветвленный или циклический C₁₋₆алкил;

или R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота или серы; и при этом кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, -OR₆, -N(R₆)₂ и R₆, где R₆ в каждом случае выбран из группы, включающей водород, линейный, разветвленный или циклический C₁₋₂₀алкил, необязательно прерываемый одним или более радикалами, независимо выбранными из -O-, -NR₅-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -CR₅=CR₅-, -C≡C-, -NR₅CO-, -CONR₅-, -NR₅CONR₅-, NR₅C(O)O- и -OC(O)O-;

R₆ необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из группы, включающей галоген, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂ и -COOR₁₂, -CON(R₁₂)₂ или -CON(R₁₂)OH; где R₁₂ в каждом случае выбран из водорода или линейного, разветвленного или циклического C₁₋₆алкила;

≡≡≡ представляет собой двойную или тройную связь;

R_{13} выбран из группы, включающей $-R_{14}$, $-OR_{14}$, галоген, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-OC_{1-6}$ галогеналкил, $-CN$, $-N(R_{14})_2$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}CHO$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-OC(O)R_{14}$, $-OC(O)N(R_{14})_2$, $-OP(O)(OH)_2$ и $-OC(O)OR_{14}$, где R_{14} в каждом случае выбран из водорода и линейного, разветвленного или циклического C_{1-6} алкила; и

X выбран из NH , серы и кислорода;

при условии, что если R_{13} представляет собой водород, R_1 и R_2 представляют собой монозамещение и представляют собой гидроксильную группу, и R_2 находится в положении 4 кольца C , то R_1 не находится в положении 8 кольца A .

R_1 может представлять собой моно- или дизамещение при кольце A . В тех случаях, когда R_1 представляет собой дизамещение, две группы выбраны независимо друг от друга и могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_1 выбран из $-OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)N(R_3)_2$ и $-OC(O)OR_3$. В другом варианте осуществления R_1 выбран из OH , OR_3 или $-OC(O)R_3$. В другом варианте осуществления R_1 выбран из $-N(R_3)_2$, $-NR_3SO_2R_3$, $-NR_3CHO$ и $-NR_3COR_3$.

R_2 может представлять собой моно- или дизамещение при кольце C . В тех случаях, когда R_2 представляет собой дизамещение, две группы выбраны независимо друг от друга и могут быть одинаковыми или разными. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_2 выбран из $-OR_{11}$, $-OC(O)R_{11}$, $-OC(O)N(R_{11})_2$ и $-OC(O)OR_{11}$. В другом варианте осуществления R_2 выбран из OR_{11} и $-OC(O)R_{11}$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_2 выбран из $-N(R_{11})_2$, $-NR_{11}SO_2R_{11}$, $-NR_{11}CHO$ и $-NR_{11}COR_{11}$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_{11} выбран из $-C_{1-5}$ алкила или $-C_{1-5}$ галогеналкила.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_1 и R_2 представляют собой гидроксильную группу.

В настоящем изобретении предполагается исключение соединений, где при условии, что если R_{13} представляет собой водород, R_1 и R_2 представляют собой монозамещение и представляют собой гидроксильную группу, и R_2 находится в положении 4 кольца C , то R_1 не находится в положении 8 кольца A .

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где L выбран из линейного или разветвленного C_{1-4} алкила.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_4 представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой метил.

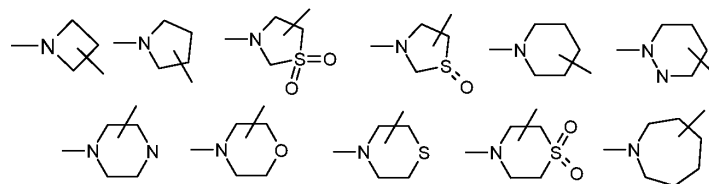
В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где $\equiv$ представляет собой двойную связь.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_7 и R_8 представляют собой водород.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение формулы I, где R_9 и R_{10} независимо выбраны из группы, включающей водород или линейный, разветвленный или циклический C_{1-20} алкил или C_{1-20} галогеналкил, необязательно прерываемый одним или более радикалами, независимо выбранными из $-O-$, $-NR_5-$, $-S-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$, $-CR_5=CR_5-$, $-C\equiv C-$, $-NR_5CO-$, $-NR_5CO-$, $-NR_5CONR_5-$, $NR_5C(O)O-$ и $-OC(O)O-$; где R_5 в каждом случае выбран из группы, включающей водород или линейный, разветвленный или циклический C_{1-6} алкил. Выражение "линейный, разветвленный или циклический C_{1-20} алкил" включает в себя группы, где алкильная группа с линейной или разветвленной цепью замещена пиклоалкильным кольцом с общим количеством атомов углерода в цепи алкила и циклоалкильном кольце, которое равняется или составляет менее 20.

Например, оно относится к группам, подобным без ограничения C_{1-10} алкил- C_{3-6} циклоалкилу. R_9 и R_{10} могут прерываться один или более раз такой же группой.

Замещения R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота или серы. Примеры таких колец включают в себя без ограничения



В другом варианте осуществления R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее 1 дополнительный гетероатом, выбранный из атомов кислорода, азота и серы. В тех случаях, когда R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, кольцо может быть дополнительно замещено R_6 , где R_6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-15} алкил, необязательно прерываемый одним или более радикалами, независимо выбранными из $-O-$, $-NR_5-$, $-S-$ или $-CR_5=CR_5-$. В другом варианте осуществления R_6 мо-

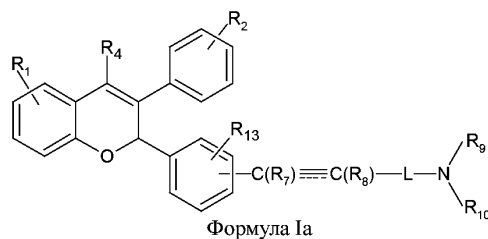
жет быть дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из группы, включающей галоген, $-\text{OR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_5)_2$ и $-\text{COOR}_5$, $-\text{CON}(\text{R}_5)_2$ или $-\text{CON}(\text{R}_5)\text{OH}$.

В другом варианте осуществления R_9 представляет собой водород или C_{1-3} алкил и R_{10} выбран из линейного или разветвленного C_{1-15} алкила, необязательно прерываемого одним или более радикалами, выбранными из $-\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{S}-$ и $-\text{CR}_5=\text{CR}_5-$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где R_{13} выбран из группы, включающей $-\text{R}_{14}$, $-\text{OR}_{14}$, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкил, $-\text{OC}_{1-6}$ галогеналкил, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{CHO}$, $-\text{NR}_{14}\text{COR}_{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ и $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{14}$, где R_{14} в каждом случае выбран из водорода и линейного, разветвленного или циклического C_{1-6} алкила. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой группу, выбранную из водорода, галогена, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и $-\text{C}_{1-6}$ алкила.

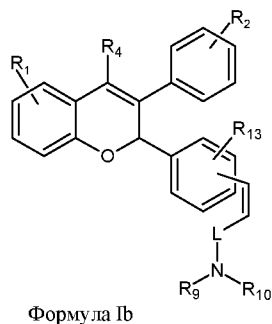
В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы I, где X представляет собой NH.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы Ia,



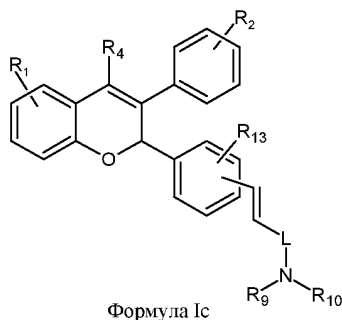
где R_1 , R_2 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} и L представляют собой группы, определенные выше.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы Ib,



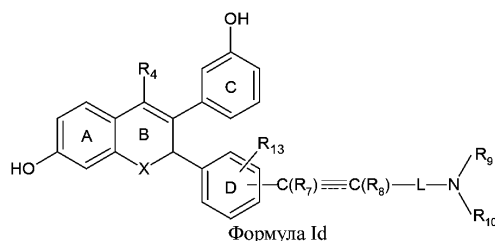
где R_1 , R_2 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} и L представляют собой группы, определенные выше.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы Ic,



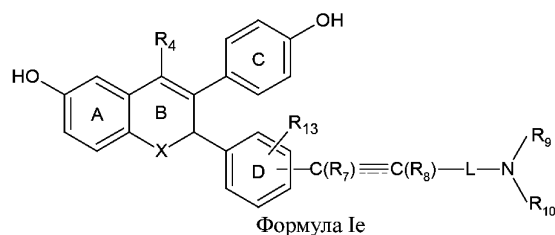
где R_1 , R_2 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} и L представляют собой группы, определенные выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы Id,



где R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , X и L представляют собой группы, определенные выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы Ie,



где R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, X и L представляют собой группы, определенные выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящим изобретением предусмотрены соединения формул I, Ia, Ib, Ic, Id и Ie, где замещение при кольце D находится в положении 4.

В другом варианте осуществления соединения формул Ia или Ib могут быть получены путем, отображенным на следующей схеме 1.

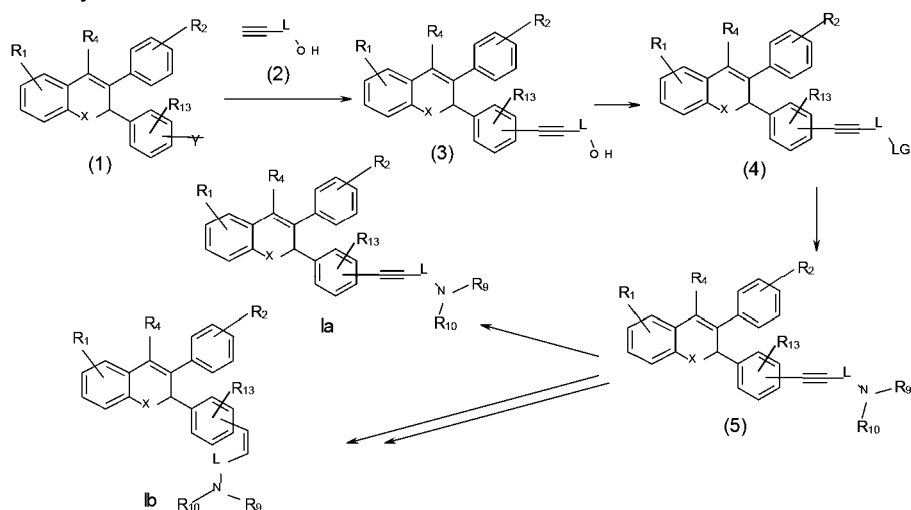


Схема 1

Соединение (1) может быть получено с помощью способов, описанных в уровне техники, например в опубликованной заявке на выдачу патента США № 20140107095 A1, и их очевидных модификаций. Специалистам в данной области хорошо известно, что при условии, если группы заместителей R₁ и R₂ выбраны из группы, которая может препятствовать общему ходу схемы реакции, группы могут быть защищены подходящей защитной группой, такой как представленная в пособии Greene's Protective Groups in Organic Chemistry by Peter G.M. Wuts and Theodora W Greene, 4th edition, опубликованном Wiley Inter-science.

Соединение (3) может быть получено путем осуществления реакции соединения (1) (где в Y присутствует галогенид) со спиртом (2) посредством реакции Соногаширы в присутствии подходящего катализатора, например Pd(PPh₃)₂Cl₂ и CuI. Спиртовая группа соединения (3) может быть преобразована в подходящую уходящую группу (LG), такую как -OMs, -Cl, -Br, -I, -OTs, -OTf, с получением соединения (4). В некоторых вариантах осуществления, где LG- представляет собой -OMs, соединение (4) может быть преобразовано в соединение формулы (5) путем осуществления реакции с подходящим амином. Удаление защитной группы с соединения (5) приведет к получению соединения Ia. Восстановление соединения формулы (5) с помощью восстанавливающего средства, такого как катализатор Линдлара, с последующим удалением защитной группы может обеспечить получение соединения формулы Ib).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы Ic могут быть получены, как описано на следующей схеме 2.

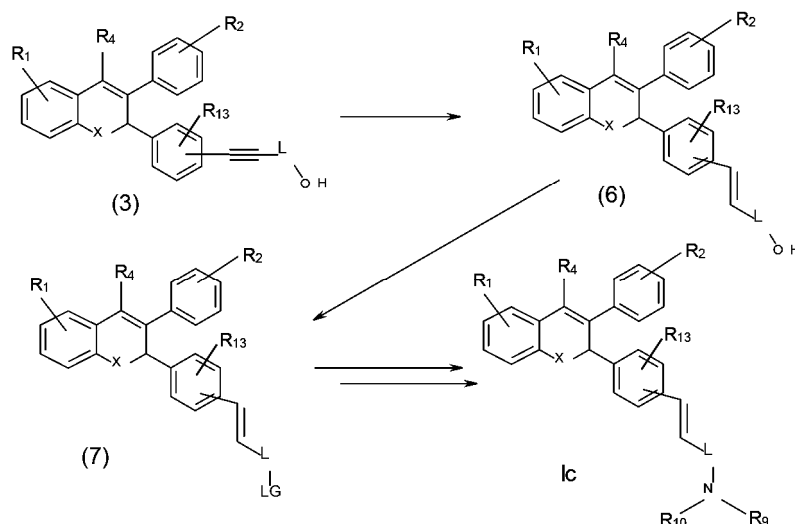


Схема 2

Соединение (3) может быть восстановлено с помощью восстанавливающего средства, такого как алюмогидрид лития (ЛАН), в подходящем растворителе до соединения (6). Спиртовую группу соединения (6) дополнительно преобразуют в подходящую уходящую группу, например -OMs, -Cl, -Br, -I, -OTs, -OTf, с получением соединения (7). В некоторых вариантах осуществления, где LG- представляет собой -OMs, соединение (7) может быть преобразовано в соединение формулы (Ic) путем осуществления реакции с подходящим амином с последующим удалением защитной группы.

В качестве альтернативы соединение формулы Ib также может быть получено, как изложено на следующей схеме 3.

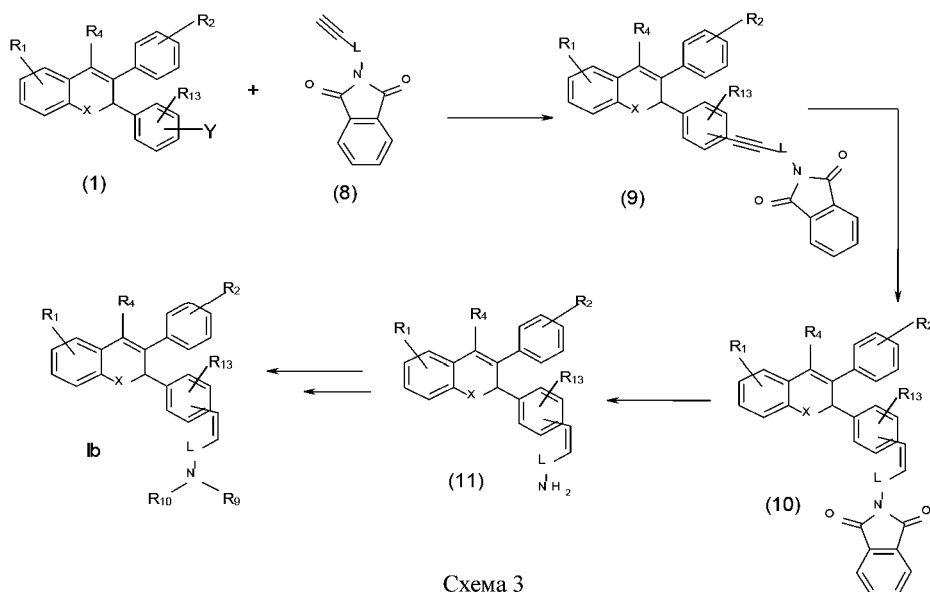
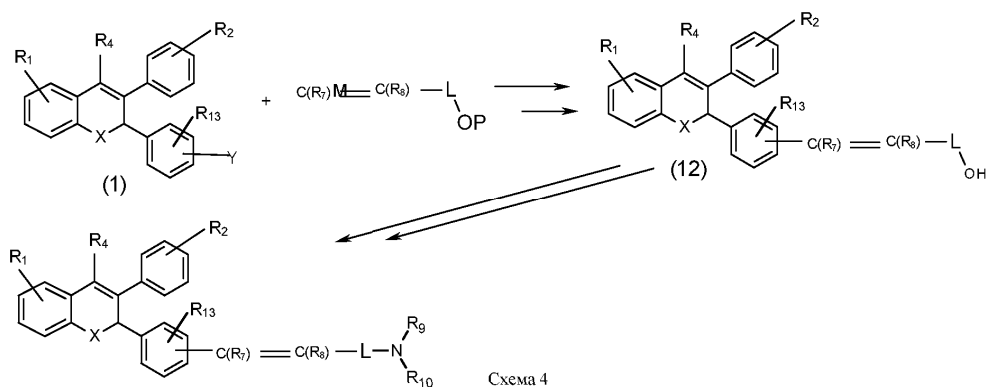


Схема 3

Соединение (1) (где в Y присутствует галогенид) может вступать в реакцию с алкином (8) в присутствии подходящего катализатора, например $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI (реакция Соногаширы), с получением соединения (9). Затем его восстанавливают до соединения (10) с применением катализатора Линдлара. Соединение (10) может быть преобразовано в амин (11), который затем может быть преобразован в соединение формулы Ib при подходящих условиях реакции, которые могут включать стадию удаления защитной группы.

Заместители R_1 и R_2 надлежащим образом защищают подходящими защитными группами перед тем, как приступить к химическим превращениям в случае, когда это необходимо.

В качестве альтернативы соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть получены посредством реакции Хека, реакции сочетания Стилла или Сузуки, как показано на схеме 4 (где M представляет собой водород, $-\text{Sn}(\text{алкил})_3$, -Cl, -Br, -I или -OTf).



В табл. 1 представлены несколько иллюстративных соединений формулы I.

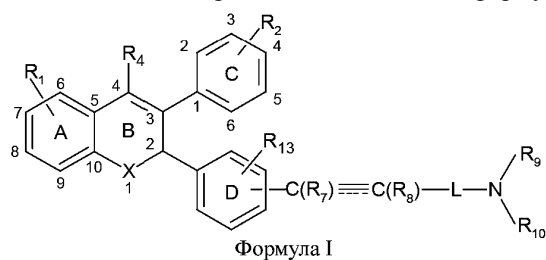
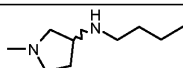
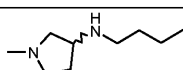


Таблица 1

№	R ₁	R ₂	R ₄	X	-C(R ₇)=C(R ₈)-	L	R ₁ ₃	-N ^{R₉} _{R₁₀}
1.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NHCH ₃
2.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃) ₂
3.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(H-C ₁₂ H ₂₅)
4.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(H-C ₁₂ H ₂₅)
5.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
6.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
7.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ S(CH ₂) ₃ CF ₂ CF ₃
8.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ S(CH ₂) ₃ CF ₂ CF ₃

9.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
10.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
11.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
12.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
13.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
14.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
15.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
16.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
17.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
18.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
19.	-7- OC(=O)- трет-Bu	-3- OC(=O)- трет-Bu	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
20.	-7-OCH ₃	-3-OCH ₃	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
21.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NHCH ₃
22.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NH(H-C ₁₂ H ₂₅)
23.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
24.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
25.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
26.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
27.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	- (CH ₂) ₂ -	H	
28.	-7-OH	-3-OCH ₃	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
29.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	

30.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
31.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
32.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
33.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
34.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
35.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(H-C ₉ H ₁₉)
36.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
37.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(H-C ₉ H ₁₉)
38.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F
39.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F
40.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH(C H ₃)-	H	
41.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ CH ₂ F
42.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F
43.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ CH ₂ F
44.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CHF ₂
45.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃)(CH ₂) ₈ CH ₂ F
46.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CHF ₂
47.	-7-OH	-3-OCH ₃	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F
48.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃)(CH ₂) ₈ CH ₂ F
49.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₇ CH ₂ F
50.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₇ CH ₂ F
51.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₇ CH ₂ F
52.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ CH ₂ F
53.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NCH ₃ (CH ₂) ₉ F
54.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CHF ₂

55.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
56.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
57.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
58.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
59.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
60.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
61.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
62.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
63.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
64.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	
65.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
66.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
67.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
68.	-7- OC(=O)- трет-Bu	-3- OC(=O)- трет-Bu	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₁₀ F
69.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃)(CH ₂) ₉ CHF ₂
70.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃)(CH ₂) ₈ CHF ₂
71.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-N(CH ₃)(CH ₂) ₈ CHF ₂
72.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
73.	-7- C(=O)C H ₃	-3- OC(=O)C H ₃	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
74.	-7- OC(=O) CH ₃	-3- OC(=O)C H ₃	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₉ F

75.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
76.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
77.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
78.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
79.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F #
80.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	-NH(CH ₂) ₈ CH ₂ F *
81.	-7-OH	-3-OH,-5-F	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
82.	-7-OH	-3-OH,-5-F	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
83.	-7-OH	-3-F,-5-F	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
84.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(E) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
85.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	H	
86.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-(Z) CH=CH-	-CH ₂ -	2-F	
87.	-7-OH	-3-OH	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	2-F	
88.	-7-OCH ₂ F	-3-OCH ₂ F	-CH ₃	-O-	-C≡C-	-CH ₂ -	H	

* изомер А; # изомер В

Настоящее изобретение далее подробно проиллюстрировано со ссылкой на следующие примеры. Желательно, чтобы примеры рассматривались во всех отношениях в качестве иллюстративных и не предназначались для ограничения объема заявленного изобретения.

Примеры

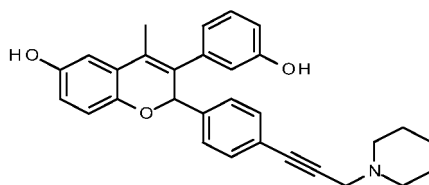
Общий способ получения.

Соединения, описанные в настоящем документе, в том числе соединения формулы I, могут быть получены посредством схем реакций, отображенных на схемах 1, 2, 3 и 4. Кроме того, в следующих примерах, где упоминаются конкретные кислоты, основания, реагенты, связующие средства, растворители и т.д., предполагается, что другие подходящие кислоты, основания, реагенты, связующие средства и т.д. могут применяться и включены в объем настоящего изобретения. Изменения условий реакций, например температуры, продолжительности реакции или их комбинаций, предусмотрены как часть настоящего изобретения. Соединения, полученные посредством применения общей схемы реакции, могут быть недостаточной чистоты. Эти соединения могут быть очищены с помощью любого из способов очистки органических соединений, известных из уровня техники, например кристаллизации или колоночной хроматографии с силикагелем или оксидом алюминия с применением разных растворителей в подходящих соотношениях.

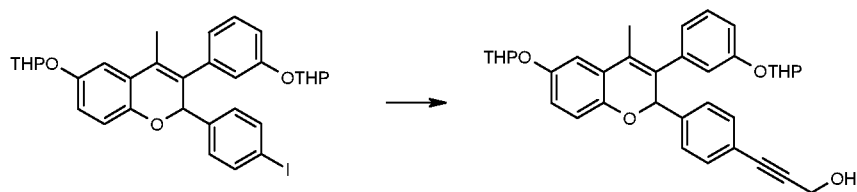
2-(4-Йодфенил)-4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен получают способом, подобным способу, описанному в опубликованной заявке на выдачу патента США № 20140107095 А1.

Способ А.

Получение 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(3-пиперидин-1-ил-проп-1-инил)фенил]-2Н-хромен-6-ола (соединения № 25).

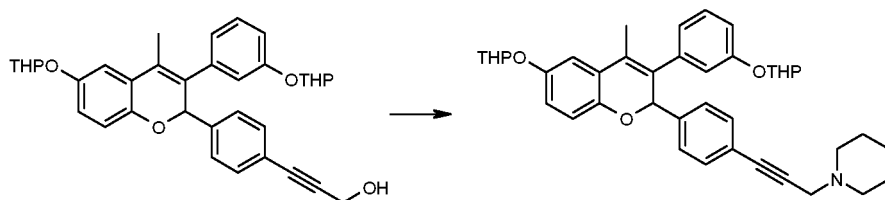


Стадия I: 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ин-1-ол.



Бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,061 г, 0,081 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-йодфенил)-4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромена (1,1 г, 1,76 ммоль) (полученного в соответствии со способом, представленным в US 20140107095 A1), пропаргилового спирта (0,30 г, 5,28 ммоль) и йодида меди (I) (0,027 г, 0,142 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:триэтиламин (1:1, 35 мл). Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол:этилацетат 85:15) с получением 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ин-1-ола.

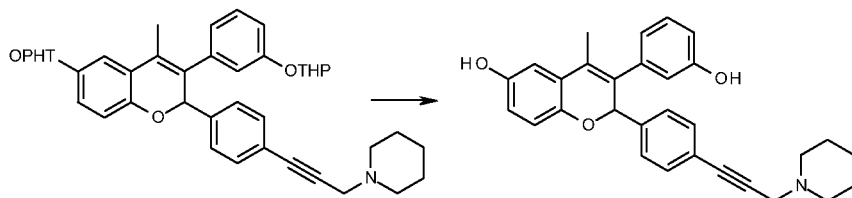
Стадия II: 1-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]пиперидин.



Раствор метансульфонилхлорида (0,18 мл, 2,40 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли к раствору 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ин-1-ола (1,1 г, 2,00 ммоль) и триэтиламина (0,42 мл, 3,00 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляли воду к реакционной смеси и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инилового сложного эфира метансульфоновой кислоты.

Раствор 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инилового сложного эфира метансульфоновой кислоты в ацетонитриле (3 мл) добавляли к взвеси пиперидина (0,49 мл, 5,00 ммоль) и карбоната калия (0,714 г, 5,2 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 40 мин. Добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол 97:3) с получением 1-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]пиперидина.

Стадия III: 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)фенил]-2Н-хромен-6-ол.

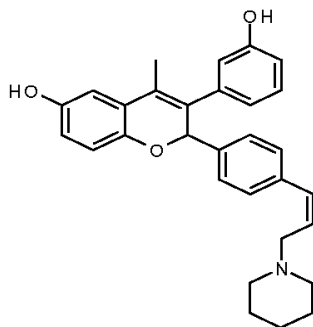


Раствор 1-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]пиперидина (0,1 г, 0,16 ммоль) в смеси серной кислоты (0,05 мл) и метанола (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 12:88) с получением 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)фенил]-2Н-хромен-6-ола.

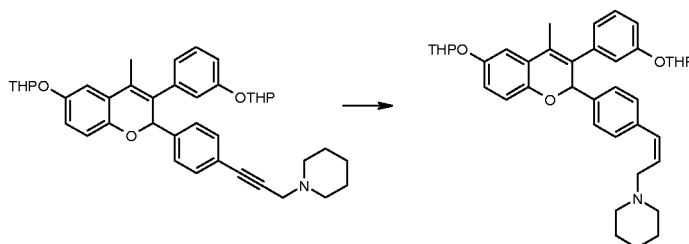
Способ В.

Получение 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Z)-3-пиперидин-1-илпропенил)фенил]-2Н-хромен-

6-ола (соединения № 11).

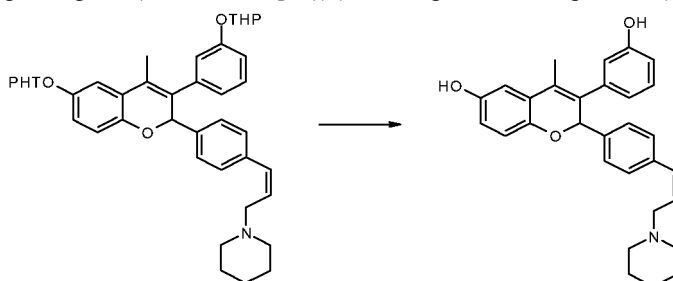


Стадия I: 1-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидин.



Катализатор Линдлара (0,24 г) добавляли к раствору 1-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]пиперидина (0,80 г, 1,29 ммоль) (полученного в соответствии со способом А, стадиями I, II) и хинолина (0,1 г, 12,5% вес/вес) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (70 фунтов/кв. дюйм) при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол 97:3) с получением 1-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидина.

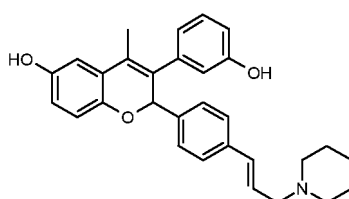
Стадия II: 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Z)-3-пиперидин-1-илпропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ол.



Раствор 1-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидина (0,28 г, 0,45 ммоль) в смеси уксусной кислоты (5,6 мл) и воды (1,4 мл) нагревали при 75°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 1:9) с получением 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Z)-3-пиперидин-1-илпропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ола.

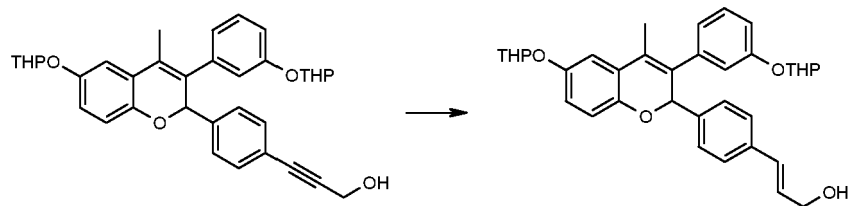
Способ С.

Получение 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((E)-3-пиперидин-1-илпропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ола (соединения № 12).



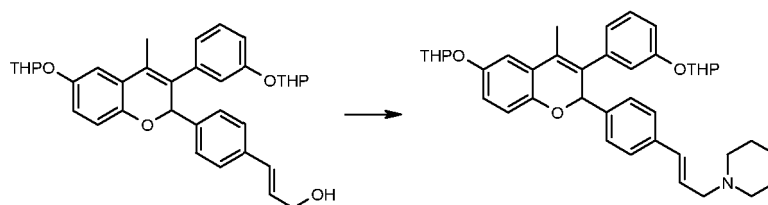
Стадия I: (E)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-

2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ен-1-ол.



Алюмогидрид лития (0,35 г, 10,30 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ин-1-ола (1,15 г, 2,08 ммоль) (полученного в соответствии со способом А, стадией I) в тетрагидрофуране (33 мл) при 0-5°C и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0-5°C, обрабатывали этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат:толуол 17:83) с получением (Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ен-1-ола.

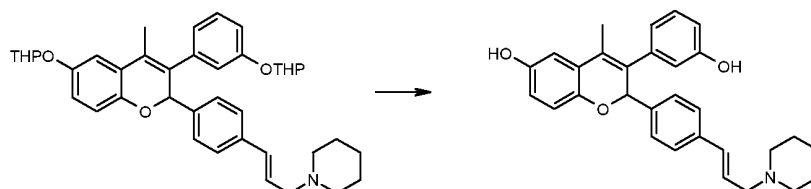
Стадия II: 1-[(Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидин.



Раствор метансульфонилхлорида (0,098 мл, 1,26 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-ен-1-ола (0,58 г, 1,05 ммоль) и триэтиламина (0,25 мл, 1,80 ммоль) в дихлорметане (17 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0-5°C в течение 20 мин. Добавляли воду к реакционной смеси и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллилового сложного эфира метансульфоновой кислоты.

Раствор (Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллилового сложного эфира метансульфоновой кислоты в ацетонитриле (6 мл) добавляли к раствору карбоната калия (0,432 г, 3,10 ммоль) и пиперидина (0,27 мл, 2,60 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 6:94) с получением 1-[(Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидина.

Стадия III: 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Е)-3-пиперидин-1-ил-пропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ол.

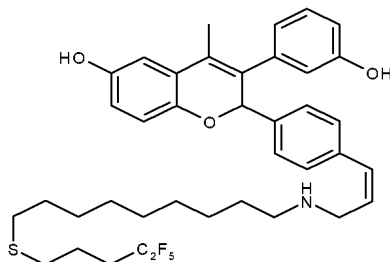


Раствор 1-[(Е)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]пиперидина (0,43 г, 0,70 ммоль) в смеси серной кислоты (0,05 мл) и метанола (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 14:86) с получением 3-(3-

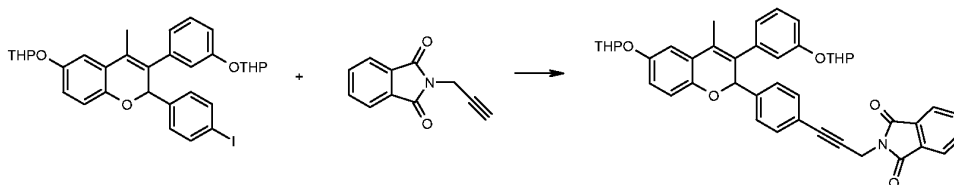
гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((E)-3-пиперидин-1-илпропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ола.

Способ D.

Получение 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафтор-пентилсульфанил)нониламинопропенил]фенил)-2Н-хромен-6-ола (соединения № 7).

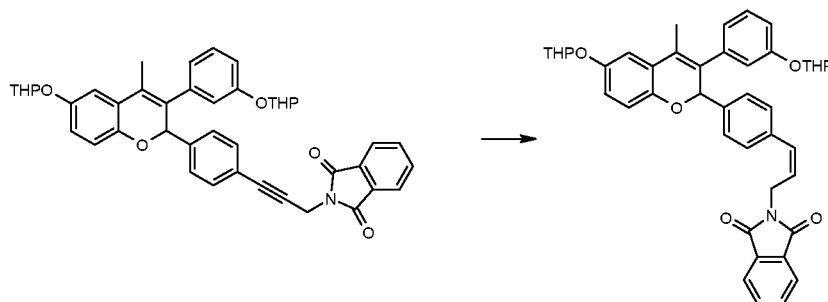


Стадия I: 2-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]изоиндол-1,3-дион.



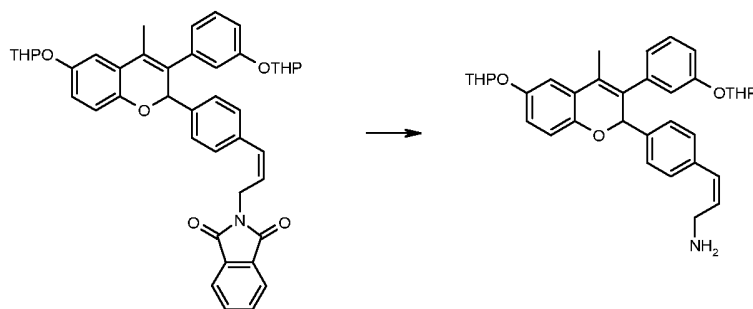
Бис(трифенилфосфин) палладия (II) дихлорид (0,045 г, 0,064 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-йодфенил)-4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромена (0,8 г, 1,28 ммоль) (полученного, как приведено в US20140107095A1), 2-проп-2-инилизоиндол-1,3-диона (0,46 г, 2,50 ммоль) и йодида меди (I) (0,02 г, 0,103 ммоль) в смеси триэтиламина:тетрагидрофурана (26 мл, 1:1) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч 2-проп-2-инил-изоиндол-1,3-дион (2×0,35 г) добавляли к реакционной смеси и продолжали перемешивание в течение дополнительного часа. Путем удаления растворителя при пониженном давлении получали вязкий остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол:этилацетат 19:1) с получением 2-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)проп-2-инил]изоиндол-1,3-диона.

Стадия II: 2-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]изоиндол-1,3-дион.



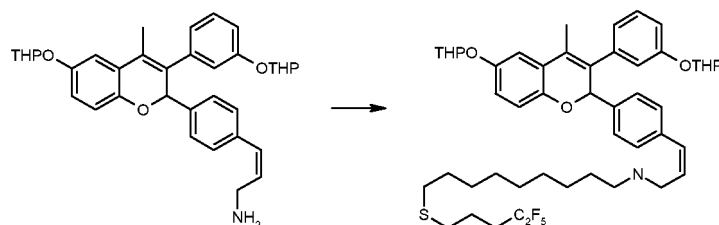
Катализатор Линдлара (0,45 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-[3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}-фенил)проп-2-инил]изоиндол-1,3-диона (0,87 г, 1,28 ммоль) и хинолина (0,087 г, 10% вес/вес) в смеси этилацетата:этанола (1:1, 34 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (70 фунтов/кв.дюйм) при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Затем ее фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол:этилацетат 24:1) с получением 2-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]изоиндол-1,3-диона.

Стадия III: (Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллиламин.



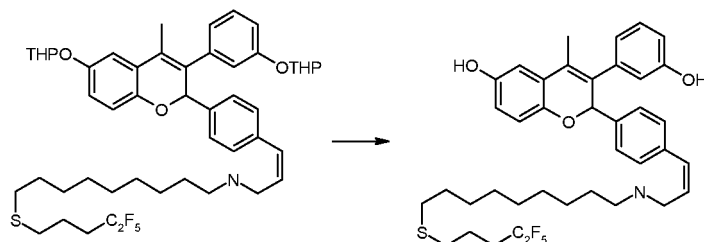
Раствор гидразингидрата (0,015 г, 0,31 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-[(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]изоиндол-1,3-диона (0,084 г, 0,123 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 65-70°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который суспендировали в диэтиловом эфире и перемешивали в течение 10 мин. Затем его фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (25 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллиламина.

Стадия IV: [(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нонил]амин.



1-Бром-9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нонан (0,036 г, 0,09 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллиламина (0,05 г, 0,09 ммоль) и карбоната калия (0,033 г, 0,243 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85-90°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка, который суспендировали в этилацетате и перемешивали в течение 30 мин. Затем его фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 24:1) с получением [(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нонил]амин.

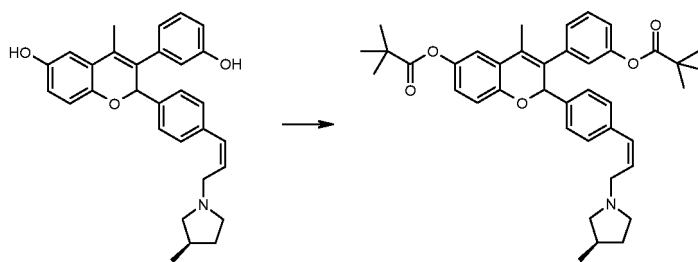
Стадия V: 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нониламино]пропенил}фенил]-2Н-хромен-6-ол.



Раствор [(Z)-3-(4-{4-метил-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромен-2-ил}фенил)аллил]-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нонил]амин (0,2 г, 0,23 ммоль) в смеси серной кислоты (0,035 мл) и метанола (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан 8:92) с получением 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нониламино]пропенил}фенил]-2Н-хромен-6-ола.

Способ Е.

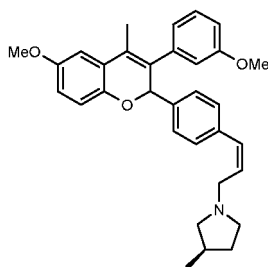
Получение 3-[3-(2,2-диметилпропионилокси)фенил]-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-илового сложного эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты (соединения № 19).



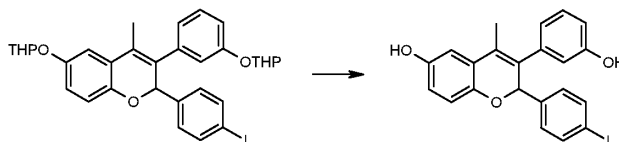
Пивалоилхлорид (0,054 мл, 0,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола (0,09 г, 0,2 ммоль) (полученного в соответствии со способом В) и триэтиламина (0,069 мл, 0,50 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Затем ее обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и отделяли органический слой. Водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол 19:1) с получением 3-[3-(2,2-диметилпропионилокси)фенил]-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-илового сложного эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты.

Способ F.

Получение (R)-1-((Z)-3-{4-[6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}аллил)-3-метилпирролидина (соединения № 20)



Стадия I: 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол.



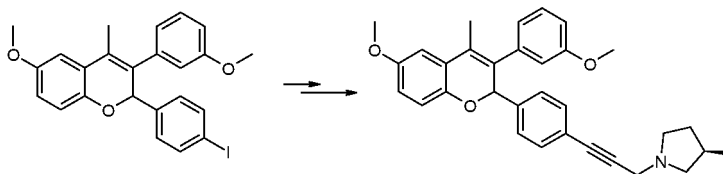
Раствор 2-(4-йодфенил)-4-метил-6-тетрагидропиран-2-илокси)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2Н-хромена (1,0 г, 1,60 ммоль) (полученного в соответствии со способом А) в серной кислоте (0,1 мл) и метаноле (10 мл) перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем его концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат 50:50) с получением 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола.

Стадия II: 2-(4-йодфенил)-6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен.



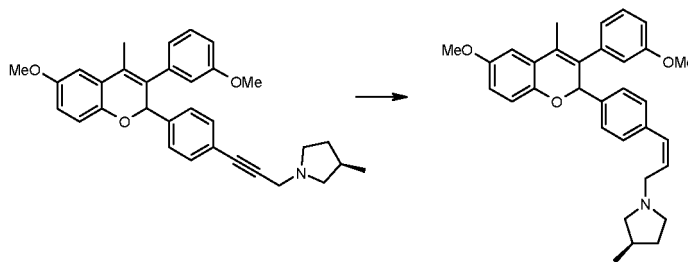
Йодистый метил (0,82 мл, 13,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола (0,6 г, 1,31 ммоль) и карбоната калия (0,54 г, 3,94 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6,0 мл) при 5-10°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем его концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат 8:2) с получением 2-(4-йодфенил)-6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромена.

Стадия III: (R)-1-(3-{4-[6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-инил)-3-метилпирролидин.



(R)-1-(3-{4-[6-Метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-инил)-3-метилпирролидин, полученный так же, как и на стадии I, II способа А, с применением 2-(4-йодфенил)-6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромена.

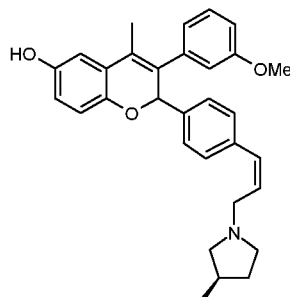
Стадия IV: (R)-1-((Z)-2-{4-[6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}винил)-3-метилпирролидин.



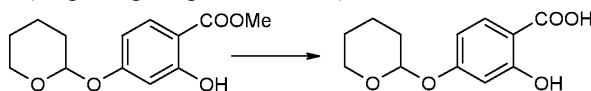
(R)-1-((Z)-2-{4-[6-Метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}винил)-3-метилпирролидин, полученный так же, как и на стадии I способа В, с применением (R)-1-(3-{4-[6-метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-инил)-3-метилпирролидина.

Способ G.

Получение 3-(3-метоксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метил-пирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола (соединения № 28).

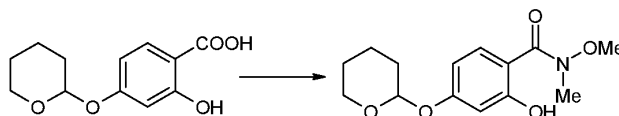


Стадия I: 2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензойная кислота



Водный раствор гидроксида натрия (3,5 мл, 10%) добавляли к перемешиваемому раствору метилового сложного эфира 2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-бензойной кислоты (0,5 г, 1,98 ммоль) в метаноле (10 мл) при температуре окружающей среды и нагревали до 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду в него и экстрагировали с помощью этилацетата:н-гексана, 2:8. Водный слой подкисляли уксусной кислотой при 0-5°C и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензойной кислоты.

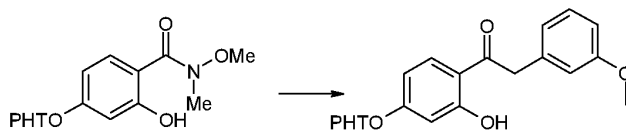
Стадия II: 2-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензамид.



Водный щелочной раствор N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,12 г, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-гидроксибензотриазола (0,17 г, 1,3 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,24 г, 1,3 ммоль) и 2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензойной кислоты (0,2 г, 0,8 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) к реакционной смеси и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом на-

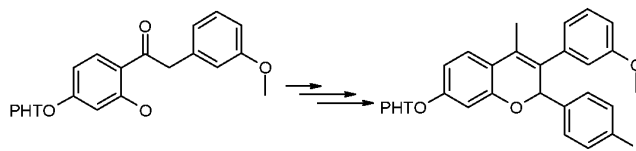
трия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель н-гексан:этилацетат 8:2) с получением 2-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензамида.

Стадия III: 1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2-(3-метоксифенил)этанон.



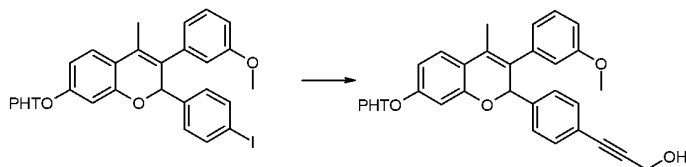
Раствор 3-метоксибензилхлорида (1,10 г, 7,12 ммоль) в диэтиловом эфире (7,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси магния (0,216 г, 8,90 ммоль), йода (кристаллы) и 1,2-дибромэтана (0,1 мл) в диэтиловом эфире (7,5 мл) по каплям при 45-50°C. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор 2-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бензамида (0,5 г, 1,78 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч при комнатной температуре. Насыщенный раствор хлорида аммония добавляли к реакционной смеси при 0-5°C и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат:н-гексан 2:8) с получением 1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2-(3-метоксифенил)этанона.

Стадия IV: 2-(4-йодфенил)-3-(3-метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромен



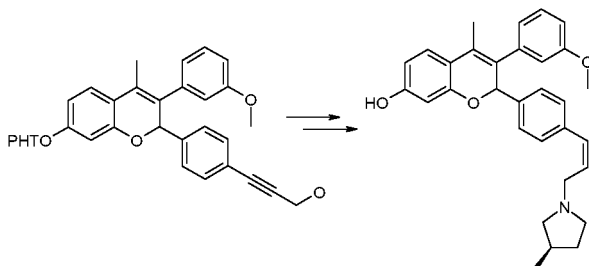
2-(4-Йодфенил)-3-(3-метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромен, полученный в соответствии со способом, приведенным в US 20140107095 A1, с применением 1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-2-(3-метоксифенил)этанона.

Стадия V: 3-{4-[3-(3-метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ин-1-ол.



3-{4-[3-(3-Метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ин-1-ол получали так же, как и на стадии I способа А, с применением 2-(4-йодфенил)-3-(3-метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромена.

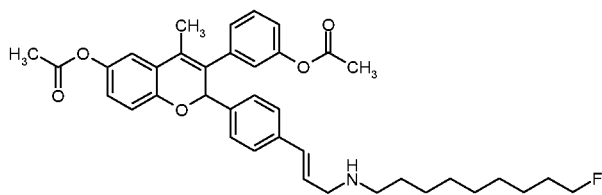
Стадия VI: 3-(3-метоксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-7-ол.



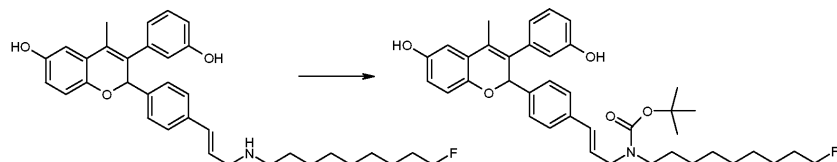
3-(3-Метоксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-7-ол получали так же, как и в способе В, с применением 3-{4-[3-(3-метоксифенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ин-1-ола.

Способ J.

Получение 3-(6-ацетокси-2-{4-[(E)-3-(9-фторониламино)пропенил]фенил}-4-метил-2Н-хромен-3-ил)фенилового сложного эфира уксусной кислоты (соединения № 74).

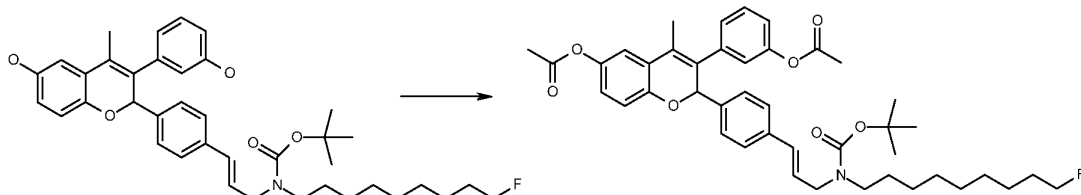


Стадия I: трет-бутиловый сложный эфир (9-фторнонил)-((E)-3-{4-[6-гидрокси-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил} аллил)карбаминовой кислоты.



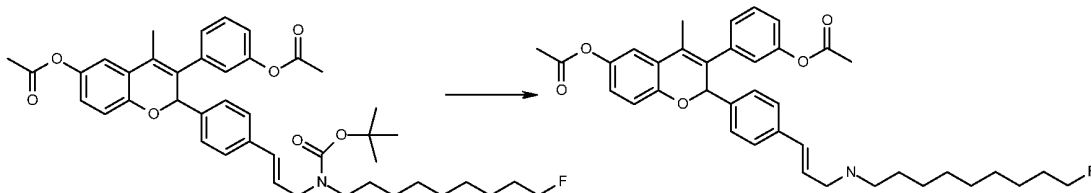
Ди-трет-бутилдикарбонат (0,19 г, 0,85 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-{4-[(E)-3-(9-фторнониламинопропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола (0,41 г, 0,77 ммоль) и триэтиламина (0,09 г, 0,93 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре окружающей среды и обеспечивали перемешивание при той же температуре в течение 40 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат 6:4) с получением трет-бутилового сложного эфира (9-фторнонил)-((E)-3-{4-[6-гидрокси-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил} аллил)карбаминовой кислоты.

Стадия II: 3-[6-ацетокси-2-(4-{(E)-3-[трет-бутоксикарбонил-(9-фторнонил)амино]пропенил} фенил)-4-метил-2Н-хромен-3-ил]фениловый сложный эфир уксусной кислоты.



Ацетилхлорид (0,04 г, 0,52 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутилового сложного эфира (9-фторнонил)-((E)-3-{4-[6-гидрокси-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил} аллил)карбаминовой кислоты (0,11 г, 0,17 ммоль) и триэтиламина (0,07 г, 0,70 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0-5°C и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли к реакционной смеси и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат 8:2) с получением 3-[6-ацетокси-2-(4-{(E)-3-[трет-бутоксикарбонил-(9-фторнонил)амино]пропенил} фенил)-4-метил-2Н-хромен-3-ил]фенилового сложного эфира уксусной кислоты.

Стадия III: 3-(6-ацетокси-2-{4-[(E)-3-(9-фторнониламинопропенил)фенил]-4-метил-2Н-хромен-3-ил} фениловый сложный эфир уксусной кислоты.



Бромид цинка (0,15 г, 0,67 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-[6-ацетокси-2-(4-{(E)-3-(9-фторнониламинопропенил)фенил}-4-метил-2Н-хромен-3-ил]фенилового сложного эфира уксусной кислоты (0,12 г, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при температуре окружающей среды и обеспечивали перемешивание при той же температуре в течение 4 ч. Добавляли воду к реакционной смеси и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол 8:2) с получением 3-(6-ацетокси-2-{4-[(E)-3-(9-фторнониламинопропенил)фенил]-4-метил-2Н-хромен-3-ил} фенилового сложного эфира уксусной кислоты.

В табл. 2 представлены некоторые из репрезентативных соединений, полученных в соответствии с общим способом.

Таблица 2

Соед. №	Химическое название	ЯМР
1	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Z)-3-метиламинопропенил)фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,10 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 3,34-3,46 (m, 3H); 5,72 (dt, J ₁ =11,88 Гц, J ₂ =6,32 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,45 (d, J=11,92 Гц, 1H); 6,53-6,60 (m, 2H); 6,69-6,74 (m, 2H); 6,77 (d, J=7,72 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,12 Гц, 1H); 7,17-7,24 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,24 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
2	2-[4-((Z)-3-Диметиламинопропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,04 (s, 3H); 2,19 (s, 6H); 3,16-3,25 (m, 2H); 5,69 (dt, J ₁ =11,95 Гц, J ₂ =6,30 Гц, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,44 (d, J=12,00 Гц, 1H); 6,48-6,55 (m, 2H); 6,62-6,70 (m, 2H); 6,70-6,79 (m, 2H); 7,10-7,21 (m, 3H); 7,28 (d, J=8,20 Гц, 2H); 8,98 (s, 1H); 9,46 (s, 1H)
3	2-[4-((Z)-3-Додециламинопропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,91 (t, J=7,00 Гц, 3H); 1,22-1,35 (br m, 18H); 1,40-1,50 (br m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,64 (t, J=7,36 Гц, 2H); 3,56 (d, J=5,00 Гц, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =12,32 Гц, J ₂ =6,36 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,50 (d, J=11,92 Гц, 1H); 6,53-6,61 (m, 2H); 6,68-6,75 (m, 2H); 6,77 (d, J=7,64 Гц, 1H); 6,81 (d, J=1,84 Гц, 1H); 7,16-7,25 (m, 3H); 7,34 (d, J=8,20 Гц, 2H); 8,98-9,10 (br s, 1H); 9,46-9,62 (br s, 1H); один обменоспособный протон
4	2-[4-((E)-3-Додециламинопропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,90 (t, J=6,52 Гц, 3H); 1,23-1,38 (br m, 18H); 1,53-1,62 (br m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,83 (t, J=7,45 Гц, 2H); 3,61-3,67 (m, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,26 (dt, J ₁ =15,89 Гц, J ₂ =6,92 Гц, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,66-6,79 (m, 4H); 6,81 (br s, 1H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,28 Гц, 2H); 7,38 (d, J=8,40 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); один обменоспособный протон
5	2-{4-[(Z)-3-((E)-2,7-Диметиллокта-2,6-диениламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,59 (s, 6H); 1,66 (s, 3H); 1,92-2,01 (m, 2H); 2,01-2,07 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 3,47 (d, J=7,08 Гц, 2H); 3,73 (d, J=5,80 Гц, 2H); 5,02-5,10 (br t, 1H); 5,13-5,21 (br t, 1H); 5,70-5,77 (m, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,52-6,57 (m, 2H); 6,61-6,64 (br d, 1H); 6,68-6,80 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,72 Гц, 1H); 7,21 (d, J=8,16 Гц, 2H); 7,34 (d, J=8,12, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); один обменоспособный протон
6	2-{4-[(Z)-3-(2-Диметиламиноэтиламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,14 (s, 6H); 2,31 (t, J=6,30 Гц, 2H); 2,58-2,63 (m, 2H); 3,41-3,46 (m, 2H); 5,73 (dt, J ₁ =11,85 Гц, J ₂ =6,30 Гц, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,42 (d, J=11,85 Гц, 1H); 6,52-6,59 (m, 2H); 6,68-6,73 (m, 2H); 6,77 (d, J=7,55 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,25 Гц, 1H); 7,18-7,23 (m, 3H); 7,32 (d, J=8,05 Гц, 2H); 9,02 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); один обменоспособный протон
7	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-{(Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нониламинопропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,23-1,34 (br s, 8H); 1,33-1,43 (br m, 2H); 1,47-1,61 (br m, 4H); 1,81 (квинтет, J=6,32 Гц, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,27-2,45 (br m, 2H); 2,64 (t, J=7,12 Гц, 2H); 2,79 (t, J=7,76 Гц, 2H); 3,74 (d, J=5,24 Гц, 2H); 5,75 (dt, J ₁ =11,84 Гц, J ₂ =6,32 Гц, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,54-6,58 (m, 2H); 6,62 (d, J=12,08 Гц, 1H); 6,70-6,84 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,24 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,20 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); два протона сливаются в промежутке 2,50-2,60, один обменоспособный протон
8	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-{(E)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нониламинопропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,24-1,34 (br s, 8H); 1,34-1,43 (br m, 2H); 1,55 (квинтет, J=7,25 Гц, 4H); 1,81 (квинтет, J=7,70 Гц, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,28-2,44 (br m, 2H); 2,64 (t, J=7,15 Гц, 2H); 2,77 (t, J=7,35 Гц, 2H); 3,57 (d, J=6,50 Гц, 2H); 5,96 (s, 1H); 6,28 (dt, J ₁ =15,85 Гц, J ₂ =6,70 Гц, 1H); 6,52-6,58 (m, 2H); 6,66 (d, J=15,95

	опенил}фенил)-2Н-хромен-6-ол	Гц, 1H); 6,68-6,77 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 7,19 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,25 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,30 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H), 9,52 (s, 1H); два протона сливаются в промежутке 2,50-2,60, один обменоспособный протон
9	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,0 (d, J=6,76 Гц, 3H); 1,23-1,33 (m, 3H); 1,91-2,02 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,14-2,25 (m, 1H); 2,59-2,68 (br m, 1H); 2,74-2,83 (br t, 1H); 3,3-3,37 (br d, 2H); 5,74-5,82 (m, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,41-6,47 (br d, 1H); 6,55-6,58 (m, 2H); 6,69-6,75 (m, 2H); 6,76-6,82 (m, 2H); 7,17-7,25 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,24 Гц, 2H); 9,03 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
10	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(E)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,01 (d, J=6,72 Гц, 3H); 1,27-1,33 (m, 3H); 1,93-2,03 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,15-2,25 (m, 1H); 2,60-2,68 (br m, 1H); 2,74-2,83 (br t, 1H); 3,23 (d, J=5,16 Гц, 2H); 5,94 (s, 1H); 6,26-6,36 (m, 1H); 6,50 (d, J=16,05 Гц, 1H); 6,55 (s, 2H); 6,67-6,83 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,28 (d, J=8,28 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,28 Гц, 2H); 9,02 (s, 1H); 9,51 (s, 1H)
11	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(Z)-3-пиперидин-1-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,32-1,46 (br m, 2H); 1,46-1,59 (m, 4H); 2,10 (s, 3H); 2,26-2,46 (br m, 4H); 3,17 (dd, J ₁ =6,24 Гц, J ₂ =1,76 Гц, 2H); 5,75 (dt, J ₁ =12,21 Гц, J ₂ =6,25 Гц, 1H); 6,46 (d, J=12,04 Гц, 1H); 6,53-6,62 (m, 1H); 6,69-6,75 (m, 2H); 6,78 (d, J=7,68 Гц, 2H); 6,80 (d, J=2,28 Гц, 2H); 7,17-7,26 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,24 Гц, 2H); 8,90-9,20 (br s, 1H); 9,38-9,70 (br s, 1H)
12	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(E)-3-пиперидин-1-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,37-1,47 (br s, 2H); 1,50-1,62 (br s, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,34-2,53 (br m, 4H); 3,05-3,22 (br s, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,28 (dt, J ₁ =15,89 Гц, J ₂ =6,68 Гц, 1H); 6,51 (d, J=16,40 Гц, 1H); 6,54-6,58 (m, 2H); 6,67-6,83 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,28 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,20 Гц, 2H); 9,03 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)
13	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(Z)-3-морфолин-4-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,10 (s, 3H); 2,34-2,44 (br s, 4H); 3,18-3,26 (m, 2H); 3,59 (t, J=4,44 Гц, 4H); 5,76 (dt, J ₁ =12,20 Гц, J ₂ =6,24 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,49 (d, J=12,08 Гц, 1H); 6,53-6,61 (m, 2H); 6,67-6,84 (m, 4H); 7,15-7,27 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,24 Гц, 2H); 9,03 (s, 1H); 9,51 (s, 1H)
14	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,30-2,52 (br s, 8H); 3,21 (d, J=5,24 Гц, 2H); 5,74 (квинтет, J=6,16 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,47 (d, J=12,08 Гц, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,70-6,82 (br m, 4H); 7,20 (t, J=7,96 Гц, 1H); 7,22 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,33 (d, J=8,12 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
15	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(E)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,28-2,52 (br s, 8H); 3,10 (s, 2H); 5,94 (s, 1H); 6,20-6,33 (m, 1H); 6,49 (d, J=15,80 Гц, 1H); 6,55 (s, 2H); 6,66-6,83 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,70 Гц, 1H); 7,27 (d, J=7,75 Гц, 2H); 7,35 (d, J=7,90 Гц, 2H); 9,03 (s, 1H); 9,51 (s, 1H)
16	2-{4-[(Z)-3-((R)-3-Амино-пиперидин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,96-1,08 (br m, 1H); 1,40-1,52 (br m, 1H); 1,58-1,68 (br m, 1H); 1,68-1,78 (br m, 2H); 1,86-1,98 (br m, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,59-2,68 (br m, 1H); 2,68-2,80 (br m, 2H); 3,15-3,20 (m, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =12,20 Гц, J ₂ =6,24 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,47 (d, J=12,12 Гц, 1H); 6,53-6,60 (m, 2H); 6,69-6,74 (m, 2H); 6,77 (d, J=7,72 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,28 Гц, 1H); 7,16-7,24 (m, 3H); 7,32 (d, J=8,24 Гц, 2H); четыре обменоспособных протона
17	2-(4-{(Z)-3-[4-(2-Гидрокси-этил)пиперазин-1-ил]-	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,20-2,50 (br m, 10H); 3,16-3,24 (br s, 2H); 3,51-3,60 (br s, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =11,95 Гц, J ₂ =6,25 Гц, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,47 (d, J=11,90 Гц, 1H); 6,52-6,59 (m, 2H);

	пропенил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	6,68-6,75 (s слитый с d, 2H); 6,77 (d, J=7,60 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,40 Гц, 1H); 7,20 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,22 (d, J=8,15 Гц, 2H); 7,33 (d, J=8,15 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); один обменоспособный протон
18	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-{(Z)-3-[4-(4,4,5,5,5-пентафторпентил)пиперазин-1-ил]пропенил}фенил)-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,68 (квинтет, J=7,00 Гц, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,13-2,32 (m, 3H); 2,32-2,50 (m, 8H); 3,19 (d, J=4,72 Гц, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =12,16 Гц, J ₂ =6,16 Гц, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,47 (d, J=12,08 Гц, 1H); 6,52-6,61 (m, 2H); 6,68-6,75 (m, 2H); 6,77 (d, J=7,64 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,32 Гц, 1H); 7,16-7,26 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,24 Гц, 2H); 9,03 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); один протон сливается в промежутке 2,50-2,60
19	3-[3-(2,2-Диметилпропионилокси)-фенил]-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]-фенил}-2Н-хромен-6-иловый сложный эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,96 (d, J=6,72 Гц, 3H); 1,20-1,34 (br s, 19H); 1,34-1,46 (m, 1H); 1,93-2,04 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,18-2,30 (br m, 1H); 2,90-3,10 (br m, 2H); 3,10-3,22 (br m, 1H); 3,74-3,89 (br s, 2H); 5,75 (dt, J ₁ =12,20 Гц, J ₂ =6,24 Гц, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,57 (d, J=11,92 Гц, 1H); 6,74 (d, J=8,64 Гц, 1H); 6,83 (dd, J ₁ =8,64 Гц, J ₂ =2,68 Гц, 1H); 7,01 (dd, J ₁ =8,12 Гц, J ₂ =1,52 Гц, 1H); 7,06 (d, J=2,64 Гц, 1H); 7,12-7,16 (br m, 1H); 7,16-7,25 (m, 3H); 7,32 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,39 (t, J=7,88 Гц, 1H)
20	(R)-1-((Z)-3-{4-[6-Метокси-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}аллил)-3-метилпирролидина гидрохлорид	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,06 (dd, J ₁ =11,20 Гц, J ₂ =6,65 Гц, 3H); 1,45-1,65 (m, 1H); 2,02-2,12 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,25-2,50 (m, 1H); 2,94-3,20 (m, 2H); 3,47-3,67 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,10 (d, J=5,95 Гц, 2H); 5,82-5,90 (m, 1H); 6,17 (s, 1H); 6,68-6,78 (m, 3H); 6,90-6,97 (m, 4H); 7,24 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,34 (t, J=8,15 Гц, 1H); 7,39 (d, J=7,45 Гц, 2H)
21	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(3-метиламинопроп-1-инил)фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,08 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,66-6,69 (br s, 1H); 6,71-6,77 (m, 2H); 6,80 (d, J=2,30 Гц, 1H); 7,19 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,30-7,36 (m, 4H); 9,04 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); один обменоспособный протон
22	2-[4-(3-Додециламинопроп-1-инил)-фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,90 (t, J=6,64 Гц, 3H); 1,21-1,38 (m, 18H); 1,38-1,50 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,61 (t, J=7,08 Гц, 2H); 3,56 (s, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,54-6,61 (m, 2H); 6,66-6,69 (br s, 1H); 6,70-6,77 (m, 2H); 6,80 (d, J=1,60 Гц, 1H); 7,19 (t, J=7,88 Гц, 1H); 7,29-7,35 (br s, 4H); 9,04 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); один обменоспособный протон
23	2-{4-[3-((E)-3,7-Диметил-окта-2,6-диениламино)-проп-1-инил]-фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,60 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2,00-2,07 (m, 2H); 2,07-2,14 (m, 5H); 3,33 (d, J=6,80 Гц, 2H); 3,40 (s, 2H); 5,08-5,14 (br t, 1H); 5,16-5,23 (br t, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,84, 1H); 7,32-7,38 (m, 4H); 9,06 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); один обменоспособный протон
24	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)проп-1-инил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,02 (d, J=6,50 Гц, 3H); 1,27-1,37 (br m, 1H); 1,94-2,05 (br m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,16-2,27 (br m, 2H); 2,62-2,72 (m, 2H); 2,80-2,91 (br t, 1H); 3,60 (s, 2H); 5,99 (s, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,68 (d, J=1,75 Гц, 1H); 6,72 (dd, J ₁ =8,10 Гц, J ₂ =1,65 Гц, 1H); 6,76 (d, J=7,70 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,00 Гц, 1H); 7,20 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,35 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,35 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,51 (s, 1H)
25	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-(3-	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,35-1,43 (m, 2H); 1,50-1,59 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,43-2,52 (m, 4H); 3,47 (s, 2H); 5,99 (s, 1H); 6,54-6,60 (m,

	пиперидин-1-ил-проп-1-инил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	2Н); 6,66-6,69 (br s, 1H); 6,70-6,78 (m, 2H); 6,80 (d, J=1,64 Гц, 1H); 7,19 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,31 (d, J=8,36 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,40 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
26	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-инил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,08 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,31-2,50 (br s, 3H); 3,50 (s, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,52-6,61 (m, 2H); 6,68 (d, J=1,60 Гц, 1H); 6,72 (dd, J ₁ =8,10 Гц, J ₂ =1,95 Гц, 1H); 6,74 (d, J=7,70 Гц, 1H); 6,80 (d, J=2,10 Гц, 1H); 7,19 (t, J=7,90 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,30 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,25 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); пять протонов сливаются в промежутке 2,50-2,61
27	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-1-инил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,08 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,37-2,53 (br m, 7H); 2,58-2,61 (br m, 5H); 5,97 (s, 1H); 6,54-6,59 (m, 2H); 6,66-6,68 (br m, 1H); 6,70-6,77 (m, 2H); 6,78-6,82 (br m, 1H); 7,19 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,30 (s, 4H); 9,06 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
28	3-(3-Метоксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,04 (d, J=6,72 Гц, 3H); 1,41-1,56 (br m, 1H); 2,01-2,10 (br m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,23-2,39 (br m, 1H); 2,90-3,33 (br m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,82-4,02 (br s, 2H); 5,82 (q, J=5,36 Гц, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,58 (d, J=2,52 Гц, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,62-6,68 (br d, 1H); 6,82 (d, J=2,28 Гц, 1H); 6,88-6,96 (m, 3H); 7,23 (d, J=8,24 Гц, 2H); 7,33 (t, J=7,88 Гц, 1H); 7,37 (d, J=8,20 Гц, 2H); 9,07 (s, 1H)
29	3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((Z)-3-пирролидин-1-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,71-1,84 (br s, 4H); 2,10 (s, 3H); 2,63-2,81 (br s, 4H); 3,50-3,65 (br s, 2H); 5,82 (dt, J ₁ =10,12 Гц, J ₂ =6,28 Гц, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,48-6,62 (d слитый в m, 3H); 6,68-6,86 (m, 4H); 7,17-7,28 (d слитый в t, 3H); 7,34 (d, J=8,16 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,53 (s, 1H)
30	3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((E)-3-пирролидин-1-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,71-1,84 (br s, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,60-2,74 (br s, 4H); 3,28-3,50 (br d, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,33 (dt, J ₁ =13,28 Гц, J ₂ =6,59 Гц, 1H); 6,52-6,61 (m, 3H); 6,67-6,74 (m, 2H); 6,76 (d, J=7,72 Гц, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,19 (t, J=7,83 Гц, 1H); 7,29 (d, J=8,23 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,23 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,53 (s, 1H)
31	2-{4-[(Z)-3-(3-Бутиламинопирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₅ -Пиридин, 400 МГц); 0,79 (t, J=7,32 Гц, 3H); 1,22-1,31 (m, 2H); 1,36-1,44 (m, 2H); 1,47-1,61 (br m, 1H); 1,90-2,01 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 2,33-2,42 (m, 2H); 2,42-2,58 (m, 3H); 2,63-2,70 (m, 1H); 3,18-3,34 (m, 3H); 5,84 (dt, J ₁ =12,39 Гц, J ₂ =5,99 Гц, 1H); 6,29 (s, 1H); 6,38 (d, J=12,01 Гц, 1H); 6,86-6,96 (m, 3H); 7,04 (dd, J ₁ =7,88 Гц, J ₂ =1,93 Гц, 1H); 7,18-7,30 (m, 5H); 7,60 (d, J=8,14 Гц, 2H); 10,99-11,45 (br s, 1H); 11,45-11,90 (br s, 1H); один обменоспособный протон
32	2-{4-[(E)-3-(3-Бутиламинопирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₅ -Пиридин, 400 МГц); 0,74-0,81 (m, 3H); 1,21-1,32 (m, 2H); 1,36-1,46 (m, 2H); 1,53-1,64 (br m, 1H); 1,96-2,08 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 2,37-2,62 (br m, 5H); 2,70-2,77 (m, 1H); 3,08-3,16 (m, 2H); 3,21-3,32 (br m, 1H); 4,80-5,10 (br s, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,25-6,48 (m, 1H); 6,48 (d, J=15,93 Гц, 1H); 6,88-6,97 (m, 2H); 7,02-7,39 (m, 7H); 7,52-7,56 (m, 2H); 10,97-11,18 (br s, 1H); 11,55-11,80 (br s, 1H)
33	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-[4-((E)-3-тиоморфолин-4-илпропенил]фенил]-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,60-2,71 (m, 8H); 3,11 (d, J=6,40 Гц, 2H); 5,94 (s, 1H); 6,26 (dt, J ₁ =16,56 Гц, J ₂ =6,48 Гц, 1H); 6,48 (d, J=15,96 Гц, 1H); 6,55 (s, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,27 (d, J=8,24 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,24 Гц, 2H); 9,04 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)
34	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперидин-1-	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 0,92 (d, J=6,55 Гц, 3H); 1,20-1,31 (br m, 2H); 1,37-1,50 (br s, 1H); 1,63-1,72 (br d, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,25-2,36 (br t, 2H); 3,05 (d, J=11,35 Гц, 2H);

	ил)пропенил]фенил}- 2Н-хромен-6-ол	3,52 (d, J=5,55 Гц, 2H); 5,80 (dt, J ₁ =11,90 Гц, J ₂ =6,40 Гц, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,54-6,62 (m, 3H); 6,68-6,75 (m, 2H); 6,77-6,83 (m, 2H); 7,16-7,25 (m, 3H); 7,34 (d, J=8,10 Гц, 2H); два обменоспособных протона
35	3-(3-Гидроксифенил)- 4-метил-2-[4-((E)-3- нониламинопиперидин-1- ил)-пропенил]фенил}-2Н-хромен-6- ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,90 (t, J=6,96 Гц, 3H); 1,25-1,37 (br s, 12H); 1,48-1,57 (br m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,72 (t, J=7,56 Гц, 2H); 3,52 (d, J= 6,44 Гц, 2H); 5,96 (s, 1H); 6,28 (dt, J ₁ =15,88 Гц, J ₂ =6,56 Гц, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,62 (d, J=15,84 Гц, 1H); 6,68-6,85 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,31 (d, J=8,28 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,32 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); один обменоспособный протон
36	3-(3-Гидроксифенил)- 4-метил-2-{4-[(E)-3-(4- метилпиперидин-1- ил)-пропенил]фенил}- 2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,94 (d, J=6,50 Гц, 3H); 1,31-1,40 (br m, 2H); 1,52-1,64 (br s, 1H); 1,73-1,82 (br d, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,73 (t, J=11,90 Гц, 2H); 3,28 (d, J=12,25 Гц, 2H); 3,68 (d, J=7,10 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,32 (dt, J ₁ =15,80 Гц, J ₂ =7,25 Гц, 1H); 6,54-6,58 (m, 2H); 6,68-6,74 (m, 3H); 6,77 (d, J=7,70 Гц, 1H); 6,79-6,82 (br t, 1H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,25 Гц, 2H); 7,41 (d, J=8,30 Гц, 2H); два обменоспособных протона
37	3-(3-Гидроксифенил)- 4-метил-2-[4-((Z)-3- нониламинопиперидин-1- ил)-пропенил]фенил}-2Н-хромен-6- ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,91 (t, J=6,60 Гц, 3H); 1,23-1,36 (br s, 12H); 1,50-1,62 (br m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,88 (t, J=7,48 Гц, 2H); 3,83 (d, J=5,04 Гц, 2H); 5,76 (dt, J ₁ =12,36 Гц, J ₂ =6,36 Гц, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,68 (d, J=12,40 Гц, 1H); 6,71-6,83 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,72 Гц, 1H); 7,24 (d, J =8,24 Гц, 2H); 7,37 (d, J =8,28 Гц, 2H); 9,07 (s, 1H); 9,56 (s, 1H); один обменоспособный протон
38	2-{4-[(Z)-3-(9- Фторнонил- амино)пропенил]фенил}-3-(3- гидроксифенил)-4- метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,26-1,42 (m, 10H); 1,50-1,59 (m, 2H); 1,62-1,73 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,82 (t, J=7,55 Гц, 2H); 3,73-3,80 (m, 2H); 4,48 (dt, J ₁ =47,56 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,76 (dt, J ₁ =11,90 Гц, J ₂ =6,25 Гц, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,53-6,67 (m, 3H); 6,70-6,82 (m, 4H); 7,20 (t, J =7,90 Гц, 1H); 7,24 (d, J =8,30 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,20 Гц, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); один обменоспособный протон
39	2-{4-[(E)-3-(9- Фторнониламино)проп енил]фенил}-3-(3- гидроксифенил)-4- метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 1,26-1,40 (m, 10H); 1,54-1,61 (m, 2H); 1,61-1,72 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,83 (t, J=7,75 Гц, 2H); 3,64 (d, J=6,75 Гц, 2H); 4,47 (dt, J ₁ =47,56 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,27 (dt, J ₁ =15,90 Гц, J ₂ =6,70 Гц, 1H); 6,53-6,59 (br s, 2H); 6,67-6,83 (m, 5H); 7,19 (t, J =7,85 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,30 Гц, 2H); 7,38 (d, J=8,45 Гц, 2H); 9,07 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); один обменоспособный протон
40	3-(3-Гидроксифенил)- 4-метил-2-[4-((Z)-3- пирролидин-1-илбут- 1-енил)фенил]-2Н- хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,33-1,41 (m, 3H); 1,74-1,86 (br m, 4H); 2,10 (s, 3H); 2,80-2,98 (m, 4H); 3,88-3,98 (m, 1H); 5,74 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,53-6,62 (m, 3H); 6,70-6,75 (m, 2H); 6,77-6,83 (m, 2H); 7,16-7,26 (m, 3H); 7,33-7,41 (m, 2H); два обменоспособных протона
41	2-{4-[(E)-3-(10- Фтордециламино)проп енил]фенил}-3-(3- гидроксифенил)-4- метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,30 (s, 12H); 1,53-1,60 (br m, 2H); 1,61-1,72 (br m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,80 (t, J=7,65 Гц, 2H); 3,61 (d, J=6,70 Гц, 2H); 4,46 (t, J=47,56 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,27 (dt, J ₁ =15,90 Гц, J ₂ =6,90 Гц, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,65-6,79 (m, 4H); 6,81 (s, 1H); 7,19 (t, J=7,85 Гц, 2H); 7,32 (d, J=8,35 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,35 Гц, 2H); два обменоспособных протона
42	2-{4-[3-(9- Фторнониламино)проп -1-инил]фенил}-3-(3- гидроксифенил)-4- метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота); 1,24-1,41 (br m, 10H); 1,52-1,72 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 2,93 (t, J =7,75 Гц, 2H); 4,04 (s, 2H); 4,45 (dt, J ₁ =47,56 Гц, J ₂ =6,15 Гц, 2H); 6,01 (s, 1H); 6,54-6,61 (m, 3H); 6,68-6,75 (m, 2H); 6,77-6,83 (m, 2H); 7,16-7,26 (m, 3H); 7,33-7,41 (m, 2H); два обменоспособных протона

	гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол.	2H); 6,66-6,83 (m, 4H); 7,19 (t, J =7,85 Гц, 1H); 7,36 (d, J=8,35 Гц, 2H); 7,40 (d, J=8,40 Гц, 2H); три обменоспособных протона
43	2-{4-[(Z)-3-(10-Фтордециламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,30 (s, 12H); 1,53-1,60 (br m, 2H); 1,61-1,72 (br m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,80 (t, J=7,65 Гц, 2H); 3,61 (d, J=6,70 Гц, 2H); 4,46 (t, J=47,56 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,27 (dt, J ₁ =15,90 Гц, J ₂ =6,90 Гц, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,65-6,79 (m, 4H); 6,81 (s, 1H); 7,19 (t, J=7,85 Гц, 2H); 7,32 (d, J=8,35 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,35 Гц, 2H); два обменоспособных протона
44	2-{4-[(E)-3-(9,9-Дифторнониламинопропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,24-1,47 (br m, 10H); 1,51-1,63 (m, 2H); 1,73-1,92 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,80 (t, J=7,60 Гц, 2H); 3,61 (d, J=6,56 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,09 (tt, J ₁ =56,90 Гц, J ₂ =4,44 Гц, 1H); 6,27 (dt, J ₁ =15,89 Гц, J ₂ =6,76 Гц, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,64-6,84 (m, 5H); 7,19 (t, J =7,80 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,36 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,36 Гц, 2H); три обменоспособных протона
45	2-(4-{(E)-3-[(9-Фторнониламину)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,26-1,41 (br m, 10H); 1,45-1,56 (br m, 2H); 1,58-1,73 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,46-2,53 (m, 2H); 3,29 (d, J=6,40 Гц, 2H); 4,46 (dt, J ₁ =47,54 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 5,96 (s, 1H); 6,29 (dt, J ₁ =15,85 Гц, J ₂ =6,80 Гц, 1H); 6,53-6,59 (m, 3H); 6,68-6,83 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,29 (d, J=8,28 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,32 Гц, 2H); два обменоспособных протона
46	2-{4-[(Z)-3-(9,9-Дифторнониламинопропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,18-1,42 (br m, 10H); 1,44-1,55 (m, 2H); 1,69-1,87 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,81 (t, J=7,84 Гц, 2H); 3,76 (d, J =4,76 Гц, 2H); 5,70 (dt, J ₁ =11,84 Гц, J ₂ =6,40 Гц, 1H); 5,95 (s, 1H); 6,04 (tt, J ₁ =56,94 Гц, J ₂ =4,48 Гц, 1H); 6,48-6,55 (m, 2H); 6,58-6,78 (m, 5H); 7,12-7,21 (m, 3H); 7,3 (d, J=8,24 Гц, 2H); три обменоспособных протона
47	2-{4-[(E)-3-(9-Фторнониламинопропенил]фенил}-3-(3-метоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,24-1,42 (br m, 10H); 1,53-1,75 (m, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,83 (t, J=7,88 Гц, 2H); 3,65 (d, J=7,36 Гц, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,41 (dt, J ₁ =47,54 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 6,01 (s, 1H); 6,20 (dt, J ₁ =15,93 Гц, J ₂ =6,96 Гц, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,68 (d, J=15,93 Гц, 1H); 6,80-6,85 (m, 1H); 6,87-6,94 (m, 3H); 7,28-7,42 (m, 5H); два обменоспособных протона
48	2-(4-{(Z)-3-[(9-Фторнонил)метиламино]пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,25-1,40 (br m, 10H); 1,40-1,48 (br m, 2H); 1,61-1,73 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,38-2,45 (m, 2H); 3,33 (d, J=4,98 Гц, 2H); 4,47 (dt, J ₁ =47,56 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 5,75 (dt, J ₁ =11,95 Гц, J ₂ =6,15 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,51 (d, J=11,98 Гц, 1H); 6,54-6,59 (m, 2H); 6,70-6,82 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,78 Гц, 1H); 7,22 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,33 (d, J =8,22 Гц, 2H); два обменоспособных протона
49	2-{4-[(E)-3-(8-Фтороксиламинопропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,26-1,43 (m, 8H); 1,54-1,75 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,88 (t, J=7,60 Гц, 2H); 3,70 (d, J =6,76 Гц, 2H); 4,46 (dt, J ₁ =47,54 Гц, J ₂ =6,08 Гц, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,26 (dt, J ₁ =15,93 Гц, J ₂ =6,88 Гц, 1H); 6,54-6,59 (br s, 2H); 6,68-6,84 (m, 5H); 7,19 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,38 (d, J=8,48 Гц, 2H); три обменоспособных протона
50	2-{4-[(Z)-3-(8-Фтороксиламинопропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,23-1,42 (m, 8H); 1,48-1,58 (m, 2H); 1,60-1,73 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,84 (t, J=7,60 Гц, 2H); 3,80 (dd, J ₁ =6,50 Гц, J ₂ =1,75 Гц, 2H); 4,47 (dt, J ₁ =47,51 Гц, J ₂ =6,15 Гц, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =11,85 Гц, J ₂ =6,35 Гц, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,54-6,61 (m, 2H); 6,65 (d, J=12,00 Гц, 1H); 6,69-6,75 (m,

		2H); 6,78 (d, J=7,65 Гц, 1H); 6,81 (d, J=2,40 Гц, 1H); 7,20 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,23 (d, J=8,25 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,20 Гц, 2H); три обменоспособных протона
51	2-{4-[3-(8-Фтороксиламино)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,28-1,40 (br m, 8H); 1,40-1,50 (br m, 2H); 1,58-1,75 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,60-2,69 (br m, 2H); 3,54-3,63 (br m, 2H); 4,40 (dt, J ₁ =47,58 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 5,93 (s, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,66-6,82 (m, 4H); 7,14 (t, J=7,88 Гц, 1H); 7,31-7,37 (m, 4H); три обменоспособных протона
52	2-{4-[3-(10-Фтордециламино)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,27-1,42 (br m, 12H); 1,46-1,55 (m, 2H); 1,61-1,73 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,75 (t, J=7,25 Гц, 2H); 3,78 (s, 2H); 4,46 (dt, J ₁ =47,36 Гц, J ₂ =6,25 Гц, 2H); 6,00 (s, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,95 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,35 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,50 Гц, 2H); три обменоспособных протона
53	2-(4-{3-[(9-Фторнонил)метиламин о]проп-1-инил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,31 (s, 10H); 1,40-1,49 (br m, 2H); 1,60-1,71 (br m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,43 (t, J=7,50 Гц, 2H); 3,56 (s, 3H); 4,45 (dt, J ₁ =47,71 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,68 (t, J=1,80 Гц, 1H); 6,72-6,78 (m, 2H); 6,80 (d, J=1,60 Гц, 2H); 7,20 (t, J=7,75 Гц, 1H); 7,34 (q, J=8,32 Гц, 2H); два обменоспособных протона
54	2-{4-[3-(9,9-Дифторнониламино)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,25-1,44 (m, 10H); 1,46-1,56 (m, 2H); 1,76-1,90 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,74 (t, J=7,55 Гц, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,00 (s, 1H); 6,08 (tt, J ₁ =56,86 Гц, J ₂ =4,55 Гц, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 6,66-6,78 (m, 3H); 6,81 (d, J=2,30 Гц, 1H); 7,20 (t, J=7,90 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,55 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,50 Гц, 2H); три обменоспособных протона
55	2-{4-[(Z)-3-((R)-3-Форметилпирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,41-1,52 (m, 1H); 1,85-1,96 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,60-2,79 (m, 4H); 3,43-3,50 (m, 2H); 4,24-4,34 (m, 1H); 4,36-4,46 (m, 1H); 5,79 (dt, J ₁ =11,88 Гц, J ₂ =6,32 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,48 (d, J=12,00 Гц, 1H); 6,53-6,60 (m, 2H); 6,70-6,83 (m, 4H); 7,17-7,25 (m, 3H); 7,34 (d, J=8,20 Гц, 2H); один протон сливается в промежутке 2,45-2,55; два обменоспособных протона
56	2-{4-[3-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,23-2,37 (m, 2H); 2,84 (t, J=7,00 Гц, 2H); 3,02 (t, J=13,36 Гц, 2H); 3,69 (s, 2H); 5,99 (s, 1H); 6,53-6,60 (br s, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,38 (d, J=8,36 Гц, 2H); два обменоспособных протона
57	2-{4-[(Z)-3-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,19-2,32 (m, 2H); 2,73 (t, J=6,92 Гц, 2H); 2,91 (t, J=13,32 Гц, 2H); 3,37 (d, J=4,72 Гц, 2H); 5,76 (dt, J ₁ =11,96 Гц, J ₂ =6,40 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,47 (d, J=12,00 Гц, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,69-6,83 (m, 4H); 7,18 (d, J=7,96 Гц, 1H); 7,21 (d, J=8,24 Гц, 2H); 7,33 (d, J=8,20 Гц, 2H); два обменоспособных протона
58	2-{4-[(E)-3-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,20-2,34 (m, 2H); 2,74 (t, J=7,00 Гц, 2H); 2,92 (t, J=13,28 Гц, 2H); 3,24 (d, J=7,00 Гц, 2H); 5,94 (s, 1H); 6,30 (dt, J ₁ =15,93 Гц, J ₂ =6,48 Гц, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,55 (s, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,19 (t, J=7,88 Гц, 1H); 7,28 (d, J=8,24 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,28 Гц, 2H); два обменоспособных протона
59	2-{4-[(E)-3-((R)-3-Форметилпирролидин	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,48-1,57 (m, 1H); 1,94-2,00 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,48-2,52 (m, 3H); 2,71-2,88 (m,

	н-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	2H); 3,40 (d, J=6,50 Гц, 2H); 4,30-4,45 (m, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,32 (dt, J ₁ =15,80 Гц, J ₂ =6,80 Гц, 1H); 6,53-6,61 (m, 3H); 6,68-6,83 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,29 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,20 Гц, 2H); два обменоспособных протона
60	2-{4-[(E)-3-((R)-3-Гидроксиметилпиррол идин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,55-1,67 (m, 1H); 1,94-2,02 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,32-2,46 (m, 1H); 2,71-2,82 (m, 1H); 2,95-3,04 (m, 2H); 3,04-3,13 (m, 1H); 3,32-3,45 (m, 2H); 3,63 (d, J=6,80 Гц, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,31 (dt, J ₁ =15,89 Гц, J ₂ =6,84 Гц, 1H); 6,53-6,59 (br s, 2H); 6,65-6,83 (m, 5H); 7,20 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,39 (d, J=8,24 Гц, 2H); три обменоспособных протона
61	2-(4-{3-[4-(4-Фторбутокс)бутиламино]проп-1-инил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,53-1,62 (br m, 6H); 1,62-1,76 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,80-2,88 (br s, 2H); 3,37-3,45 (m, 4H); 3,84-3,92 (br s, 2H); 4,46 (dt, J ₁ =47,48 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 6,01 (s, 1H); 6,54-6,61 (m, 2H); 6,67-6,71 (m, 1H); 6,71-6,78 (m, 2H); 6,80 (d, J=1,97 Гц, 1H); 7,20 (t, J=7,86 Гц, 1H); 7,35 (d, J=8,41 Гц, 2H); 7,38 (d, J=8,31 Гц, 2H); три обменоспособных протона
62	2-{4-{(Z)-3-[4-(4-Фторбутокс)бутиламино]пропенил}фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,50-1,80 (br m, 8H); 2,10 (s, 3H); 2,93 (t, J=7,20 Гц, 2H); 3,34-3,45 (m, 4H); 3,84-3,90 (br m, 2H); 4,49 (dt, J ₁ =47,46 Гц, J ₂ =6,04 Гц, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =11,84 Гц, J ₂ =6,32 Гц, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,53-6,61 (m, 2H); 6,66-6,77 (m, 3H); 6,78-6,84 (m, 2H); 7,20 (t, J=8,44 Гц, 1H); 7,24 (d, J=8,24 Гц, 2H); 7,37 (d, J=8,24 Гц, 2H); три обменоспособных протона
63	2-{4-{(E)-3-[4-(4-Фторбутокс)бутиламино]пропенил}фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,52-1,78 (m, 8H); 2,09 (s, 3H); 2,94 (t, J=7,55 Гц, 2H); 3,33-3,47 (m, 4H); 3,73 (d, J=6,75 Гц, 2H); 4,47 (dt, J ₁ =47,46 Гц, J ₂ =6,10 Гц, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,25 (dt, J ₁ =15,90 Гц, J ₂ =7,00 Гц, 1H); 6,53-6,59 (m, 2H); 6,68-6,84 (m, 5H); 7,19 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,34 (d, J=8,30 Гц, 2H); 7,39 (d, J=8,30 Гц, 2H); три обменоспособных протона
64	2-{4-[3-((R)-3-Фторметилпирролидин-1-ил)-проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(CDCl ₃ +CD ₃ OD, 400 МГц); 1,41-1,52 (m, 1H); 1,86-1,94 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,60-2,80 (m, 5H); 3,65 (s, 2H); 4,26-4,32 (m, 1H); 4,39-4,45 (m, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,54-6,61 (m, 2H); 6,67-6,82 (m, 4H); 7,20 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,48 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,44 Гц, 2H); два обменоспособных протона
65	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(E)-3-(3-трифторметилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(CDCl ₃ +CD ₃ OD, 400 МГц); 1,83-1,93 (m, 1H); 1,95-2,01 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 2,40-2,50 (m, 2H); 2,80-2,92 (m, 2H); 3,12-3,24 (m, 2H); 3,35 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,15 (dt, J ₁ =15,80 Гц, J ₂ =6,75 Гц, 1H); 6,41 (d, J=15,85 Гц, 1H); 6,50-6,58 (m, 2H); 6,61 (s, 1H); 6,66 (t, J=8,10 Гц, 2H); 6,76 (s, 1H); 7,10 (t, J=7,85 Гц, 1H); 7,16 (d, J=8,00 Гц, 2H); 7,20 (d, J=8,00 Гц, 2H); два обменоспособных протона
66	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(3-трифторметилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(CDCl ₃ +CD ₃ OD, 400 МГц); 1,82-1,90 (m, 1H); 1,95-2,03 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,38-2,48 (m, 2H); 2,67-2,75 (m, 1H); 2,78-2,90 (m, 2H); 3,28-3,40 (m, 2H); 5,68 (dt, J ₁ =11,85 Гц, J ₂ =6,34 Гц, 1H); 5,82 (s, 1H); 6,41 (d, J=11,84 Гц, 1H); 6,52-6,62 (m, 3H); 6,65-6,69 (m, 2H); 6,77 (d, J=2,72 Гц, 1H); 7,02 (d, J=8,09 Гц, 2H); 7,11 (t, J=7,98 Гц, 1H); 7,23 (d, J=8,12 Гц, 2H); два обменоспособных протона
67	2-{4-[(Z)-3-(3,3-Бис-фторметилпирролидин	(CDCl ₃ +CD ₃ OD, 400 МГц); 1,55-1,64 (br t, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,40 (s, 2H); 2,53-2,62 (br t, 2H); 3,25-3,32 (m, 2H); 4,18-4,28 (m,

	-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	2Н); 4,31-4,42 (m, 2Н); 5,68 (dt, $J_1=11,88$ Гц, $J_2=6,48$ Гц, 1Н); 5,83 (s, 1Н); 6,40 (d, $J=11,72$ Гц, 1Н); 6,53-6,64 (m, 3Н); 6,65-6,70 (m, 2Н); 6,77 (d, $J=2,68$ Гц, 1Н); 7,03 (d, $J=8,12$ Гц, 2Н); 7,12 (t, $J=7,84$ Гц, 1Н); 7,23 (d, $J=8,20$ Гц, 2Н); два обменоспособных протона
68	3-(6-(2,2-Диметилпропионилокси)-2-{4-[(Е)-3-(10-фтордециламино)пропенил]фенил}-4-метил-2Н-хромен-3-ил)фениловый сложный эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты.	(d_6 -DMSO, 400 МГц); 1,25-1,42 (m, 30Н); 1,53-1,74 (br m, 4Н); 2,13 (s, 3Н); 2,86 (t, $J=7,08$ Гц, 2Н); 3,67 (d, $J=6,88$ Гц, 2Н); 4,43 (dt, $J_1=47,54$ Гц, $J_2=6,12$ Гц, 2Н); 6,22-6,31 (m, 2Н); 6,73 (d, $J=16,05$ Гц, 1Н); 6,80 (d, $J=8,64$ Гц, 1Н); 6,90 (dd, $J_1=8,64$ Гц, $J_2=2,68$ Гц, 1Н); 7,06-7,28 (m, 4Н); 7,37 (d, $J=8,28$ Гц, 2Н); 7,41 (d, $J=8,40$ Гц, 2Н); 7,46 (t, $J=7,96$ Гц, 1Н); один обменоспособный протон
69	2-(4-{3-[(10,10-Дифтордецил)метиламино]проп-1-инил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,26-1,34 (br s, 10Н); 1,34-1,50 (m, 4Н); 1,74-1,92 (m, 2Н); 2,08 (s, 3Н); 2,31 (s, 3Н); 2,46 (t, $J=7,28$ Гц, 2Н); 3,60 (s, 2Н); 5,98 (s, 1Н); 6,08 (tt, $J_1=56,94$ Гц, $J_2=4,52$ Гц, 1Н); 6,54-6,60 (br s, 2Н); 6,67-6,83 (m, 4Н); 7,20 (t, $J=7,88$ Гц, 1Н); 7,32 (d, $J=8,48$ Гц, 2Н); 7,36 (d, $J=8,40$ Гц, 2Н); два обменоспособных протона
70	2-(4-{(Е)-3-[(9,9-Дифторнонил)метиламино]пропенил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,22-1,47 (m, 10Н); 1,52-1,63 (m, 2Н); 1,73-1,90 (br m, 2Н); 2,09 (s, 3Н); 2,79 (t, $J=7,24$ Гц, 2Н); 3,60 (d, $J=7,44$ Гц, 2Н); 5,97 (s, 1Н); 6,08 (tt, $J_1=56,94$ Гц, $J_2=4,44$ Гц, 1Н); 6,31 (dt, $J_1=15,85$ Гц, $J_2=7,04$ Гц, 1Н); 6,56 (s, 2Н); 6,65-6,83 (m, 5Н); 7,19 (t, $J=7,72$ Гц, 1Н); 7,32 (d, $J=8,28$ Гц, 2Н); 7,41 (d, $J=8,28$ Гц, 2Н); три протона сливаются в промежутке 2,50-2,70, два обменоспособных протона
71	2-(4-{(Z)-3-[(9,9-Дифторнонил)метиламино]пропенил}фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,20-1,45 (m, 10Н); 1,45-1,56 (m, 2Н); 1,75-1,90 (br m, 2Н); 2,09 (s, 3Н); 2,47 (s, 3Н); 2,70 (t, $J=7,72$ Гц, 2Н); 3,66 (d, $J=5,72$ Гц, 2Н); 5,78 (dt, $J_1=11,92$ Гц, $J_2=6,12$ Гц, 1Н); 6,00 (s, 1Н); 6,08 (tt, $J_1=56,94$ Гц, $J_2=4,36$ Гц, 1Н); 6,54-6,60 (m, 2Н); 6,64 (d, $J=11,84$ Гц, 1Н); 6,70-6,83 (m, 4Н); 7,18 (d, $J=7,72$ Гц, 1Н); 7,22 (d, $J=8,04$ Гц, 2Н); 7,35 (d, $J=8,12$ Гц, 2Н); два обменоспособных протона
72	2-{4-[(Z)-3-((R)-3-Гидроксиметилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,58-1,69 (m, 1Н); 1,95-2,05 (m, 1Н); 2,10 (s, 3Н); 2,38-2,47 (m, 1Н); 2,84-2,92 (m, 1Н); 3,07-3,16 (br t, 2Н); 3,32-3,46 (m, 2Н); 3,88-3,97 (m, 2Н); 5,80 (dt, $J_1=11,68$ Гц, $J_2=6,60$ Гц, 1Н); 6,01 (s, 1Н); 6,54-6,61 (m, 2Н); 6,64 (d, $J=12,24$ Гц, 1Н); 6,70-6,77 (m, 2Н); 6,77-6,83 (m, 2Н); 7,17-7,27 (m, 3Н); 7,36 (d, $J=8,16$ Гц, 2Н); один протон сливается в промежутке 3,16-3,25; три обменоспособных протона
73	3-(6-Ацетокси-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-2Н-хромен-3-ил)фениловый сложный эфир уксусной кислоты	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,03 (d, $J=6,60$ Гц, 3Н); 1,27-1,32 (br s, 1Н); 1,42-1,53 (m, 1Н); 2,13 (s, 3Н); 2,30 (s, 3Н); 2,31 (s, 3Н); 2,63-2,69 (m, 1Н); 3,15-3,21 (m, 2Н); 3,75-4,10 (m, 2Н); 5,79 (dt, $J_1=12,00$ Гц, $J_2=5,92$ Гц, 1Н); 6,28 (s, 1Н); 6,60-6,70 (m, 1Н); 6,81 (d, $J=8,56$ Гц, 1Н); 6,92-6,96 (m, 1Н); 7,10-7,15 (m, 1Н); 7,18-7,21 (m, 1Н); 7,21-7,28 (m, 3Н); 7,29-7,34 (m, 1Н); 7,38-7,50 (m, 3Н); два протона сливаются в промежутке 2,50-2,60
74	3-(6-Ацетокси-2-{4-[(Е)-3-(9-фторнонил	(d_6 -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,23-1,37 (m, 10Н); 1,54-1,74 (m, 4Н); 2,12 (s, 3Н); 2,30 (s, 3Н); 2,31 (s, 3Н); 2,91 (t,

	амино)пропенил]фенил}-4-метил-2Н-хромен-3-ил)фениловый сложный эфир уксусной кислоты	J=7,72 Гц, 2H); 3,72 (d, J=6,80 Гц, 2H); 4,47 (dt, J ₁ =47,54 Гц, J ₂ =6,08 Гц, 2H); 6,20-6,30 (m, 2H); 6,76 (d, J=16,01 Гц, 1H); 6,80 (d, J=8,60 Гц, 1H); 6,93 (dd, J ₁ =8,64 Гц, J ₂ =2,64 Гц, 1H); 7,11 (dd, J ₁ =7,76 Гц, J ₂ =1,56 Гц, 1H); 7,17-7,21 (br m, 2H); 7,28 (d, J=7,88 Гц, 1H); 7,37 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,41 (d, J=8,40 Гц, 2H); 7,45 (t, J=7,88 Гц, 1H); один обменоспособный протон
75	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол Изомер В	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,96 (d, J=6,60 Гц, 3H); 1,25-1,37 (br s, 1H); 1,89-2,00 (br s, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,13-2,34 (br s, 2H); 2,60-2,85 (br d, 2H); 2,85-3,02 (br s, 1H); 3,45-3,65 (br s, 2H); 5,73 (dt, J ₁ =12,25 Гц, J ₂ =6,30 Гц, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,40-6,55 (m, 3H); 6,63-6,70 (s слитый с d, 2H); 6,72 (d, J=7,70 Гц, 1H); 6,75 (d, J=2,35 Гц, 1H); 7,13 (t, J=7,80 Гц, 1H); 7,16 (d, J=8,30 Гц, 2H); 7,29 (d, J=8,15 Гц, 2H); 8,98 (s, 1H); 9,47 (s, 1H)
76	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол Изомер А	(d ₆ -DMSO, 400 МГц); 0,98 (d, J=6,70 Гц, 3H); 1,35-1,47 (br s, 1H); 1,93-2,01 (br s, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,20-2,30 (br s, 1H); 2,45-2,55 (br s, 1H); 2,80-3,10 (br s, 2H); 3,10-3,25 (br s, 1H); 3,71-3,91 (br s, 2H); 5,77 (dt, J ₁ =12,20 Гц, J ₂ =6,25 Гц, 1H); 5,95 (s, 1H); 6,49-6,60 (m, 3H); 6,65-6,69 (s слитый с d, 2H); 6,73 (d, J=7,70 Гц, 1H); 6,75 (d, J=2,40 Гц, 1H); 7,15 (t, J=7,65 Гц, 1H); 7,18 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,30 (d, J=8,20 Гц, 2H); 9,00 (s, 1H); 9,49 (s, 1H)
77	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол Изомер В	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,46-2,54 (br m, 4H); 2,65-2,78 (br m, 4H); 3,24-3,29 (br d, 2H); 5,73 (dt, J ₁ =11,94 Гц, J ₂ =6,26 Гц, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,49 (d, J=11,99 Гц, 1H); 6,52-6,60 (m, 2H); 6,66-6,83 (m, 4H); 7,15-7,24 (m, 3H); 7,33 (d, J=8,17 Гц, 2H); два обменоспособных протона
78	3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол Изомер А	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 2,74-2,88 (br m, 4H); 3,24-3,32 (m, 2H); 5,73 (dt, J ₁ =12,08 Гц, J ₂ =5,96 Гц, 1H); 6,04 (s, 1H); 6,50 (d, J=11,84 Гц, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,70-6,83 (m, 2H); 7,11-7,26 (m, 5H); 7,30-7,37 (m, 2H); четыре протона сливаются в промежутке 2,46-2,54; два обменоспособных протона
79	2-{4-[(E)-3-(9-Фторониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол Изомер В	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,31 (s, 10H); 1,56-1,65 (br m, 3H); 1,66-1,73 (br m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,88 (t, J=7,56 Гц, 2H); 3,70 (d, J=6,80 Гц, 2H); 4,46 (t, J ₁ =47,53 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,26 (dt, J ₁ =15,92 Гц, J ₂ =6,96 Гц, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,67-6,83 (m, 5H); 7,19 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,39 (d, J=8,40 Гц, 2H); три обменоспособных протона
80	2-{4-[(E)-3-(9-Фторониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол Изомер А	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,31 (s, 10H); 1,56-1,65 (br m, 3H); 1,66-1,73 (br m, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,88 (t, J=7,56 Гц, 2H); 3,70 (d, J=6,80 Гц, 2H); 4,46 (t, J ₁ =47,53 Гц, J ₂ =6,12 Гц, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,26 (dt, J ₁ =15,92 Гц, J ₂ =6,96 Гц, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,67-6,83 (m, 5H); 7,19 (t, J=7,84 Гц, 1H); 7,33 (d, J=8,32 Гц, 2H); 7,39 (d, J=8,40 Гц, 2H); три обменоспособных протона
81	3-(3-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,02 (d, J=6,68 Гц, 3H); 1,38-1,49 (m, 1H); 1,98-2,09 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,23-2,34 (m, 1H); 2,41-2,51 (m, 1H); 2,89-3,04 (m, 2H); 3,09-3,17 (m, 1H); 3,51-3,59 (m, 2H); 5,77-5,84 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,51-6,67 (m, 6H); 6,82 (s, 1H); 7,23 (d, J=8,20 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,16 Гц, 2H); два обменоспособных протона
82	3-(3-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,10 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,20-3,26 (br m, 2H); 5,74 (dt, J ₁ =11,96 Гц, J ₂ =6,16 Гц, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,44-6,66 (m, 6H); 6,79-6,84 (m, 1H); 7,22 (d, J=8,20

	метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	Гц, 2H); 7,33 (d, J=8,20 Гц, 2H); восемь протонов сливаются в промежутке 2,40-2,70, два обменоспособных протона
83	3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,99 (s, 3H); 2,19-2,23 (m, 5H); 2,30-2,60 (br m, 6H); 3,17 (d, J=6,56 Гц, 2H); 5,64 (dt, J ₁ =11,88 Гц, J ₂ =6,44 Гц, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,44-6,53 (m, 3H); 6,68-6,80 (m, 4H); 7,04 (d, J =8,16 Гц, 2H); 7,18 (d, J =8,16 Гц, 2H); один обменоспособный протон
84	3-(3-Гидроксифенил)-2-{4-[(E)-3-(4-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил}пиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,09 (s, 3H); 2,57-2,70 (m, 4H); 3,12-3,22 (br m, 2H); 3,26 (s, 3H); 3,43-3,49 (m, 2H); 3,52-3,62 (m, 8H); 5,94 (s, 1H); 6,27 (dt, J ₁ =15,81 Гц, J ₂ =6,72 Гц, 1H); 6,48-6,52 (m, 1H); 6,52-6,58 (m, 2H); 6,67-6,78 (m, 3H); 6,79-6,82 (m, 1H); 7,19 (d, J=7,84 Гц, 1H); 7,28 (d, J=8,12 Гц, 2H); 7,36 (d, J=8,28 Гц, 2H); шесть протонов сливаются в промежутке 2,50-2,57; два обменоспособных протона
85	3-(3-Гидроксифенил)-2-{4-[(Z)-3-(4-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил}-метиламино)пропенил]фенил}-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 2,08-2,19 (m, 3H); 2,49 (s, 3H); 3,29 (s, 3H); 3,43-3,68 (m, 6H); 3,68-3,83 (m, 4H); 4,05-4,18 (m, 2H); 5,70-5,80 (m, 1H); 6,02-6,14 (br s, 1H); 6,53-7,03 (m, 8H); 7,16-7,29 (m, 2H); 7,29-7,44 (m, 2H); два протона сливаются в промежутке 3,30-3,43; два обменоспособных протона
86	2-[2-Фтор-4-((Z)-3-пирролидин-1-илпропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,82-1,90 (br m, 4H); 2,12 (s, 3H); 2,97-3,06 (br m, 4H); 3,88 (d, J=6,04 Гц, 2H); 5,87 (dt, J ₁ =12,00 Гц, J ₂ =6,24 Гц, 1H); 6,26 (s, 1H); 6,54-6,59 (m, 2H); 6,60 (d, J=12,08 Гц, 1H); 6,69-6,87 (m, 4H); 7,02-7,08 (m, 1H); 7,14-7,24 (m, 2H); 7,34 (t, J=7,88 Гц, 1H); два обменоспособных протона.
87	2-[2-Фтор-4-(3-пирролидин-1-илпропенил)фенил]-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,71-1,84 (br m, 4H); 2,11 (s, 3H); 2,64-2,78 (br m, 4H); 3,72 (s, 2H); 6,23 (s, 1H); 6,54-6,59 (m, 2H); 6,66-6,79 (m, 3H); 6,82-6,86 (m, 1H); 7,15-7,23 (m, 2H); 7,27-7,35 (m, 2H); два обменоспособных протона.
88	1-(3-{4-[6-Фторметокси-3-(3-фторметоксифенил)-4-метил-2Н-хромен-2-ил]фенил}проп-2-инил)пирролидин	(d ₆ -DMSO+уксусная кислота, 400 МГц); 1,72-1,79 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 2,59-2,66 (m, 4H); 3,64 (s, 2H); 5,79-5,82 (m, 1H); 5,86 (dd, J ₁ =12,15 Гц, J ₂ =3,35 Гц, 1H); 5,90-5,93 (m, 1H); 5,96 (dd, J ₁ =12,30 Гц, J ₂ =3,35 Гц, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,78 (d, J =8,70 Гц, 1H); 6,95 (dd, J ₁ =8,65 Гц, J ₂ =2,85 Гц, 1H); 7,07-7,12 (m, 3H); 7,15 (d, J =2,85 Гц, 1H); 7,35 (d, J =6,35 Гц, 2H); 7,37 (d, J =6,35 Гц, 2H); 7,42 (t, J =8,10 Гц, 1H).

In-vitro анализ с использованием клеточной линии

Анализ на ингибирование клеточного роста MCF-7

Клетки MCF-7 высевали в 96-луночный планшет в присутствии эстрадиола (1 нМ) и инкубировали в течение ночи. Через 24 ч тестируемое соединение добавляли при различных концентрациях и инкубировали в течение пяти дней. На пятый день оценивали жизнеспособность клеток с применением реагента Presto Blue для определения жизнеспособности клеток. Ингибирование роста в процентах рассчитывали следующим образом: $100 - [(O.D. \text{ образца}) * 100 / O.D. \text{ контроля, представляющего собой среду}]$, где O.D. представляет собой оптическую плотность.

Соединения формулы I в основном проявляют ингибирование роста более 50% при концентрациях, составляющих 3 микромоля.

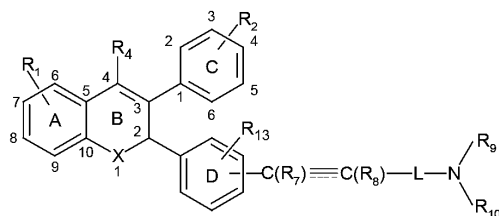
В табл. 3 представлен процент ингибирования при 1 мкМ в анализе на ингибирование клеточного роста MCF-7 для некоторых из репрезентативных соединений.

Таблица 3. Процент ингибирования при 1 мкМ в анализе
на ингибирование клеточного роста MCF-7

Соед. №	% ингиби- рования	Соед. №	% ингиби- рования	Соед. №	% ингиби- рования	Соед. №	% ингиби- рования	Соед. №	% ингиби- рования
1	64,1	17	43,4	33	22,8	49	67,3	65	55,4
2	62,2	18	51,3	34	35	50	57,3	66	12,9
3	68,5	19	29,4	35	68,6	51	61,1	67	30,1
4	56,2	20	15,4	36	38,8	52	74,3	69	19,8
5	47,7	21	60,1	37	57,2	53	38,6	70	16,9
6	55,5	22	29	38	49,9	54	67,5	71	56,8
7	85,3	23	36,8	39	89,7	55	67,1	72	31,9
8	59,1	24	62,5	40	29,3	56	44,9	75	74,4
9	79,8	25	42,5	41	77,6	57	24,3	76	67,5
10	52,3	26	55,2	42	62	58	37,9	77	46
11	65,1	27	28,8	43	47,9	59	73,5	79	64,8
12	57,6	28	55,9	44	67,2	60	55	80	53
13	5,5	29	12,97	45	71,4	61	39,3	81	77,4
14	79,1	30	19,1	46	88,6	62	53,1	82	46,8
15	52,2	31	19,9	47	67,4	63	41,8	83	12,9
16	56,7	32	27,4	48	58,9	64	47,2		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

или его соли, или стереоизомеры, где

R_1 выбран из группы, включающей $-R_3$, $-OR_3$, $-OC_{1-4}$ галогеналкил, $-OC(O)R_3$, где R_3 выбран из водорода и линейного или разветвленного C_{1-6} алкила;

имеются одно или два замещения R_2 при кольце C, независимо выбранные из группы, включающей $-R_{11}$, $-OR_{11}$, галоген, $-OC_{1-4}$ галогеналкил, и $-OC(O)R_{11}$, где R_{11} выбран из водорода и линейного или разветвленного C_{1-6} алкила;

R_4 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил;

L выбран из линейного или разветвленного C_{1-4} алкила;

R_7 и R_8 отсутствуют или представляют собой водород;

R_9 выбран из водорода и линейного или разветвленного C_{1-4} алкила;

R_{10} выбран из водорода или линейного, разветвленного или циклического C_{1-20} алкила или C_{1-20} галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из $-O-$, $-NR_5-$, $-S-$ и $-CR_5=CR_5-$, где R_5 в каждом случае выбран из группы, включающей водород или линейный или разветвленный C_{1-4} алкил;

или R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота и серы; и при этом кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, $-OR_6$, $-N(R_6)_2$ и R_6 , где R_6 в каждом случае выбран из группы, включающей водород и линейный, разветвленный или циклический C_{1-10} алкил;

R_6 необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из группы, включающей галоген, $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-COOR_{12}$, $-CON(R_{12})_2$ и $-CON(R_{12})OH$; где R_{12} в каждом случае выбран из водорода или линейного или разветвленного C_{1-6} алкила;

$\equiv$ представляет собой двойную или тройную связь;

R_{13} представляет собой галоген или водород; и

X представляет собой кислород,

при условии, что, если R_{13} представляет собой водород; R_1 представляет собой гидроксильную группу; и имеется одно замещение R_2 , и имеется гидроксильная группа, находящиеся в положении 4 кольца C, то R_1 не находится в положении 8 кольца A.

2. Соединение по п.1, где R_1 выбран из OH , $-OR_3$, $-OC_{1-4}$ галогеналкила и $-OC(O)R_3$;

R_2 выбран из галогена, $-OR_{11}$, $-OC_{1-4}$ галогеналкила и $-OC(O)R_{11}$;

R_{10} выбран из линейного или разветвленного C_{1-20} алкила и C_{1-20} галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из $-O-$, $-NR_5-$ и $-S-$, или

R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, не-

обязательно содержащее 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота и серы, и при этом кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, $-N(R_6)_2$ и R_6 , где R_6 в каждом случае выбран из водорода и линейного или разветвленного C_{1-10} алкила;

R_6 необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из галогена и $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой водород.

3. Соединение по п.2, где

R_1 представляет собой $-OH$;

R_2 выбран из галогена, $-OR_{11}$ и $-OC_{1-4}$ галогеналкила;

R_4 представляет собой метил;

R_{10} выбран из линейного C_{1-15} алкила и C_{1-15} галогеналкила, необязательно прерываемого радикалом, выбранным из $-O-$, $-NR_5-$ и $-S-$; или

R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1 дополнительный атом азота, и кольцо необязательно замещается одной или более группами, выбранными из галогена, $-N(R_6)_2$ и R_6 ; где R_6 в каждом случае выбран из водорода и линейного или разветвленного C_{1-10} алкила;

R_6 необязательно дополнительно замещен одной или более группами, выбранными из галогена и $-OR_{12}$; где R_{12} представляет собой водород.

4. Соединение по п.1, где

R_1 представляет собой $-OH$;

R_2 представляет собой $-OR_{11}$ или галоген;

R_7 и R_8 представляют собой водород;

$\equiv$ представляет собой двойную связь и

R_{13} представляет собой водород.

5. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-{(Z)-3-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфанил)нони-ламино]пропенил}фенил)-2Н-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)-пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола;

2-{4-[(E)-3-(9-фторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола;

2-{4-[(E)-3-(10-фторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола;

2-{4-[(Z)-3-(9,9-дифторнониламино)пропенил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола;

2-{4-[(Z)-3-(10-фтордециламино)проп-1-инил]фенил}-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола; и

3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-{4-[(Z)-3-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропенил]фенил}-2Н-хромен-6-ола.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2