



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **121494**(13) **C2**

(51) МПК

C07D 491/048 (2006.01)**C07D 491/147** (2006.01)**A61K 31/423** (2006.01)**A61K 31/343** (2006.01)**A61K 31/4355** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

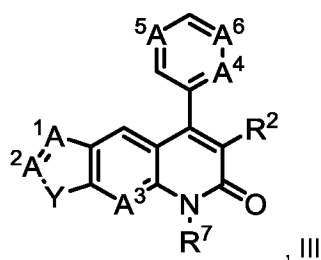
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 09836	(72) Винахідник(и): Таслер Стефан (DE), Кріммельбейн Ільга (DE)
(22) Дата подання заявки: 14.03.2016	(73) Власник(и): 4ЕССІ АГ, Fraunhoferstrasse 22, 82152 Planegg- Martinsried, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15159083.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/170917 A2, 13.12.2012 CN 101 307 056 A, 19.11.2008 NEUSA F. DE MOURA ET AL., "Alkaloids, Amides and Antispasmodic Activity of Zanthoxylum hyemale", PLANTA MEDICA (2002-01-01), vol. 68, no. 6, pages 534-538, XP055264250 [A] 1-14 page 534; figure 1; compound 2 ZHANG B. L. ET AL., "Structural modification of a specific antimicrobial lead against Helicobacter pylori discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 45, no. 11, ISSN 0223-5234 (2010-11-01), pages 5258-5264 (2010-10-08), XP027408943 [A] 1-14 page 5261; table 3; compound 25e
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.03.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2017, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2020, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2016/055441, 14.03.2016	

(54) ИНГИБИТОРЫ Kv1.3 ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки загальної формули (III) або її солі, а також застосувань в медицині, які їх передбачають,

UA 121494 C2



де

A¹ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁸;

A² вибраний із групи, що складається з N і C-R³;

A³ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁹;

A⁴ і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, галогену, (C₁-C₃)алкокси та (C₁-C₃)галогеналкілу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену та (C₁-C₃)алкілу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)алкіл-NR⁴R⁵ і ціано;

де R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, (C₃-C₅)циклоалкілу, (C₃-C₅)гетероциклоалкілу, (C₁-C₃)алкілу, або R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить на додаток до вказаного вище атома азоту додаткову гетероатомну групу, вибрану з групи, що складається з O та NR⁶, де R⁶ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, ацетилу та формілу;

Y вибраний із групи, що складається з O та S;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та (C₁-C₃)алкілу;

R⁸ вибраний із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, (C₃-C₅)циклоалкілу та (C₃-C₅)гетероциклоалкілу;

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)алкокси,

а також способів одержання таких сполук.

Даний винахід відноситься до інгібіторів потенціал-залежного калієвого каналу Kv1.3 та їх застосування в лікуванні станів, за яких активність Kv1.3 сприяє хворобливому стану, зокрема тих станів, що опосередковані активованими ефекторними Т-клітинами пам'яті.

Передумови винаходу

Потенціал-залежні калієві канали забезпечують основну іонну провідність, яку детектують як у збуджених, так і у незбуджених клітинах, і виконують важливі функції в клітинних процесах, таких як регуляція іонної рівноваги, мембранного потенціалу, секреції та здатності клітин до збудження (Lan et al., *Cancer Biol. Ther.* 2005, 4, 1342). Такі явища можуть опосередковувати або запускати певні сигнальні каскади, що зумовлюють широку різноманітність клітинних процесів.

Наприклад, для певних клітин імунної системи необхідна складна взаємодія різних іонних каналів для перетворення хвороботворного сигналу у відповідну дію, таку як проліферація та/або секреція цитокінів. Зокрема, в Т- та В-лімфоцитах даний тип активації запускає кальцієвий сигнал у клітині, який має підтримуватися протягом тривалого періоду часу для забезпечення транскрипційної активності та, відповідно, завершення програми активації. У Т-клітин активація за допомогою Т-клітинного рецептора (TCR) запускає сигнальний каскад, що призводить до вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулулу в цитозоль. Таке вивільнення запускає відкриття CRAC (канал, який активується вивільненням Ca^{2+}), створюючи можливість для великого притоку кальцію в клітину. Для підтримання такого припливу кальцію протягом тривалого періоду часу, що необхідно для ефективної Т-клітинної імунної реакції на клітинному рівні, калій має бути вивільнено з цитозолу.

Для даної мети Т-клітини наділені двома калієвими каналами: KCa3.1 (IK-1) , який є кальцій-залежним і, відповідно, відкривається у разі підвищення концентрації кальцію в цитозолі, та Kv1.3, який є потенціал-залежним і відкривається внаслідок деполяризації мембранного потенціалу, спричиненої припливом кальцію. Обидва вони діють спільно для виведення калію, забезпечуючи в той самий час додатковий приплив кальцію через CRAC у клітину. Така взаємодія CRAC, IK-1 та Kv1.3 є принципово важливою для активації лімфоцитів із забезпеченням проліферації та/або продукування цитокінів [Lewis, *Annu. Rev. Immunol.* 2001, 19, 497; Vig et al., *Nat. Immunol.* 2009, 10, 21; Feske et al., *Nat. Rev. Immunol.* 2012, 12, 532].

Різні субпопуляції Т- і В-клітин демонструють різні кількості експресованих IK-1 і Kv1.3, серед яких у В-клітинах пам'яті з переключеним синтезом ізотипу та повторно активованих ефекторних Т-клітинах пам'яті (в T_{EM} -клітинах; CD4^+ Т-клітинах та CD8^+ Т-клітинах) домінує Kv1.3. Дані субпопуляції лімфоцитів являють собою фенотип з Kv1.3_{на високому рівні} IK-1_{на низькому рівні}, за якого виявляли кількість експресованого Kv1.3, що становить 1000-2900 каналів на клітину, тоді як кількість каналів IK-1 у даних клітинах є явно нижчою за 100. На противагу цьому, інші активовані субпопуляції Т- та В-клітин демонструють порівняно однакові кількості експресованих Kv1.3 та IK-1, що становлять декілька сотень на клітину для кожного, а в деяких випадках навіть із переважанням IK-1 (для додаткової інформації див. оглядові статті, перелічені нижче).

Отже інгібування Kv1.3 є ефективним щодо зменшення проліферації лімфоцитів та/або продукування цитокінів з фенотипом Kv1.3_{на високому рівні} IK-1_{на низькому рівні}, тоді як передбачається, що інші субпопуляції лімфоцитів реагують незначно (за додатковою інформацією див. оглядові статті, перелічені в наступному абзаці, та Shah et al., *Cell. Immunol.* 2003, 22, 100).

У декількох оглядових статтях розглядається структура каналу Kv1.3, розподілення в тканинах і типах клітин людини та фармакологічний потенціал його інгібування для лікування захворювань, у тому числі: Wulff et al., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1744; Lam et al., *Drug Dev. Res.* 2011, 72, 573; Wang et al., *Pharmacother.* 2013, 33, 515.

Було висунуто припущення про те, що T_{EM} -клітини з фенотипом Kv1.3_{на високому рівні} IK-1_{на низькому рівні} є ключовою субпопуляцією лімфоцитів, які опосередковують захворювання, у аутоімунних порушеннях, зумовлених Т-клітинами (для додаткової інформації див. оглядові статті з попереднього абзацу). Це було безпосередньо продемонстровано в ізолятах від пацієнтів-людей, наприклад, з діабетом 1 типу (T1D; *PNAS* 2006, 103, 17414), ревматоїдним артритом (RA; *PNAS* 2006, 103, 17414), розсіяним склерозом (MS; *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 1703; *PNAS* 2005, 102, 11094), псоріазом і псоріатичним артритом (*J. Invest. Dermatol.* 2011, 131, 118; *J. Autoimmunity* 2014, 55, 63) і гломерулонефритом, спричиненим антитілами до базальної мембрани клубочків (*Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010, 299, F1258). У PBMC, виділених від пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ACS), число $\text{CD4}^+\text{CD28}^{\text{null}}$ Т-клітин було значно вищим, ніж у контрольній групі здорових людей, та безпосередньо корелювало з рівнями hs-CRP у даних пацієнтів. У таких пацієнтів субпопуляція Т-клітин, пов'язана з захворюваннями, надекспресує Kv1.3 (Huang et al., *J. Geriatric Cardiol.* 2010, 7, 40), і при цьому було виявлено, що вона складається здебільшого з T_{EM} -клітин (Xu et al., *Clin. Immunol.* 2012, 142, 209). В

індукованій мокроті від пацієнтів з астмою були виявлені підвищені рівні ТЕМ-клітин, які при цьому мають фенотип із підвищеними рівнями експресії Kv1.3 (Koshy et al., J. Biol. Chem. 2014, 289, 12623).

Також повідомлялося, що ТЕМ-клітини є важливими учасниками в розвитку захворювання та/або прогресуванні хронічних захворювань, таких як васкуліт, асоційований із антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами (ANCA) (AAV; Abdulahad et al., Arthritis Res. Ther. 2011, 13, 236; Wilde et al., Arthritis Res. Ther. 2010, 12, 204), системний червоний вовчак (SLE; Dolff et al., Ann. Rheum. Dis. 2010, 69, 2034), реакція "трансплантат проти хазяїна" (Yamashita et al., Blood 2004, 103, 3986; Zhang et al., J. Immunol. 2005, 174, 3051; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), запальні захворювання кишечника (IBD; Kanai et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 290, G1051), у тому числі хвороба Крона (de Tena et al., J. Clin. Immunol. 2004, 24, 185; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), аутоімунний тиреоїдит і хвороба Хашимото (Seddon et al., J. Exp. Med. 1999, 189, 279; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), увеїт, у тому числі проміжний увеїт (Pedroza-Seres et al., Br. J. Ophthalmol. 2007, 91, 1393; Oh et al., J. Immunol. 2011, 187, 3338; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), гніздова алопеція (Gilhar et al., J. Invest. Dermatol. 2013, 133, 2088), вітиліго, листовидна пухирчатка, міозит з включеннями, дерматоміозит і склеродермія (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Більше того, також була описана важлива функція В-клітин пам'яті з переключенням синтезом ізотипу в патогенезі захворювання для T1D, RA та MS (Wulff et al., J. Immunol. 2004, 173, 776), хвороби Грейвса та Хашимото, а також синдрому Шегрена (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Крім того, повідомлялось про те, що інгібітори Kv1.3 інгібують диференціацію та проліферацію CD8⁺ТЕМ/ТЕМРА-клітин та вивільнення ними гранзиму В, а також пов'язані зі зменшенням їх нейротоксичності і, відповідно, з можливістю лікування нейрозапальних порушень, таких як MS (Wang et al., PLoS One 2012, 7, e43950; Hu et al., PLoS One 2013, 8, e54267).

Більш того, Kv1.3 був виявлений в інших типах клітин імунної системи, таких як макрофаги (DeCoursey et al., J. Membrane Biol. 1996, 152, 141; Villalonga et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 352, 913), мікроглія (Eder, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1998, 275, C327; Menteyne et al., PLoS One 2009, 4, e6770; Pannasch et al., Mol. Cell. Neurosci. 2006, 33, 401), дендритні клітини (Zsiros et al., J. Immunol. 2009, 183, 4483), неадгезивні природні клітини-кілери (Koshy et al., PLoS One 2013, 8, e76740), у клітинах ЦНС, таких як клітини-попередники нейронів людини (Wang et al., J. Neurosci. 2010, 30, 5020; Peng et al., J. Neurosci. 2010, 30, 10609), постгангліонарні симпатичні нейрони (Doczi et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008, 295, 733), певні центральні та периферичні нейрони, нейрони в ядрі одиночного шляху (Ramirez-Navarro et al., J. Neurophysiol. 2011, 105, 2772) і олігодендроцити (Tegla et al., Exp. Mol. Pathol. 2011, 91, 335.). Що стосується клітин мікроглії, то їх нейротоксичний ефект при активації або глікопротеїном HIV-1 gp120, або білком Tat HIV-1 був нейтралізований за допомогою обробки інгібіторами Kv1.3, що підкреслює їх потенціал для терапії HIV-1-асоційованих нейрокогнітивних розладів (HAND) та інших неврологічних порушень, опосередкованих запаленням (Liu et al., Cell Death Dis. 2012, 3, e254; i PLoS One 2013, 8, e64904). Більше того, праймування мікроглії β-амілоїдом, що призводить до продукування активних форм кисню (ROS) при вторинному стимулюванні, інгібували шляхом обробки інгібіторами Kv1.3, що таким чином робить канали Kv1.3 потенційними мішенями для зменшення оксидативного стресу при хворобі Альцгеймера, індукованого мікроглією (Schilling et al., J. Cell. Physiol. 2011, 226, 3295). Більше того, було показано, що інгібування Kv1.3 зменшує міграцію клітин мікроглії (Nutile-McMenemy et al., J. Neurochem. 2007, 103, 2035). Щодо макрофагів було показано, що інгібітори Kv1.3, наприклад, модулюють молекули, асоційовані з метаболізмом холестерину, інгібуючи таким чином диференціацію макрофагів у ксантомні клітини, що являє собою стратегію лікування атеросклерозу (також відомого як артеріосклеротичне захворювання судин або ASVD) (Yang et al., J. Lipid Res. 2013, 54, 34).

Також Kv1.3 був виявлений у гангліозних клітинах сітківки (Koeberle et al., Cell Death Diff. 2010, 17, 134), тромбоцитах і мегакаріocyтах (McCloskey et al., J. Physiol. 2010, 588, 1399; Emerson, J. Physiol. 2010, 588, 1809) і в злоякісних епітеліальних клітинах молочної залози людини (Jang et al., BMB reports 2009, 42, 535), у клітинах раку яєчника людини, таких як SKOV3 (Weng et al., Prog. Mod. Biomed. 2011, 11, 2053), клітинах аденокарциноми легені людини A549 (Jang et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 651, 26), бурій жирової тканини та гепатоцитах (Upadhyay et al., PNAS 2013, 110, E2239), клітинних лініях скелетних м'язів (Hamilton et al., J. Physiol. Sci. 2014, 64, 13). Крім того, повідомлялося про те, що Kv1.3 являє собою можливий сенсор метаболізму в нюховій цибуліні (Fadool et al., PLoS One 2011, 6, e24921; Tucker et al., J. Physiol. 2013, 10, 2541 i J. Neuroendocrinol. 2012, 24, 1087). Більше того, Kv1.3 були виявлені у

внутрішній мембрані мітохондрій, де вони залучені в природний шлях апоптозу, та їх інгібування оцінювали стосовно лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу (B-CLL) (Leanza et al., *Leukemia* 2013, 27, 1782), остеосаркоми, нейробластоми та меланоми (Leanza et al., *EMBO Mol. Med.* 2012, 4, 577; Wu et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 19245; Leanza et al., *Curr. Pharmaceut. Design* 2014, 20, 189), і передбачали для деплеції макрофагів, асоційованих з пухлиною (Leanza et al., *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 5394). Також було показано, що інгібітори Kv1.3 активно пригнічують міграцію та проліферацію клітин гладенької мускулатури судин, що може являти собою новий принцип лікування рестенозу/гіперплазії неоінтими (Jackson, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1073; Cheong et al., *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 282; Olschewski, *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 255; Ciudad et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 1299; Ishii et al., *Free Rad. Biol. Med.* 2013, 65, 102; Ciudad et al., *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*; DOI 10.1007/s00424-014-1607-y).

У біоптатах запаленої слизової оболонки від пацієнтів з виразковим колітом також було показано, що експресія Kv1.3 є можливим маркером захворювання та корелює з рівнями експресії певних цитокінів (Hansen et al., *J. Crohn's Col.* 2014, 8, 1378).

Було показано, що інгібітор Kv1.3 зменшує рівні активації Th2-клітин та цитотоксичних CD8⁺T-клітин у PBMC від пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (AIS), потенційно зменшуючи його небажані клінічні наслідки (Folyovich et al., *CNS Neurol. Disorders Drug Targets* 2014, 13, 801).

Щодо CD4⁺T-лімфоцитів з PBMC, виділених від пацієнтів з есенціальною гіпертензією, хронічним слабко вираженим запальним захворюванням, повідомлялось про підвищені рівні експресії Kv1.3 порівняно з контрольною групою без захворювання (Li, *Exp. Clin. Cardiol.* 2014, 20, 5870).

Повідомлялось про ефективність інгібіторів Kv1.3 у відповідних тваринних моделях аутоімунних захворювань, таких як псоріаз, MS, вогнищева алопеція, ревматоїдний артрит, діабет I типу, алергічний та контактний дерматит внаслідок подразнення (Azam et al., *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, 1419; Ueyama et al., *Clin. Experiment. Dermatol.* 2013, 38, 897; Kundu-Raychaudhuri et al., *J. Autoimmunity* 2014, 55, 63), гломерулонефрит, спричинений антитілами до базальної мембрани клубочків (як причина гломерулонефриту, що швидко прогресує), а також астми, хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу при хронічній нирковій недостатності та термінальної стадії захворювання нирок (Kazama, *J. Physiol. Sci.* 2015, 65, 25; Kazama et al., *Int. J. Nephrol.* 2012, ID статті 581581), і щодо меланоми, ожиріння, інсулінорезистентності та нейропротекції, а також відновлення функції нервової тканини (Peng et al., *Neuro-Oncology* 2014, 16, 528). Повідомлялось, що інгібітор Kv1.3 зменшує об'єм пухлини в ксенотрансплантатній моделі із застосуванням клітин аденокарциноми легені людини A549 (Jang et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 651, 26) і зменшує утворення гіперплазії інтими, вказуючи на терапевтичний потенціал щодо рестенозу (Ciudad et al., *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014, 28, 501). Інгібування Kv1.3 попереджувало утворення бляшок та зменшувало екзоцитоз цитоплазматичних гранул із CD4⁺CD28^{null} T-клітин у щурячій моделі атеросклерозу, демонструючи потенціал у пригніченні розвитку атеросклерозу та попередженні гострого коронарного синдрому (Wu et al., *Heart Vessels* 2015, 30, 108).

Було показано, що комбінація інгібітора IK-1 та інгібітора Kv1.3 є ефективною в попередженні відторгнення трансплантата в тваринній моделі (Grgic et al., *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2601). Повідомлялось про подібний ефект для інгібітора Kv1.3 кореоліду C у межах моделі васкуляризованого композитного алотрансплантата (VCA) (Hautz et al., *Transplant. Int.* 2013, 26, 552). Також було показано, що інгібування Kv1.3 є ефективним у попередженні опосередкованого T-клітинами запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки (Valverde et al., *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19, 155).

Повідомлялось про певні низькомолекулярні інгібітори Kv1.3. Для короткого огляду див. Wulff et al., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1744; і Wulff et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 982. Більше того, була опублікована інформація про певні сполуки як інгібітори Kv1.3, що за будовою належать до таких структур, як сульфонаміди (WO2011/073269, WO2011/073273, WO2011/073277, WO2010/130638, WO2010/023448), спіросполуки (WO2010/066840), піразоли та імідазоли (WO2007/020286), діоксидобензотіазоли (Haffner et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 6983 та 6989; WO2005/11304) та фенантридини (Pegoraro et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2299 і 2011, 21, 5647).

З даного переліку сполук, зокрема, певні келінони (Baell et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2326; Harvey et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1433; Cianci et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2055; WO 03/078416; WO 2006/096911; WO 2008/040057; WO 2008/040058; WO 2009/043117; WO 2009/149508) і похідне псоралену PAP-1 (Vennekamp et al., *Mol. Pharmacol.* 2004, 65, 1364;

Schmitz et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 68, 1254; Bodendiek et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1838; WO2006/041800; US 7772408) оцінювали щодо їхнього потенціалу як інгібіторів Kv1.3.

Більше того, певні інгібітори Kv1.3 були описані в галузі патологій серцево-судинної системи, зокрема в галузі захворювань, що виникають в результаті гіперплазії внутрішньої оболонки стінки аорти (WO2010/040803), а також щодо їх застосування під час нейродегенеративних захворювань, зокрема для нейропротекції та стимуляції росту нейронів (WO2007/139771) і зменшення нейротоксичності, опосередкованої мікроглією (WO2012/170917). Також повідомлялось про вплив інгібіторів Kv1.3 на регуляцію ваги, регуляцію рівня жирової тканини в організмі та споживання їжі та, відповідно, про їх застосування в лікуванні ожиріння, діабету та інсулінорезистентності (WO2002/100248). Більше того, було описано комбіноване лікування за допомогою інгібітора Kv1.3 з пептидом, що являє собою передімплантаційний фактор, для лікування внутрішньоклітинного пошкодження, спричиненого, наприклад, хворобою Лайма, серцево-судинним захворюванням, виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, атеросклерозом або туберкульозом (WO2012/119072). У WO2013/052507 описано цілеспрямований вплив на канал Kv1.3 для лікування ожиріння та пов'язаних з ожирінням порушень.

Синтези певних похідних 5-феніл-фууро[3,2-*g*]кумарину (тобто 4-феніл-псоралену), що описані в літературі, зазвичай передбачають циклізацію Пехмана та реакцію Маклеода. Див., наприклад, Ansary, *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 1998, 36, 85; Garazd et al., *Chem. Nat. Comp.* 2000, 36, 478; Garazd et al., *Chem. Nat. Comp.* 2002, 38, 539; Traven et al., *Heterocyclic Commun.* 1997, 3, 339; Pardani et al., *J. Ind. Chem. Soc.* 1969, 46, 1014. Конкретний шлях для зміни порядку анулювання лактонного кільця та фурану описаний в Kawase et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 1907-1908; Zhang et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 5258. Шлях синтезу певних похідних фууро[3,2-*g*]хінолін-7(8H)-ону, тієно[3,2-*g*]кумарину, 6H-хромено[6,7-*d*]оксазол-6-ону (тобто оксазолкумарину) та 8-азапсоралену описаний у Guiotto et al., *Il Farmaco* 1995, 50, 479; Chilin et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1988, 118, 513 і Rodighiero et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35, 847, проте усі дані сполуки містять лише метильні замісники.

Були описані певні конкретні псоралени та, зокрема, ксантотоксин щодо їх потенційної фотобіологічної активності та щодо їх застосування в фотохіміотерапії (PUVA = псорален + UVA-опромінення) (Pathak et al., *J. Invest. Dermatol.* 1959, 32, 255; Juettermann et al., *Farmaco, Edizione Scientifica* 1985, 40, 3; Toth et al., *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1988, 2, 209; Nofal et al., *Pakistan J. Scientific Ind. Res.* 1990, 33, 148; Tuveson et al., *Photochem. Photobiol.* 1992, 56, 341; Becker et al., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1993, 89, 1007; Körner, *Arch. Pharm. Med. Chem.* 2002, 5, 187). Дані дослідження також проводили для певних похідних 5-фенілфууро[3,2-*g*]кумарину (тобто 4-фенілпсоралену): Farag, *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 18; Lown et al., *Bioorg. Chem.* 1978, 7, 85; Ansary, *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 1998, 36, 85. Також досліджували даний фотобіологічний ефект для конкретних лінійних похідних фууро[3,2-*g*]хінолону, тієно[3,2-*g*]кумарину, 8-азапсоралену та тієно-[3,2-*g*]-8-азакумарину: Guiotto et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 917; Guiotto et al., *Il Farmaco* 1995, 50, 479; Aubin et al., *J. Invest. Dermatol.* 1991, 97, 50 і 995; Vedaldi et al., *Il Farmaco* 1991, 46, 1407.

Більше того, повідомлялось, що певні 5-фенілфууро[3,2-*g*]кумарини є перспективними в лікуванні або попередженні захворювань, спричинених або опосередкованих *Helicobacter pylori* (CN102091067, Zhang et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 5258), у лікуванні цукрового діабету та його ускладнень (CN101307056), у контролі кокцидів (JP63057590), а також як інгібітори NFκB і його функцій при муковісцидозі (Piscagli et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 8341).

Щодо фуорохінолонів про певну біологічну активність повідомлялось лише для 4-метилбензофууро[3,2-*g*]хінолін-2(1H)-ону: як інгібітора FKBP52-посиленої активності стероїдного рецептора (WO2011/034834), як інгібітора білка ABCG2 для способу поліпшення обробки пухлинних клітин за допомогою хіміотерапевтичного засобу (WO2009/061770) та для стимуляції або інгібування зв'язування та транспорту ліпідів, опосередкованих SR-BI, та переспрямування поглинання та метаболізму ліпідів та холестерину клітинами (WO2004/032716).

Щодо лікування запальних захворювань, зумовлених повторно активовуваними ТЕМ-клітинами, особливо аутоімунних захворювань, в застосовуваних у даний час схемах лікування використовують загальноприйняті імунодепресанти (наприклад, мікофенолату мофетил, циклофосфамід, циклоспорин А, азатіоприн тощо), що призводить в результаті до загального пригнічення лімфоцитів, збільшуючи таким чином ризик виникнення опортуністичних інфекцій. Крім того, тривале лікування часто призводить до побічних ефектів, знижуючи загальне додержання пацієнтом терапевтичних рекомендацій (наприклад, атрофія шкіри та підвищений ризик розвитку остеопорозу у випадку лікування глюкокортикоїдами, підвищений ризик розвитку раку шкіри та рабдоміолізу у випадку лікування такролімусом за допомогою місцевого

нанесення, нудота та блювота у випадку лікування циклофосфамідом та циклоспорином А). Нещодавно схвалені лікарські препарати для лікування даних захворювань включають декілька біологічних препаратів (наприклад, алефацепт, наталізумаб, адаліумаб, устекінумаб, беліумаб), що демонструють потенціал наявності звичайного профілю побічних дій, відомих для даних лікарських засобів, таких як сенсibiliзація, анафілактичний шок, резистентність, та знову-таки часто демонструють підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій.

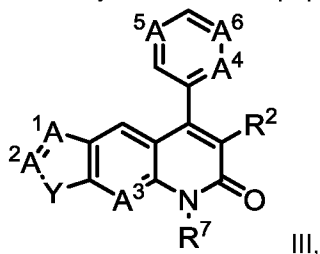
Отже, існує потреба у нових низькомолекулярних лікарських препаратах, які порівняно з вказаними вище терапевтичними засобами, зокрема, є більш селективними щодо конкретних субпопуляцій клітин імунної системи і, зокрема, позбавлені вказаних вище небажаних ефектів, зокрема в терапії вказаних вище медичних станів.

Докладний опис винаходу

У ході даної роботи було встановлено, що даний низькомолекулярний лікарський препарат може бути представлений інгібіторами Kv1.3, які порівняно з вказаними вище терапевтичними засобами, зокрема, є більш селективними щодо клітин з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні}, зокрема до В-клітин пам'яті з переключенням синтезом ізотипу та/або ефекторних Т-клітин пам'яті з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні} і, зокрема, позбавлені вказаних вище небажаних ефектів, зокрема в терапії вказаних вище медичних станів.

Варіанти здійснення даного винаходу докладно описані в наступних пунктах.

1. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки:



де

A¹ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁸;

A² вибраний із групи, що складається з N і C-R³;

A³ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁹;

A⁴, і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, галогену, (C₁-C₃)алкокси та (C₁-C₃)галогеналкілу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену та (C₁-C₃)алкілу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)алкіл-NR⁴R⁵ і ціано;

де R⁴ і R⁵ незалежно вибрані із групи, що складається з водню, (C₃-C₅)циклоалкілу, (C₃-C₅)гетероциклоалкілу, (C₁-C₃)алкілу, або R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додатково до вищевказаного атома азоту додаткову гетероатомну групу, вибрану із групи, що складається з O та NR⁶, де R⁶ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, ацетилу та формілу;

Y вибраний із групи, що складається з O та S;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та (C₁-C₃)алкілу;

R⁸ вибраний із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, (C₃-C₅)циклоалкілу та (C₃-C₅)гетероциклоалкілу; і

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)алкокси.

2. Сполука за п. 1 або її сіль, сольват або проліки, де, якщо Y являє собою O, щонайменше один із A¹, A² або A³ являє собою N.

3. Сполука за п. 1 або її сіль, сольват або проліки, де A¹ являє собою C-R⁸; A² являє собою C-R³; A³ являє собою C-R⁹ і Y являє собою O.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її сіль, сольват або проліки, де R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору, метокси, етокс і і трифторметилу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, бром та метилу;

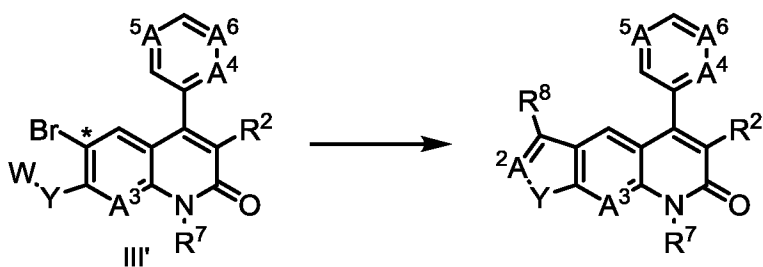
R³ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, морфолінілу, морфолінометилу, N-метиламінометилу, N,N-диметиламінометилу та ціано;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

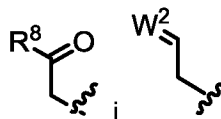
R⁸ вибраний із групи, що складається з метилу, етилу та циклопропілу; і

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу та метокси.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її сіль, сольват або проліки, де
 A^1 являє собою $C-CH_3$;
 Y являє собою O ;
 A^2 вибраний із групи, що складається з N і CH ;
5 A^3 вибраний із групи, що складається з N і $C-CH_3$;
 A^4 , і A^5 , і A^6 незалежно вибрані із групи, що складається з N і $C-R^1$;
 R^1 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;
 R^2 вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бромі і
 R^7 вибраний із групи, що складається з водню та метилу.
- 10 6. Сполука за будь-яким із п. 1, або пп. 3-5, або її сіль, сольват або проліки, де A^1 являє собою $C-CH_3$; A^2 являє собою $C-H$; A^3 являє собою $C-CH_3$ і Y являє собою O ;
 A^4 , і A^5 , і A^6 незалежно вибрані із групи, що складається з N і $C-R^1$;
 R^1 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;
 R^2 вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бромі; і
15 R^7 вибраний із групи, що складається з водню та метилу.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її сіль, сольват або проліки, де R^2 вибраний із групи, що складається з водню та метилу.
8. Сполука за п. 1 або її сіль, сольват або проліки, яка вибрана із групи, що складається зі сполук, перелічених як приклади за даним винаходом у таблиці 1.
- 20 9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 для застосування в лікуванні захворювань або медичних станів.
11. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-8 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань або медичних станів.
- 25 12. Сполука за п. 9 або застосування за п. 10, де вказане захворювання або медичний стан являє собою захворювання або медичний стан, за якого інгібування потенціал-залежного калієвого каналу $Kv1.3$ є сприятливим.
13. Сполука або застосування за п. 12, де вказане захворювання або медичний стан вибрані з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артриту, аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Хашимото, хвороби Грейвса, ревматоїдного артриту, вітіліго, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, анкілозівного спондилоартрит (хвороби Бехтерева), пародонтозу, діабету I типу, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях, хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу, увеїту, проміжного увеїту, астми, листоподібної пухирчатки, міозиту з включеннями, дерматоміозиту, склеродермії, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, реакції "трансплантат проти хазяїна", реакції "хазяїн проти трансплантата", відторгнення трансплантата, термінальної стадії захворювання нирок, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами, остеоартриту, захворювань, асоційованих із гіперплазією інтими, раку молочної залози, лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, аденокарциноми легені людини, Т-клітинної лімфоми шкіри, остеосаркоми, нейробластоми, раку яєчника та меланоми, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, HIV-1-асоційованих нейрокогнітивних розладів (HAND), індукованого мікроглією оксидативного стресу при хворобі Альцгеймера, ожиріння та інсулінорезистентності, рестенозу/гіперплазії неоінтими, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гострого коронарного синдрому, гострого ішемічного інсульту, гіпертензії.
- 50 14. Спосіб одержання сполуки формули III за даним винаходом, де A^1 являє собою $C-R^8$, і A^2 вибраний із групи, що складається з CH та N ; і при цьому вказаний спосіб характеризується наступним перетворенням:

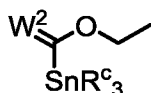


де A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^7 , R^8 і Y є такими, як визначено вище;
 W вибраний із групи, що складається з



де R^8 є визначений вище, W^2 вибраний із групи, що складається з CH_2 , $CH-CH_3$, $C(CH_3)_2$, $CH-CH_2-CH_3$, $C(CH_3)-CH_2-CH_3$, $CH-CH(CH_3)-CH_3$ і $CH-CH_2-CH_2-CH_3$, і при цьому вказаний спосіб додатково передбачає стадію внутрішньомолекулярного алкілювання, опосередкованого перехідним металом, у положенні, позначеному зірочкою у вищевказаній формулі III'; або

W являє собою водень і вказаний спосіб додатково передбачає опосередковане перехідним металом ацилювання в положенні, позначеному зірочкою у вищевказаній формулі III', із застосуванням



де W^2 визначений вище, і R^c являє собою (C_1-C_4) алкіл; з наступною циклізацією із застосуванням гідроксиламіну.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу докладно описані в наступних пунктах.

B1. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A^1 вибраний із групи, що складається з N і C- R^8 ;

A^2 вибраний із групи, що складається з N і C- R^3 ;

A^3 вибраний із групи, що складається з N і C- R^9 ;

A^4 , і A^5 , і A^6 незалежно вибрані із групи, що складається з N і C- R^1 ;

R^1 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору, метокси, етокси і трифторметилу;

R^2 вибраний із групи, що складається з водню, бромі та метилу;

R^3 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, морфолінілу, морфолінометилу, N-метиламінометилу, N,N-диметиламінометилу та ціано;

Y вибраний із групи, що складається з O та S;

R^7 вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

R^8 вибраний із групи, що складається з метилу, етилу та циклопропілу;

R^9 вибраний із групи, що складається з водню, метилу та метокси.

B2. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A^1 являє собою C- CH_3 ;

Y являє собою O;

A^2 вибраний із групи, що складається з N і CH;

A^3 вибраний із групи, що складається з N і C- CH_3 ;

A^4 , і A^5 , і A^6 незалежно вибрані із групи, що складається з N і C- R^1 ;

R^1 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;

R^2 вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бромі;

R^7 вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

B3. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A^1 вибраний із групи, що складається з N і C- R^8 ;

A^2 вибраний із групи, що складається з N і C- R^3 ;

A^3 вибраний із групи, що складається з N і C- R^9 ;

A^4 , і A^5 , і A^6 незалежно вибрані із групи, що складається з N і C- R^1 ;

R^1 вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору, метокси, етокси і трифторметилу;

R^2 вибраний із групи, що складається з водню, бромі та метилу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, морфолінілу, морфолінометилу, N-метиламінометилу, N,N-диметиламінометилу та ціано;

Y вибраний із групи, що складається з O та S; при цьому якщо Y являє собою O, то щонайменше один із A¹, A² або A³ являє собою N;

5 R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

R⁸ вибраний із групи, що складається з метилу, етилу та циклопропілу;

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу та метокси.

B4. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A¹ являє собою C-CH₃; Y являє собою O;

10 A² вибраний із групи, що складається з N і CH;

A³ вибраний із групи, що складається з N і C-CH₃;

щонайменше один із A² або A³ являє собою N;

A⁴, і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;

15 R² вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бром;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

B5. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A¹ являє собою C-CH₃; Y являє собою O;

A² вибраний із групи, що складається з N і CH;

20 A³ вибраний із групи, що складається з N і C-CH₃;

щонайменше один із A² або A³ являє собою N;

A⁴, і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і CH;

R² вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

25 B6. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

3,6,9-триметил-5-фенілізоксазол[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,6,8-триметил-5-фенілфу[2,3-b][1,8]нафтиридин-7(8H)-ону,

3,9-диметил-5-фенілізоксазол[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,6,8,9-тетраметил-5-фенілізоксазол[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону і

30 3,6,8,9-тетраметил-5-(піридин-3-іл)ізоксазол[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону

або їх солі, сольвату або проліків.

B7. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A¹ являє собою C-R⁸; A² являє собою C-R³; A³ являє собою C-R⁹; Y являє собою O;

A⁴, і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

35 R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору, метокси, етокси і трифторметилу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, бром та метилу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, морфолінілу, морфолінометилу, N-метиламінометилу, N,N-диметиламінометилу та ціано;

40 R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

R⁸ вибраний із групи, що складається з метилу, етилу та циклопропілу;

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу та метокси.

B8. Сполука загальної формули (III) або її сіль, сольват або проліки, де

A¹ являє собою C-CH₃; A² являє собою C-H; A³ являє собою C-CH₃; Y являє собою O;

45 A⁴, і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;

R² вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бром;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

B9. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

50 6-бром-3,9-диметил-5-фенілфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

6-бром-5-(2-фторфеніл)-3,9-диметилфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

6-бром-3,9-диметил-5-(о-толіл)фу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,9-диметил-5-(о-толіл)фу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

55 5-(2-фторфеніл)-3,6,9-триметилфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,6,9-триметил-5-фенілфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,8,9-триметил-5-фенілфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

6-бром-3,8,9-триметил-5-фенілфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,6,8,9-тетраметил-5-фенілфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

60 5-(2-хлорфеніл)-3,6,9-триметилфу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

3,6,9-триметил-5-(піридин-3-іл)фу[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,

- 3,6,8,9-тетраметил-5-(піридин-3-іл)фууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-(о-толіл)фууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-хлорфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-фторфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону і
 5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3,6,8,9-тетраметилфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону
 або їх солі, сольвату або проліків.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу A⁶ являє собою C-R¹, більш конкретно C-H.

В інших конкретних варіантах здійснення даного винаходу A⁶ являє собою N.

- Більш конкретні варіанти здійснення даного винаходу представлені відповідними конкретними сполуками з наведених нижче таблиць 1 та/або 2, які охоплюються кожним із відповідних згаданих вище перелічених варіантів здійснення, ще більш конкретно такі, що мають показник IC₅₀, позначений як "++" або "+++", навіть ще більш конкретно такі, які мають показник IC₅₀, позначений як "+++".

- Щоб зробити визначення якомога коротшими, слід розуміти, що термін "алкіл" охоплює в певних варіантах здійснення алкіл, алкеніл та алкініл. Мається на увазі, що фахівцеві в даній галузі техніки очевидно, що "C₁-алкеніл" і "C₁-алкініл" не включені.

- У контексті даного винаходу (C₁-C₄)алкільна група, якщо не вказано інше, зокрема означає лінійний або розгалужений (C₁-C₄)алкіл, більш конкретно вибраний із групи, що складається з -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅ та -C(CH₃)₃, ще більш конкретно вибраний із групи, що складається з -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅ і C(CH₃)₃. Згадані вище алкільні групи можуть бути незалежно заміщені однією або декількома (C₁-C₃)алкоксигрупами, зокрема однією (C₁-C₃)алкоксигрупою, зокрема де вказаний (C₁-C₃)алкокси є незаміщеним.

- У контексті даного винаходу (C₁-C₃)алкільна група, якщо не вказано інше, зокрема означає лінійний або розгалужений (C₁-C₃)алкіл, більш конкретно вибраний із групи, що складається з -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅ і C(CH₃)₃. Згадані вище алкільні групи можуть бути незалежно заміщені однією або декількома (C₁-C₃)алкоксигрупами, зокрема однією (C₁-C₃)алкоксигрупою, зокрема де вказаний (C₁-C₃)алкокси є незаміщеним.

- У контексті даного винаходу (C₃-C₅)циклоалкільна група означає неароматичну кільцеву систему, яка містить три-п'ять атомів вуглецю, зокрема циклопропан, циклобутан, циклопентан та циклопентен. Згадані вище циклоалкільні групи можуть бути незалежно заміщені однією або декількома (C₁-C₃)алкокси- та/або (C₁-C₃)алкільними групами, зокрема однією (C₁-C₃)алкокси- або (C₁-C₃)алкільною групою, зокрема де вказані (C₁-C₃)алкокси та (C₁-C₃)алкіл є незаміщеними.

- У контексті даного винаходу (C₃-C₅)гетероциклоалкільна група означає неароматичну кільцеву систему, яка містить три-п'ять атомів вуглецю, де один або декілька, зокрема один, з атомів вуглецю в кільці заміщені гетероатомною групою, вибраною з групи, що містить O, S, SO, SO₂, N та NR", зокрема вибраною з групи, що містить O, SO₂ та NR", де R" незалежно вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₄)алкілу, формілу та ацетилу. Зокрема, вказана (C₃-C₅)гетероциклоалкільна група вибрана з групи, що складається з -оксетан-2-ілу, -оксетан-3-ілу, -тетрагідрофуран-2-ілу, -тетрагідрофуран-3-ілу, -азиридин-2-ілу, -азетидин-2-ілу, -азетидин-3-ілу, -піролідін-2-ілу, -піролідін-3-ілу, 1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-ілу, 1,1-діоксидотіетан-3-ілу, більш конкретно вибрана з групи, що складається з -тетрагідрофуран-2-ілу, -тетрагідрофуран-3-ілу, -азиридин-2-ілу, -піролідін-2-ілу та -піролідін-3-ілу, де -азиридин-2-іл, -азетидин-2-іл, -азетидин-3-іл, -піролідін-2-іл, -піролідін-3-іл незалежно заміщені при їх відповідному атомі азоту залишком R", як докладно описано вище. Згадані вище гетероциклоалкільні групи можуть бути незалежно заміщені однією або декількома (C₁-C₃)алкокси- та/або (C₁-C₃)алкільними групами, зокрема однією (C₁-C₃)алкокси- або (C₁-C₃)алкільною групою, зокрема де вказані (C₁-C₃)алкокси та (C₁-C₃)алкіл є незаміщеними.

(C₁-C₃)алкоксигрупа означає O-(C₁-C₃)алкільну групу, де відповідна алкільна частина визначена вище; в конкретних варіантах здійснення даного винаходу (C₁-C₃)алкоксигрупа вибрана з групи, що включає метокси, етокси та ізопропокси.

- (C₁-C₃)галогеналкільна група означає (C₁-C₃)алкільну групу, визначену вище, заміщену одним або декількома атомами галогену, зокрема заміщену одним-п'ятьма атомами галогену. Більш конкретно, (C₁-C₃)галогеналкільна група вибрана з групи, що складається з -C(R¹⁰)₃, -CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CR¹⁰(R¹⁰)R¹⁰, -C₂(R¹⁰)₅, -CH₂-C(R¹⁰)₃, -C(R¹⁰)₂-CH(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)R¹⁰, -C₃(R¹⁰)₇ або -C₂H₄-C(R¹⁰)₃, де R¹⁰, R¹⁰, R¹⁰ незалежно являють собою F, Cl, Br або I, зокрема F; більш конкретно, (C₁-C₃)галогеналкіл являє собою CF₃.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу галоген або галогенова група означає фтор, хлор, бром або йод; зокрема бром, хлор або фтор.

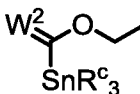
Складові частини, які, як вказано в даному документі, можуть бути необов'язково заміщені, якщо не вказано інше, можуть бути заміщені в будь-якому положенні, можливого з погляду хімії.

5 Даний винахід передбачає всі таутомерні форми сполуки за даним винаходом, які точно розкриті в даному документі за допомогою опису та/або у вигляді структурної формули в графічному вигляді, в тому числі, зокрема, лактимова форма лактаму, утвореного NR^7 і суміжною групою $\text{C}=\text{O}$, якщо R^7 являє собою водень.

Відповідно до знань фахівця сполуки за даним винаходом, а також їх солі можуть містити, 10 наприклад, у випадках виділення в кристалічній формі, різні кількості розчинників. Таким чином, в обсяг даного винаходу включені всі сольвати і, зокрема, всі гідрати сполук за даним винаходом, а також всі сольвати і, зокрема, всі гідрати солей сполук за даним винаходом. Конкретні сольвати або гідрати являють собою стехіометричні або субстехіометричні сольвати або гідрати, що містять 0,5, 1 або 2 молекули сольвату або води на молекулу сполуки за даним 15 винаходом.

У способі одержання сполуки згідно з даним винаходом,



де W являє собою  або де застосовують  для опосередкованого перехідним металом ацилювання в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', R^8 утворений зі згаданої вище групи W^2 в результаті опосередкованого перехідним металом 20 сполучення в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', при цьому атом водню додають до атома вуглецю W^2 , що є частиною подвійного зв'язку, при цьому одержаний R^8 може бути в даному випадку вибраний із групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, втор-бутилу та ізобутилу.

Для більш докладного опису певного аспекту способу одержання сполуки згідно з даним 25 винаходом опосередковане перехідним металом алкілювання в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', зокрема, означає, що вуглець-вуглецевий зв'язок утворюється між атомом вуглецю в положенні, позначеному зірочкою у формулі III' (з заміщенням таким чином атома броду), і атомом вуглецю групи W , що є частиною подвійного зв'язку (або до вуглецю, або до кисню), і забезпечує можливість екзоциклічної циклізації (що зумовлює утворення 5-членного кільця).

Для більш докладного опису певного аспекту даного винаходу в способі одержання сполуки згідно з даним винаходом, де W являє собою водень (тобто група $-\text{Y}-\text{W}$ являє собою $-\text{Y}-\text{H}$), опосередковане перехідним металом ацилювання в положенні, позначеному зірочкою у 35 формулі III', як описано вище, здійснюють першим (з заміщенням таким чином атома броду групою $-\text{CO}-\text{R}^8$) з наступною циклізацією із застосуванням гідроксиламіну. У конкретних варіантах здійснення вказаного способу, де W являє собою водень, вказана циклізація із застосуванням гідроксиламіну характеризується стадією перетворення карбонільної групи згаданої вище групи $-\text{CO}-\text{R}^8$ на оксим із застосуванням гідроксиламіну з наступною стадією перетворення гідроксильної функціональної групи вказаного оксиму на придатну відхідну групу 40 (наприклад, шляхом ацилювання за допомогою Ac_2O) з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією шляхом нагрівання або в чистому вигляді, або в основних умовах (наприклад, за присутності K_2CO_3 або піридину); можливе представлення наведене на схемі 5, стадії SP-5A та SP-5C.

У конкретних варіантах здійснення способу одержання сполуки згідно з даним винаходом,



45 де W являє собою , вказане опосередковане перехідним металом внутрішньомолекулярне алкілювання в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', здійснюють шляхом застосування каталізатора на основі паладію, більш конкретно $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, зокрема в полярному апротонному розчиннику, більш конкретно в DMF, зокрема за температури від 60 до 130 °C, більш конкретно за приблизно 80 °C, ще більш конкретно в DMF 50 за приблизно 80 °C.

В інших конкретних варіантах здійснення способу одержання сполуки згідно з даним



винаходом, де W являє собою , вказане опосередковане перехідним металом внутрішньомолекулярне алкілювання в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', здійснюють шляхом застосування суміші солей Ni(II) та Cr(II), більш конкретно суміші хлориду нікелю(II) та хлориду хрому(II), зокрема в полярному апротонному розчиннику, більш конкретно в DMF, зокрема за температури від 100 до 150 °C, більш конкретно за температури від 120 до 140 °C, ще більш конкретно в DMF за температури від 120 до 140 °C.

У ще одному конкретному варіанті здійснення способу одержання сполуки згідно з даним винаходом, де W являє собою водень, вказане опосередковане перехідним металом ацилювання в положенні, позначеному зірочкою у формулі III', здійснюють шляхом застосування каталізатора на основі паладію, більш конкретно PdCl₂(PPh₃)₂ та 1-етоксивініл-три-н-бутилолова, зокрема в полярному апротонному розчиннику, більш конкретно в DMF, зокрема за температур від 120 до 180 °C, більш конкретно за приблизно 160 °C, ще більш конкретно в DMF за приблизно 160 °C, навіть ще більш конкретно в умовах мікрохвильового випромінювання.

Терміни захворювання, показання та медичний стан, використовувані в даному документі, застосовують взаємозамінно.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку за даним винаходом для застосування як лікарського препарату. Додатковий варіант здійснення даного винаходу передбачає застосування сполуки за даним винаходом у виготовленні лікарського препарату. Додатковий варіант здійснення даного винаходу передбачає спосіб лікування, при цьому вказаний спосіб передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом суб'єкту, що потребує цього.

Слід розуміти, що варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполуки за даним винаходом, зокрема для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, як описано в даному документі, при цьому лікарська форма, спосіб введення тощо так само стосуються застосування сполуки за даним винаходом для виготовлення лікарського препарату для застосування в лікуванні вказаних захворювань або медичних станів, а також способів лікування вказаних захворювань або медичних станів, які передбачають введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом суб'єкту, що потребує цього.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування потенціал-залежного калієвого каналу Kv1.3 є сприятливим, зокрема для захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артриту, аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Хашимото, хвороби Грейвса, ревматоїдного артриту, вітиліго, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, анкілозівного спондилоартриту (хвороби Бехтерева), пародонтозу, діабету I типу, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях, хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу, увеїту, проміжного увеїту, астми, листовидної пухирчатки, міозиту з включеннями, дерматоміозиту, склеродермії, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, реакції "трансплантат проти хазяїна", реакції "хазяїн проти трансплантата", відторгнення трансплантата, термінальної стадії захворювання нирок, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої aloпeції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами, остеоартриту, захворювань, асоційованих із гіперплазією інтими, раку молочної залози, лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, аденокарциноми легені людини, Т-клітинної лімфоми шкіри, остеосаркоми, нейроblastоми, раку яєчника та меланоми, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, HIV-1-асоційованих нейрокогнітивних розладів (HAND), індукованого мікроглією оксидативного стресу при хворобі Альцгеймера, ожиріння та інсулінорезистентності, рестенозу/гіперплазії неоінтими, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гострого коронарного синдрому, гострого ішемічного інсульту, гіпертензії.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування потенціал-залежного калієвого каналу Kv1.3 є сприятливим, зокрема для захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артриту,

аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Хашимото, хвороби Грейвса, ревматоїдного артриту, вітиліго, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, виразкового коліту, діабету I типу, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях, хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу, увеїту, проміжного увеїту, астми, листовидної пухирчатки, міозиту з включеннями, дерматоміозиту, склеродермії, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, синдрому Шегрена, реакції "трансплантат проти хазяїна", відторгнення трансплантата, термінальної стадії захворювання нирок, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами, захворювань, асоційованих із гіперплазією інтими, раку молочної залози, лейкозу, аденокарциноми легені людини, хронічного лімфоцитарного лейкозу, остеосаркоми, меланоми, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, HIV-1-асоційованих нейрокогнітивних розладів (HAND), індукованого мікроглією оксидативного стресу при хворобі Альцгеймера, ожиріння та інсулінорезистентності, рестенозу/гіперплазії неоінтими, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гострого коронарного синдрому, гострого ішемічного інсульту, гіпертензії.

У додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування Kv1.3 зумовлює (часткове) пригнічення імунітету, більш конкретно аутоімунного захворювання або хронічного запального захворювання, вибраного з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артриту, аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Хашимото, хвороби Грейвса, ревматоїдного артриту, вітиліго, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, анкілозивного спондилоартриту, пародонтозу, діабету I типу, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічного захворювання нирок, увеїту, проміжного увеїту, астми, листовидної пухирчатки, міозиту з включеннями, дерматоміозиту, склеродермії, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, реакції "трансплантат проти хазяїна", реакції "хазяїн проти трансплантата", відторгнення трансплантата, термінальної стадії захворювання нирок, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами, остеоартриту, захворювань, асоційованих із гіперплазією інтими, рестенозу/гіперплазії неоінтими, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гіпертензії.

У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з псоріатичного артриту, аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Хашимото, хвороби Грейвса, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, виразкового коліту, запального захворювання кишечника, анкілозивного спондилоартриту, пародонтозу, діабету I типу, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічного захворювання нирок, увеїту, проміжного увеїту, астми, листовидної пухирчатки, міозиту з включеннями, дерматоміозиту, склеродермії, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, реакції "трансплантат проти хазяїна", реакції "хазяїн проти трансплантата", відторгнення трансплантата, термінальної стадії захворювання нирок, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами, остеоартриту, захворювань, асоційованих із гіперплазією інтими, рестенозу/гіперплазії неоінтими, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гіпертензії.

У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з псоріазу, ревматоїдного артриту, діабету I типу, розсіяного склерозу, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях,

хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, відторгнення трансплантата, захворювання нирок на кінцевій стадії, астми, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, аденокарциноми легені людини, меланоми, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, ожиріння та інсулінорезистентності, рестенозу/гіперплазії неоінтими, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гострого коронарного синдрому.

У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, діабету I типу, розсіяного склерозу, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гломерулонефриту, що швидко прогресує, хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях, хронічного захворювання нирок, ниркового фіброзу, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, відторгнення трансплантата, астми, захворювання нирок на кінцевій стадії, відторгнення васкуляризованого композитного алотрансплантата, вогнищевої алопеції, запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки, аденокарциноми легені людини, меланоми, нейрозапальних порушень, нейродегенерації, ожиріння та інсулінорезистентності, рестенозу/гіперплазії неоінтими, атеросклерозу (артеріосклеротичного захворювання судин або ASVD), гострого коронарного синдрому.

У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, ревматоїдного артриту та увеїту, розсіяного склерозу.

У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, вибраних із групи, що складається з atopічного дерматиту, алергічного та контактного дерматиту внаслідок подразнення, ревматоїдного артриту та увеїту, розсіяного склерозу.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування Kv1.3 зумовлює антипроліферативну відповідь, зокрема захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з раку молочної залози, раку яєчника, лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, остеосаркоми, нейробластоми, аденокарциноми легені людини, меланоми, рестенозу, гіперплазії неоінтими.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування Kv1.3 зумовлює нейропротекторну відповідь, зокрема в лікуванні нейродегенерації.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, за якого інгібування Kv1.3 зумовлює модулювання метаболізму клітини, зокрема захворювання або медичного стану, вибраного з групи, що складається з ожиріння та інсулінорезистентності.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні захворювання або медичного стану, які піддаються лікуванню шляхом пригнічення клітин з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні}, зокрема клітин імунної системи з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні}, більш конкретно В-клітин пам'яті з переключеним синтезом ізотипу та/або ефекторних Т-клітин пам'яті з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні}, ще більш конкретно зумовлених Т-клітинами аутоімунних порушень та хронічних запальних станів, зокрема вибраних із групи, що складається з псоріатичного артриту, діабету 1 типу, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, псоріазу, астми, гломерулонефриту, спричиненого антитілами до базальної мембрани клубочків, гострого коронарного синдрому. В даному контексті клітини з фенотипом Kv1.3^{на високому рівні} являють собою клітини, де кількості експресованих Kv1.3 знаходяться в діапазоні від 750 до 2900, зокрема від 950 до 2900 каналів Kv1.3 на клітину, що може бути визначено або за допомогою імуногістохімічного фарбування, або аналізу за допомогою методу локальної фіксації потенціалу, добре відомих фахівцям в даній області техніки і описаних, наприклад, в Wulff et al., J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; Rus et al., PNAS 2005, 102, 11094.

У контексті даного винаходу визначити, чи є експресія Kv1.3 в клітинах суб'єкта високою, як визначено в даному документі, можна, зокрема, шляхом

1) одержання зразка від вказаного суб'єкта,

2) необов'язкового виділення із вказаного зразка клітин, де експресія Kv1.3 підлягає визначенню,

3) необов'язкового культивування вказаних клітин в придатному середовищі,

4) визначення рівня експресії Kv1.3 у вказаних клітинах,

де

- вказаний зразок зокрема являє собою зразок рідини, зокрема зразок синовіальної або спинномозкової рідини, зразок, одержаний шляхом лейкофери, або зразок периферичної крові, наприклад, від суб'єкта, який імовірно страждає на ревматоїдний артрит, або зразок тканини, зокрема зразок враженої тканини, такої як тканина з псоріатичного вогнища, синовіальна тканина або інфільтрат головного мозку, від вказаного суб'єкта;

- при цьому вказані клітини, в яких експресія Kv1.3 підлягає визначенню, зокрема, являють собою лімфоцити, В-клітини або Т-клітини, такі як ТЕМ-клітини; CD4⁺ Т-клітини або CD8⁺ Т-клітини;

- вказані клітини, в яких експресія Kv1.3 підлягає визначенню, виділяють за допомогою методик, відомих в даній галузі техніки, зокрема центрифугування в градієнті густини та FACS (сортування клітин з активованою флуоресценцією), при цьому дане виділення застосовують у випадку зі зразками рідин;

- вказане придатне середовище відоме в даній галузі техніки, наприклад, середовище Дульбекко, таке як середовище Дульбекко в модифікації Іскова, яке може бути доповнене необхідними добавками, такими як антибіотики;

- у випадку зі зразками тканин виділення та культивування в певних випадках можуть бути замінені стадією підготовки зразка, наприклад, підготовки шляхом парафінізації;

- експресію Kv1.3 у вказаних клітинах визначають за допомогою відомих у даній галузі техніки методик, зокрема за допомогою фіксації потенціалу, такої як методика локальної фіксації потенціалу, що згадується в даному документі, або шляхом імуногістохімічного забарвлення вказаних клітин і визначення рівня експресії Kv1.3 за допомогою флуоресцентної мікроскопії, такої як описана в літературі, посилання на яку включені в даний документ, при цьому відповідний рівень експресії Kv1.3 у вказаних клітинах можна розрахувати на основі результатів, одержаних за допомогою згаданих вище методик, за допомогою відомих у даній галузі техніки способів, таких як описані в літературі, посилання на яку включені в даний документ;

прикладні дані способів описані, наприклад, в PNAS 2006, 103, 17414; J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 118; PNAS 2005, 102, 11094.

Даний винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, наборів та наборів, що складаються з частин, які містять сполуку за даним винаходом.

Даний винахід додатково стосується застосування сполуки за даним винаходом для одержання фармацевтичних композицій та фармацевтичних композицій, що містять сполуку за даним винаходом, які в додаткових конкретних варіантах здійснення застосовують для лікування та/або профілактики захворювань та/або медичних станів, розкритих у даному документі.

Зокрема, фармацевтичні композиції, описані в даному документі, містять сполуку за даним винаходом та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Крім того, даний винахід стосується готового виробу, який містить пакувальний матеріал та фармацевтичний засіб, що міститься всередині вказаного пакувального матеріалу, при цьому фармацевтичний засіб є терапевтично ефективним щодо медичних станів, описаних у даному документі, і при цьому пакувальний матеріал передбачає етикетку або листок-вкладку в упаковці, які вказують на те, що фармацевтичний засіб є застосовним для попередження або лікування медичних станів, описаних у даному документі, і при цьому вказаний фармацевтичний засіб містить одну або декілька сполук за даним винаходом. Пакувальний матеріал, етикетка і листок-вкладка в упаковці є такими або нагадують такі, які зазвичай вважаються стандартним пакувальним матеріалом, етикетками та листами-вкладками в упаковці для фармацевтичних речовин, що мають подібні типи застосування.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом одержують за допомогою способів, добре відомих і знайомих фахівцю в даній галузі. Як фармацевтичні засоби сполуки за даним винаходом можна застосовувати як такі або, зокрема, в комбінації з відповідними фармацевтичними допоміжними засобами та/або наповнювачами, наприклад, у формі таблеток, таблеток, вкритих оболонкою, капсул, каплет, супозиторіїв, пластирів (наприклад, у формі TTS), емульсій, суспензій, гелів або розчинів, при цьому вміст активної сполуки становить, наприклад, від 0,1 до 99 % або від 0,1 до 95 %, і де шляхом вибору відповідних допоміжних засобів та/або наповнювачів забезпечують відповідність фармацевтичної форми для введення (наприклад, форми з відстроченим вивільненням або ентеросолюбільної форми) активній сполуці та/або необхідному початку дії, що підлягає досягненню.

У конкретних варіантах здійснення шляхи введення вибрані з групи, що складається з внутрішньовенного, перорального, внутрішньом'язового, внутрішньоочного, місцевого та ентерального.

Стандартна доза сполук за даним винаходом у випадку системної терапії (р.о.) зазвичай становить від 0,3 до 30 мг/кг на добу або від 0,3 до 100 мг/кг на добу, для (i.v.) зазвичай становить від 0,3 до 30 мг/кг/год. Вибір оптимального режиму дозування і тривалості лікування, зокрема необхідних у кожному випадку оптимальної дози та способу введення активних сполук, може здійснити фахівець у даній галузі на основі його/її спеціальних знань.

Фахівець у даній галузі знайомий з допоміжними засобами, середовищами-носіями, наповнювачами, розріджувачами, носіями або допоміжними речовинами, які є придатними для потрібних фармацевтичних складів, препаратів або композицій, з огляду на його/її спеціальні знання. На додаток до розчинників, гелеутворювачів, мазевих основ та інших наповнювачів для активної сполуки у фармацевтичних композиціях за даним винаходом можна застосовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергувальні засоби, емульгатори, консерванти, солюбілізатори, барвники, комплексуютьвальні засоби або речовини, що підвищують проникну здатність.

Залежно від конкретного захворювання та/або медичного стану, які підлягають лікуванню або попередженню, необов'язково спільно зі сполуками за даним винаходом можна вводити додаткові терапевтичні активні засоби, які зазвичай вводять для лікування або попередження даного захворювання. Використовувані в даному документі додаткові терапевтичні засоби, які зазвичай вводять для лікування або попередження конкретного захворювання, відомі фахівцеві в даній галузі як такі, що призначені для лікування даного захворювання.

У додатковому аспекті даного винаходу сполуки за даним винаходом можна комбінувати зі стандартними терапевтичними засобами, які зазвичай застосовують для лікування описаних у даному документі медичних станів, більш конкретно, вибраних із групи, що включає без обмеження метотрексат, кортикостероїди, такі як преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, бетаметазон, кортизон тощо; мікофенолату мофетил, такролімус, лефлуномід або терифлуномід, циклоспорин А, циклофосфамід, мітоксантрон, фінголімод, азатіоприн, глатирамеру ацетат, диметилфумарат, інгібітор IK-1, такий як TRAM-34, інгібітор JAK, такий як тофацитиніб або братициніп, інгібітор SYK, такий як фостаматиніб, інтерферон-бета (IFN- β).

Фахівцю в даній галузі техніки на основі його/її спеціальних знань відомі загальна(загальні) добова(добові) доза(доза) і форма(форми) введення додаткового(додаткових) терапевтичного(терапевтичних) засобу(засобів), який(які) вводять спільно. Вказана(вказані) загальна(загальні) добова(добові) доза(доза) може(можуть) варіюватися в широкому діапазоні значень. В ході практичного здійснення даного винаходу і залежно від деталей, характеристик або цілей їх застосувань, згаданих вище, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в межах комбінованої терапії окремо, послідовно, одночасно або відстрочено в часі (наприклад, у вигляді одиничних лікарських форм або об'єднаними дозами, у вигляді розділених на дози одиничних лікарських форм або одиничних лікарських форм із допоміжними окремими дозами, у вигляді комбінацій з фіксованими або нефіксованими дозами, у вигляді наборів, що складаються з частин, або у вигляді сумішей) з одним або декількома стандартними терапевтичними засобами. У певних варіантах здійснення дані стандартні терапевтичні засоби передбачають відомі в даній галузі техніки хіміотерапевтичні або протиракові засоби, що цілеспрямовано впливають на мішень.

Отже додатковий аспект даного винаходу передбачає комбінацію або фармацевтичну композицію, що містить перший активний інгредієнт, який являє собою сполуку за даним винаходом або її сіль або гідрат, другий активний інгредієнт, який являє собою відомий у даній галузі техніки терапевтичний засіб для медичних станів, описаних у даному документі, і необов'язково фармакологічно прийнятний носій, розріджувач та/або наповнювач для послідовного, окремого, одночасного або відстроченого в часі застосування в терапії в будь-якому порядку, наприклад, для лікування, попередження або полегшення симптомів захворювань та/або медичних станів, описаних у даному документі.

В даному контексті даний винахід додатково стосується комбінації, що містить перший активний інгредієнт, який являє собою щонайменше одну сполуку згідно з даним винаходом, і другий активний інгредієнт, який являє собою щонайменше один відомий у даній галузі техніки терапевтичний засіб для медичних станів, описаних у даному документі, для окремого, послідовного, одночасного або відстроченого в часі застосування в терапії, як, наприклад, у терапії захворювань, згаданих у даному документі.

Згідно з даним винаходом термін "комбінація" може передбачати комбінацію з фіксованою дозою, комбінацію з нефіксованою дозою або набір, що складається з частин. "Комбінація з фіксованою дозою" визначена як комбінація, в якій вказаний перший активний інгредієнт і

вказаний другий активний інгредієнт присутні разом в одній одиничній дозі або в одному об'єкті. Одним прикладом "комбінації з фіксованою дозою" є фармацевтична композиція, в якій вказаний перший активний інгредієнт і вказаний другий активний інгредієнт присутні в суміші для одночасного введення, такий як склад. Іншим прикладом "комбінації з фіксованою дозою" є фармацевтична комбінація, в якій вказаний перший активний інгредієнт і вказаний другий активний інгредієнт присутні в одній одиниці, не перебуваючи в суміші.

"Набір, що складається з частин" визначено як комбінацію, в якій вказаний перший активний інгредієнт і вказаний другий активний інгредієнт присутні в більш ніж одній одиниці. Одним прикладом "набору, що складається з частин" є комбінація, в якій вказаний перший активний інгредієнт і вказаний другий активний інгредієнт присутні окремо. Компоненти набору, що складається з частин, можна вводити окремо, послідовно, одночасно або відстрочено в часі.

Перший і другий активні інгредієнти комбінації або набору, що складається з частин, згідно з даним винаходом можуть бути присутніми у вигляді окремих складів (тобто незалежно один від одного), які потім беруть разом для одночасного, послідовного, окремого або відстроченого в часі застосування в комбінованій терапії; або упакованими і присутніми разом у вигляді окремих компонентів комбінованого комплексу для одночасного, послідовного, окремого або відстроченого в часі застосування в комбінованій терапії.

Типи фармацевтичного складу першого і другого активного інгредієнта комбінації або набору, що складається з частин, згідно з даним винаходом можуть бути подібними, тобто обидва інгредієнти складені в окремі таблетки або капсули, або можуть бути різними, тобто бути придатними для різних форм введення, як, наприклад, один активний інгредієнт складений у вигляді таблетки або капсули, а інший складений, наприклад, для внутрішньовенного введення.

Кількості першого і другого активних інгредієнтів комбінацій, композицій або наборів згідно з даним винаходом можуть разом являти собою терапевтично ефективну кількість для лікування, профілактики або полегшення симптомів медичного стану, описаного в даному документі.

Додатковий аспект даного винаходу передбачає спосіб спільної терапії медичних станів, описаних у даному документі, у пацієнта, що потребує такого лікування, який передбачає введення вказаному пацієнту окремо, послідовно, одночасно фіксованої або нефіксованої фармакологічно активної, і терапевтично ефективної, і стерпної кількості однієї або декількох сполук згідно з даним винаходом, а також фармакологічно активної, і терапевтично ефективної, і стерпної кількості одного або декількох відомих в даній галузі техніки терапевтичних засобів для медичних станів, описаних у даному документі.

Для одержання фармацевтичних композицій сполуки за даним винаходом відповідним чином змішують із придатними фармацевтичними допоміжними засобами і додатково обробляють з одержанням придатних фармацевтичних складів. Придатні фармацевтичні склади являють собою, наприклад, порошки, емульсії, суспензії, спреї, олії, мазі, жирні мазі, креми, пасти, гелі або розчини. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом одержують за допомогою добре відомих способів.

Терміни "кімнатна температура" або "к. т.", використовувані в даному документі, зазвичай означають приблизно 25 °C.

Застосовувані аналітичні прилади

Аналітичний LC/ESI-MS: автоматичний дозатор Waters 2700. Система Waters 1525 для подачі декількох розчинників. Петльовий дозатор на 5 мкл. Колонка: Phenomenex Onyx Monolithic C18 50×2 мм з передфільтром на 2 мкм із неіржавної сталі. Елюент А: H₂O+0,1 % HCOOH; елюент В: MeCN. Градієнт: від 5 % В до 100 % В за 3,80 хв., потім ізократичне елюювання протягом 0,20 хв., потім знову до 5 % В за 0,07 хв., потім ізократичне елюювання протягом 0,23 хв.; швидкість потоку 0,6 мл/хв. та 1,2 мл/хв.

Одноквадрупольний мас-спектрометр Waters Micromass ZQ 4000 із джерелом іонізації електророзпиленням. Спосіб MS: MS4_15minPM-80-800-35V; режим детектування позитивно/негативно заряджених іонів, маса/заряд 80-800 за 0,5 с; напруга на капілярі: 3,50 кВ; напруга на конусі: 50 В; напруга на помножувачі: 650 В; температура блоку з джерелом і газу для десольватації становить відповідно 120 і 300 °C. Двохвильовий детектор поглинання Waters 2487, встановлений на 254 нм. Програмне забезпечення: Waters Masslynx V 4.0.

Одноквадрупольний мас-спектрометр Waters Micromass LCZ Platform 4000 із джерелом іонізації електророзпиленням. Спосіб MS: MS4_15minPM-80-800-35V; режим детектування позитивно/негативно заряджених іонів, маса/заряд 80-800 за 1 с; напруга на капілярі: 4,0 кВ; напруга на конусі: 30 В; напруга на помножувачі: 900 В; температура блоку з джерелом і газу для десольватації становить відповідно 120 і 300 °C. Детектор на фотодіодній матриці Waters 996, встановлений на 200-400 нм. Програмне забезпечення: Waters Masslynx V4.0.

Значення для $[M+H]^+$, наведені в прикладах, є такими, що представлені на відповідній хроматограмі LC/MS для відповідної сполуки. Всі ці значення виміряні у прийнятних межах $\pm 0,3$ одиниці порівняно з розрахованою точною масою після протонування сполуки.

5 Препаративна тонкошарова хроматографія (препаративна TLC): пластини Merck PLC, силікагель 60 F₂₅₄, 0,5 мм, 1,0 мм або 2,0 мм.

Колонкова хроматографія: силікагель Acros 60A, 0,035-0,070 мм.

10 Препаративна HPLC-MS: автоматичний дозатор Waters 2767, система для подачі декількох розчинників з аналітичними насадками для насоса Waters 600 (100 мкл); регулятор Waters 600; модуль для бінарного градієнта з препаративними насадками для насоса Waters 2525 (500 мкл).
 15 Розведення в колонці: розчинник 1: MeCN:H₂O 70:30 (об./об.), розчинник 2: MeCN:MeOH:DMF 80:15:5 (об./об./об.); швидкість потоку: 5 мл/хв. Автоматичний дозатор 2767 зі шприцом на 10 мл і петльовим дозатором на 10 мл. Колонка з 6-позиційним клапаном Flom 401 з Waters X-Terra RP18, 5 мкм, 19×150 мм із захисним картриджем X-Terra RP18 5 мкм, 19×10 мм, застосовуваним за швидкості потоку 20 мл/хв.; Waters SunFire Prep OBD 5 мкм, 30×50 мм із захисним картриджем SunFire RP18 5 мкм, 19×10 мм, застосовуваним за швидкості потоку 25
 20 мл/хв.; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 мкм, 30×50 мм із захисним картриджем Atlantis, застосовуваним за швидкості потоку 50 мл/хв.; Waters X-Bridge Prep OBD 5 мкм, 19×150 мм із захисним картриджем X-Bridge RP18 5 мкм, 19×10 мм, застосовуваним за швидкості потоку 20 мл/хв.; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 мкм, 19×50 мм із захисним картриджем Atlantis, застосовуваним за швидкості потоку 25 мл/хв., і YMC-Actus Hydrosphere C18 5 мкм, 20×50 мм із захисним картриджем Actus, застосовуваним за швидкості потоку 20 мл/хв. Елюент А: H₂O, що містить 0,1 % (об./об.) HCO₂H, або H₂O, що містить 0,1 % (об./об.) NEt₃; елюент В: MeCN. Різні лінійні градієнти, окремо пристосовані до зразка. Об'єм, що вводиться: 9 мл, залежно від зразка. Додатковий розчинник: MeOH-MeCN-H₂O-HCO₂H 80:15:4,95:0,05 (об./об./об./об.). Додатковий
 25 насос: Waters Reagent Manager, швидкість потоку 0,5 мл/хв. Одноквадрупольний мас-спектрометр Waters ZQ із джерелом іонізації електророзпиленням. Режим детектування позитивно або негативно заряджених іонів, маса/заряд 105-950 за 1 с; напруга на капілярі: 3,6 кВ; напруга на конусі: 45 В; напруга на помножувачі: 700 В; температура зразка і газу для десольватації відповідно становить 120 °С та 250 °С. Пристрій Waters Fraction Collector 2767 із запуском збирання фракцій за сигналом мас- або УФ-детектора. Двохвильовий детектор поглинання Waters 2487, встановлений на 254 нм. Програмне забезпечення: Waters Masslynx V 4.0 SP4.
 30

Спектри ¹H-ЯМР реєстрували за кімнатної температури на Фур'є-спектрометрі ЯМР з надпровідним магнітом Avance™ Bruker, 300 МГц. Хімічні зсуви δ вказані в ppm. Мультиплетність певного сигналу (синглет, дублет, триплет, квартет, мультиплет) вказана відповідним скороченням (відповідно s, d, t, q, m). При цьому "br s" вказує на широкий синглет, а "mc" вказує на центрований мультиплет. Сигнали залишкового розчинника використовували як внутрішні стандарти: δ (CDCl₃) = 7,26, δ (d₆-DMSO) = 2,50, δ (CD₃OD) = 3,31, δ (d₆-ацетон) = 2,05.

Елюенти для препаративної TLC або колонкової хроматографії (CC) на силікагелі
 40 Елюент 1: петролейний ефір/CH₂Cl₂/MeOH; елюент 2: CH₂Cl₂/MeOH; елюент 3: петролейний ефір/етилацетат; при цьому для кожного елюенту використовували згадані вище розчинники в різних співвідношеннях залежно від відповідної сполуки.

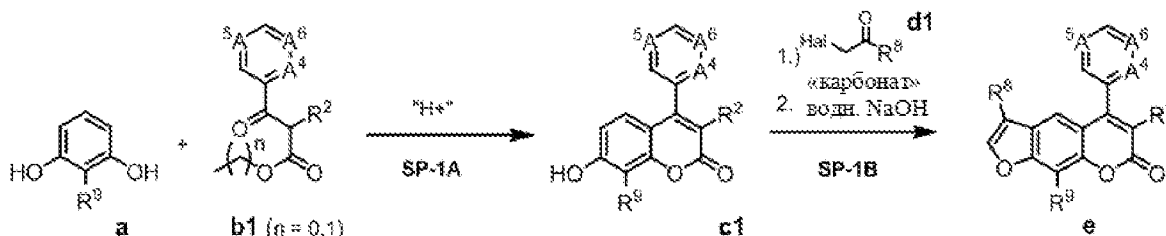
Стандартні протоколи та схеми синтезу структурних блоків

45 За відсутності на ринку необхідні β -кетоестери b1 (схема 1) синтезували за допомогою конденсації Кляйзена з відповідно заміщених естерів бензойної кислоти і відповідних альфа-заміщених естерів оцтової кислоти згідно з Taber et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 1093 і Müller et al., Helvetica Chim. Acta 1998, 81, 317, протоколи синтезу яких включені в даний документ за допомогою посилання. Потрібні структурні блоки одержували у β -кетоестерній таутомерній формі як єдиний або основний компонент у супроводі в більшості випадків їх таутомерною
 50 формою алкіл-3-гідрокси-3-арил-2-пропеноату: етил-3-(2-фторфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату, етил-3-(2-етоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату, етил-3-(2-метоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату, етил-3-(3-метоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату, етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату, метил-3-(2-хлорфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату, етил-2-метил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату, метил-3-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-метил-3-оксопропаноату,
 55 метил-3-(4-метоксипіридин-3-іл)-2-метил-3-оксопропаноату, метил-2-метил-3-(o-толіл)-3-оксопропаноату.

Як приклад наведено ЯМР-спектр для етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату, який було одержано лише у формі β -кетоестеру: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,16 (3H, t, OEt), 1,49 (3H, d, Me), 4,15 (2H, q, OEt), 4,37 (1H, q, CH), 7,47 (2H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, tt, Ar-H), 7,98 (2H, dt, Ar-H).
 60 Подібним чином, як приклад наведено ЯМР-спектр для метил-3-(2-хлорфеніл)-2-метил-3-

оксопропаноату, який було одержано у вигляді суміші з його таутомером у співвідношенні 3:2: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1,48 (3H, d, Me, кето), 1,59 (3H, s, Me, енол), 3,68 (3H, s, OMe, кето), 3,85 (3H, s, OMe, енол), 4,35 (1H, q, CH, кето), 7,30-7,49 (4H кето + 4H енол, m, Ar-H), 12,57 (1H, s, OH, енол).

5 Схеми 1



Стандартна процедура 1 (SP-1): синтез фурукумаринів (див. схему 1)

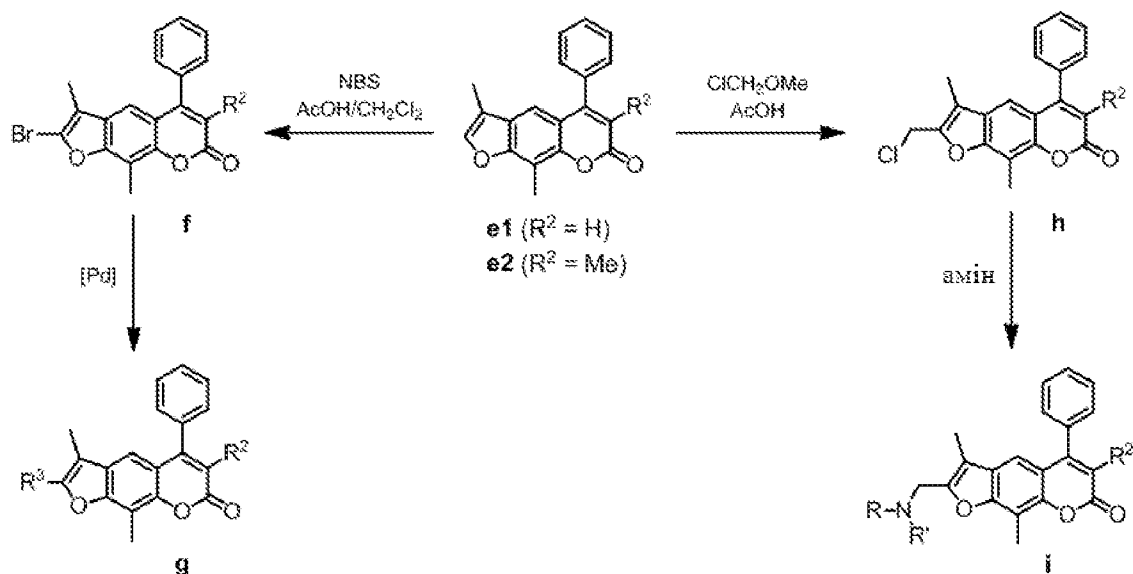
10 SP-1A (адаптовано з J. Org. Chem. 1962, 27, 3703): відповідний резорцин а (0,36-4,0 ммоль, 1,0 екв.) обробляли відповідним β -кетоестером b1 (1,0 екв.) і трифтороцтовою кислотою (1-2 мл/ммоль) при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакцію гасили додаванням води з льодом. Суміш тричі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали один раз водн. NaHCO_3 (5 %) і висушували над MgSO_4 з одержанням неочищеного кумарину c1.

15 SP-1B (адаптовано з Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Chem. Nat. Comp. 2000, 36, 478; Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539): еквіваленти (екв.) вказані щодо кількості резорцину, що використовується в SP-1A.

20 1-а стадія: неочищений кумарин c1 розчиняли в ацетоні (10 мл/ммоль; для більшого масштабу використовували 5 мл/ммоль), K_2CO_3 (2,0 екв.), NaI (0,3 екв.) і відповідному альфа-галоген-кетоні d1 (1,6 екв.), і суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Солі відфільтровували, осад промивали ацетоном і фільтрат концентрували до сухого стану.

25 2-а стадія: неочищену суміш поглинали за допомогою iPrOH (3-10 мл/ммоль) і обробляли 1,0 н. водн. NaOH (3-10 мл/ммоль) за 80 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури та підкислювали 5 % водн. HCl (до pH 1-2). Потім додавали H_2O і одержану суспензію зберігали при приблизно 4 °C протягом ночі. Залежно від кінцевого результату, осад або відфільтровували і промивали за допомогою 5 % водн. NaHCO_3 , деіонізованої води і на завершення Et_2O (SP-1B-1), або у разі мутної суміші вказану суміш екстрагували етилацетатом або CH_2Cl_2 , об'єднані органічні фази промивали насиченим водн. NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 і очищали за допомогою препаративної ТСХ або колонкової хроматографії на силікагелі для синтезів у більшому масштабі (SP-1B-2) з одержанням фурукумаринів e.

Схеми 2



3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (e1) синтезували згідно з SP-1A з використанням 2-метилрезорцину та етилбензоїлацетату; вихід 53 % (30 ммоль; продукт осаджували при охолодженні реакційної суміші до к. т., фільтрували і промивали водою та MeOH, або реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом) і SP-1B-1 (з використанням хлорацетону d2; кінцеве очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, від 100 % петролейного етеру до елюенту 3-6:4, і перекристалізація з MeOH).

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

3,9-Диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (e1): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290,93; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,16 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,12 (3H, d, Me), 2,53 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,56-7,62 (5H, m, Ar-H), 7,88 (1H, m, Ar-H).

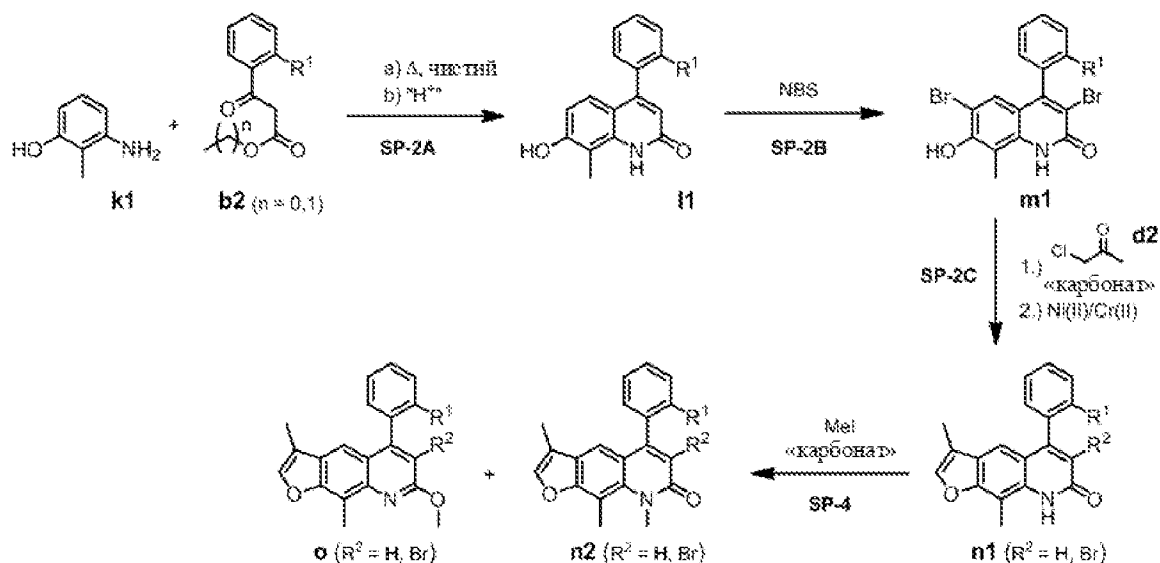
Бромовання 3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону (e1)

Сполуку (e1) (3,4 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 і AcOH (кожний 4,5 мл/ммоль). Додавали N-бромсукцинімід (1,2 екв., в CH_2Cl_2 , 2 мл/ммоль), і суміш перемішували за к. т. протягом 1 год., а потім розводили за допомогою CH_2Cl_2 і промивали за допомогою 5 % водн. NaHCO_3 . Органічну фазу висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. За необхідності залишок очищали за допомогою препаративної TLC (CH_2Cl_2 100 %); вихід 84-96 %. 2-Бром-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (f): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,90; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,61 (3H, m, Ar-H).

Хлорметилування 3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону (e1)

Додавали хлорметил-метиловий етер (25 екв.) до розчину сполуки (e1) (3,4 ммоль) в HOAc (22 мл/ммоль) і перемішували при к. т. протягом ночі. Додавали додаткову кількість хлорметил-метилового етеру (25 екв.) і суміш перемішували при к. т. протягом додаткових 24 год., а потім виливали в суміш льоду/води і одержаний осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент 3-4:1); вихід 11 %. 2-(Хлорметил)-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (h): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338,86; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,19 (3H, d, Me), 2,65 (3H, s, Me), 4,72 (2H, s, CH_2), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,39-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H).

Схема 3



Стандартна процедура 2 (SP-2): синтез фуροхінолонів (див. схему 3)

SP-2A

- 5 Змішували 3-аміно-о-крезол (**k1**) (1,0 екв.) і відповідний метил/етил-3-арил-3-оксoproпаноат **b2** (1,0 екв.) і нагрівали за 145°C протягом 5 год. з одержанням переважно N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-3-оксо-3-арилпропанаміду, який потім піддавали циклізації шляхом обробки зависі за допомогою TFA (2,5 мл/ммоль) протягом 1-3 год. за 72°C . Додавали суміш льоду/води і одержаний осад відфільтровували і промивали водою з одержанням неочищеного 7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-ону **I1** (SP-2A-1). Як альтернатива (SP-2A-2), суміш розділяли між водою та етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і висушували над MgSO_4 , і неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюент 3-1:1).

SP-2B

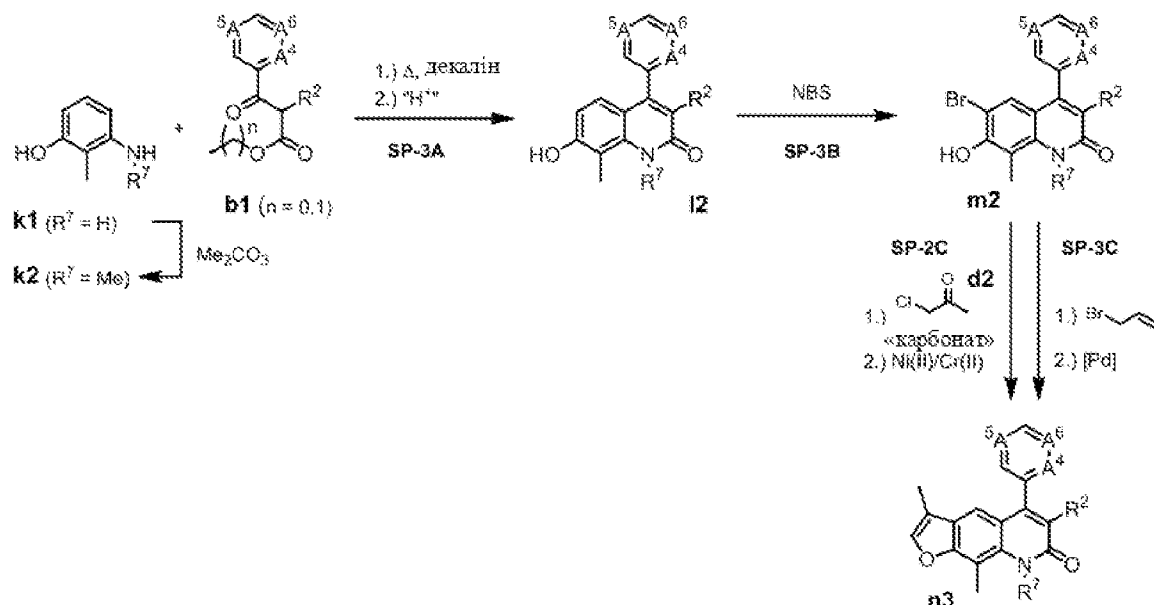
- 15 Суспендували 7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он **I1** (1,0 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл/ммоль) і DMSO (0,75 мл/ммоль) і охолоджували до -10°C . Додавали HN(iPr)_2 (0,5 екв.), NBS по краплях додавали [1,0 екв. в CH_2Cl_2 (2,5 мл/ммоль) і DMSO (0,38 мл/ммоль)]. Після перемішування при -10°C протягом 1 год. додатково повільно додавали NBS (0,5 екв., у CH_2Cl_2 і DMSO, як вказано вище), і це повторювали ще раз. Суміш розділяли між CH_2Cl_2 і 0,5 М водн. HCl. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водн. NaHCO_3 і висушували над MgSO_4 . За допомогою хроматографії на силікагелі одержували 3,6-дибром-7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он **m1**.

SP-2C (адаптована 1-а стадія: J. Med. Chem. 2004, 47, 6392 і Chem. Pharm. Bull. 1983, 852)

- 25 1-а стадія: 3,6-дибром-7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он **m1** (1,0 екв.) розчиняли в iPrOH (5 мл/ммоль) та 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундецені (1,5 екв.) і обробляли хлорацетоном (**d2**) (1,2 екв.) за 80°C протягом 2,5 год. У разі неповного перетворення знову додавали вищезгадані кількості DBU і хлорацетону (**d2**) і перемішування продовжували за 80°C протягом 1,5 год. Суміш розділяли між CH_2Cl_2 або етилацетатом і водою. Об'єднані органічні фази промивали лимонною кислотою (5 %, водн.) та сольовим розчином і висушували над MgSO_4 . Виділення 3,6-дибром-8-метил-7-(2-оксoproпокси)-4-арилхінолін-2(1H)-ону здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі.

- 30 2-а стадія: 3,6-дибром-8-метил-7-(2-оксoproпокси)-4-арилхінолін-2(1H)-он (1,0 екв.) розчиняли в DMF (30 мл/ммоль) в атмосфері аргону. Додавали NiCl_2 (0,33 екв.) і CrCl_2 (10 екв.) і суміш перемішували при 125°C протягом 1-2 год. Солі видаляли шляхом фільтрації, осад на фільтрі промивали за допомогою DMF. Фільтрат розділяли між CH_2Cl_2 або етилацетатом і 1,0 М водн. HCl. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і сушили над MgSO_4 , а потім здійснювали очищення за допомогою препаративної TLC (елюент 1-4:6:1), як правило з одержанням 3,9-диметил-5-арилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону **n1** ($\text{R}^2 = \text{H}$) у вигляді основного продукту і 6-бром-3,9-диметил-5-арилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону **n1** ($\text{R}^2 = \text{Br}$) у вигляді побічного продукту в незначній кількості.

Схема 4



Стандартна процедура 3 (SP-3): синтез фуорохінолонів (див. схему 4)

SP-3A

1-а стадія: відповідний метил/етил-3-арил-2-метил-3-оксопропаноат або метил/етил-3-арил-3-оксопропаноат $b1$ (1,1 екв.) розчиняли в транс-декагідронафталіні (1 мл/ммоль; = транс-декалін). Додавали відповідний 3-аміно-о-крезол $k1$ або $k2$ (1,0 екв.), і одержану суміш перемішували протягом 5-10 год. при 170 °С. Після охолодження до кімнатної температури розчинник декантували і залишок промивали петролейним етером. Одержаний 3-арил-N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-3-оксопропанамід висушували *in vacuo*.

2-а стадія: 3-арил-N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-3-оксопропанамід піддавали циклізації в TFA (3 мл/ммоль) протягом 2 год. за 72 °С. Видаляли TFA при зниженому тиску і залишок розділяли між водою і етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водн. $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Відповідну проміжну сполуку, 4-арил-7-гідрокси-8-метилхінолін-2(1H)-он $I2$, очищали за допомогою хроматографії на силікагелі.

SP-3B

4-Арил-7-гідрокси-8-метилхінолін-2(1H)-они $I2$ з різними замісниками в положенні 3 розчиняли в CH_2Cl_2 /DMSO (2:1; 5 мл/ммоль) і охолоджували до 0 °С. Додавали розчин NBS (1,4 екв.) в DMSO (0,35 мл/ммоль NBS) і одержану суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °С. Якщо контроль проходження реакції за допомогою TLC вказував на неповне перетворення, то однією порцією додавали додатковий NBS (1,4 екв.) у вигляді твердої речовини і перемішування продовжували протягом 1 год. за 0 °С. Реакційну суміш гасили насиченим водн. Na_2SO_3 , розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водн. 1 н. HCl і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo* з одержанням відповідних неочищених 3-заміщених-6-бром-4-арил-7-гідрокси-8-метилхінолін-2(1H)-онів $m2$.

SP-3C

1-а стадія: різні 3-заміщені-6-бром-4-арил-7-гідрокси-8-метилхінолін-2(1H)-они $m2$ (1,0 екв.) суспендували в iPrOH (6,0 мл/ммоль). Додавали DBU (1,8 екв.) та алілбромід (1,7 екв.), і одержану суміш нагрівали до 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, і одержаний осад відфільтровували, промивали водою і висушували *in vacuo* з одержанням відповідної неочищеної О-алілованої сполуки. Якщо відбулося недостатнє утворення осаду, то суміш (або як альтернатива надосадову рідину і промивні розчини від осаду) розділяли між H_2O і CH_2Cl_2 .

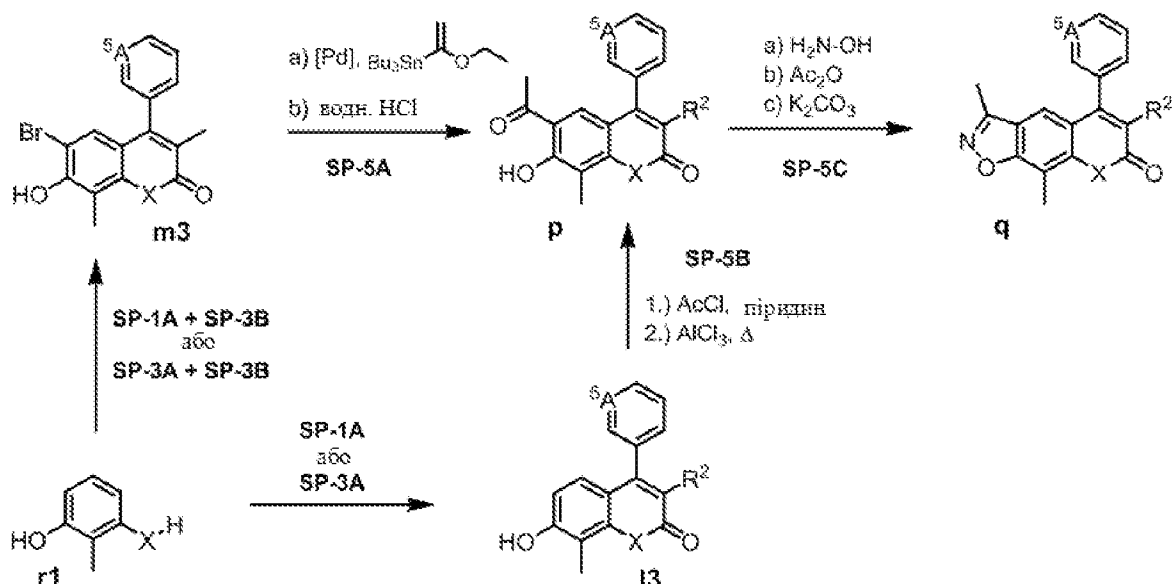
2-а стадія: відповідне неочищене похідне 7-(алілокси)-6-бром-8-метил-4-фенілхінолін-2(1H)-ону (1,0 екв.), гідрат тетрабутиламонію хлориду (1,1 екв.), форміат натрію (1,0 екв.), Na_2CO_3 (2,5 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (0,2 екв.) поміщали у флакон з кришкою, що загвинчується. Додавали DMF (20 мл/ммоль) і одержану суміш дегазували шляхом барботування аргону через розчин. Потім суміш перемішували за 90 °С в атмосфері аргону протягом 1-16 год. Суміш розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали 1 н. водн. NaOH і

сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Відповідний продукт п3 очищали за допомогою хроматографії на силікагелі.

SP-4 (див. схему 3): N/O-метилування фуροхінолонів

Відповідний 3,9-диметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он (який несе різні 6-замісники) п1 (1,0 екв.) розчиняли в DMF (1 мл/0,1 ммоль). Додавали K_2CO_3 (3,0 екв.) та йодметан (2,5 екв.), і суміш нагрівали до 90 °C протягом 2 год. Суспензію фільтрували, осад на фільтрі промивали етилацетатом, і фільтрат екстрагували лимонною кислотою (5 %, водн.) та сольовим розчином. Органічну фазу висушували над MgSO_4 і виділення продукту (п2 і о) здійснювали за допомогою препаративної TLC (елюент 1-10:6:1).

Схема 5



SP5: синтез ізоксазолокумаринів і ізоксазолохінолонів (див. схему 5)

SP-5A:

6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-арил-2H-хромен-2-он або N-заміщений різними заступниками 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-арилхінолін-2(1H)-он м3 (1,0 екв.) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 екв.) поміщали в посудину для обробки мікрохвильовим випромінюванням. Додавали DMF (4,0 мл/ммоль) і 1-етоксивініл-три-н-бутилолова (1,1 екв.), і одержану суміш нагрівали з використанням мікрохвильового випромінювання до 160 °C протягом 15 хв. Додавали додаткову кількість $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 екв.) і 1-етоксивініл-три-н-бутилолова (0,5 екв.), і суміш знову нагрівали з використанням мікрохвильового випромінювання до 160 °C протягом 15 хв. Додавали 1 н. водн. HCl і суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв. Після розбавлення водою суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням відповідної 6-ацетилпохідної р.

SP-5B: (альтернатива SP-5A: перегрупування Фріса)

1^а стадія: відповідний і можливо додатково заміщений 7-гідрокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он або 7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он I3 (1,0 екв.) розчиняли в піридині (3 мл/ммоль). Додавали ацетилхлорид (2,0 екв.), і одержану суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Якщо контроль проходження реакції за допомогою TLC демонстрував неповне перетворення, то додавали додаткову кількість ацетилхлориду (2,0 екв.), і перемішування продовжували за к. т. протягом 17 год. У разі поганої розчинності вихідного матеріалу можна додавати NMP. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 або етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим NaHCO_3 , висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт (можливо додатково заміщений 7-ацетокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он або 7-ацетокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он) безпосередньо використовували для подальшого перегрупування Фріса.

2^а стадія (за аналогією з J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014 і ARKIVOC 2000, 6, 931): відповідний і можливо додатково заміщений 7-ацетокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-он або 7-ацетокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-он (1,0 екв.) і AlCl_3 (5,0 екв.) нагрівали до 170 °C (суміш ставала рідкою/маслянистою за приблизно 145 °C) і перемішували при даній температурі

протягом 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обробляли за допомогою 1 н. водн. HCl (з обробкою ультразвуком). Одержану суспензію розводили водою і екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ або етилацетату. Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2) з одержанням відповідної необов'язково додатково заміщеної 6-ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-онової або 6-ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-онової похідної р.

SP-5C:

відповідну необов'язково додатково заміщену 6-ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-арил-2H-хромен-2-онову або 6-ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-арилхінолін-2(1H)-онову похідну р (1,0 екв.), H₂NOH·HCl (5,0 екв.) та NaAc (5,0 екв.) суспендували в MeOH (7 мл/ммоль) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год., потім концентрували, і залишок розділяли між водою та EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Одержаний неочищений продукт суспендували в оцтовому ангідриді (7,0 мл/ммоль), і додавали CH₂Cl₂, діоксан, DMF або NMP для поліпшення розчинності. Суміш перемішували за к. т. протягом 24 год. Реакційну суміш розводили водою і перемішували протягом 15 хв. Якщо утворювався осад, то його відфільтровували, промивали водою і поглинали в CH₂Cl₂. Дану органічну фазу висушували над Na₂SO₄. Якщо не відбулося утворення осаду або воно відбулося в недостатній мірі, то суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали насиченим водн. NaHCO₃ і сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. В обох згаданих вище випадках розчинник видаляли in vacuo, і одержану проміжну сполуку піддавали циклізації шляхом обробки за допомогою K₂CO₃ (2,2 екв.) в суспензії толуолу (7 мл/ммоль) за при 110 °C протягом 2 год. Толуол видаляли in vacuo. Залишок суспендували в CH₂Cl₂ і фільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту q.

Схема 6

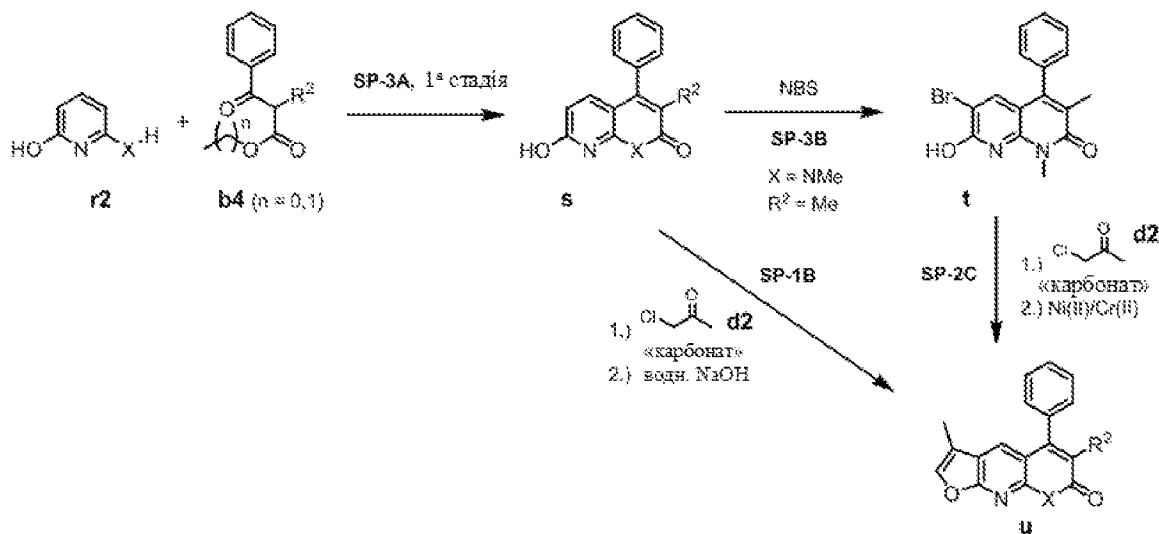
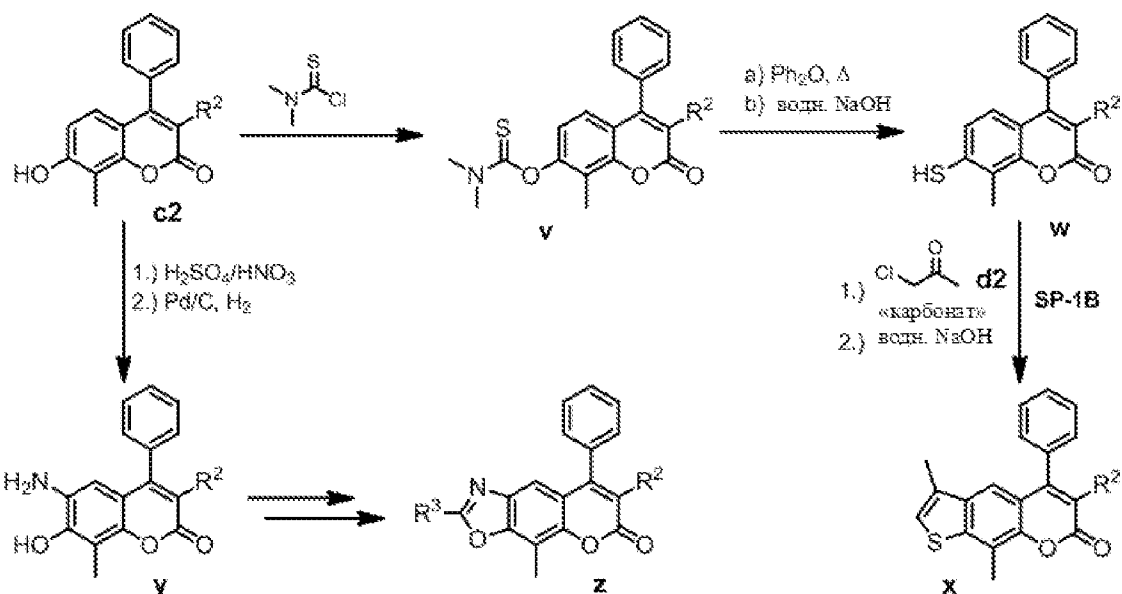


Схема 7

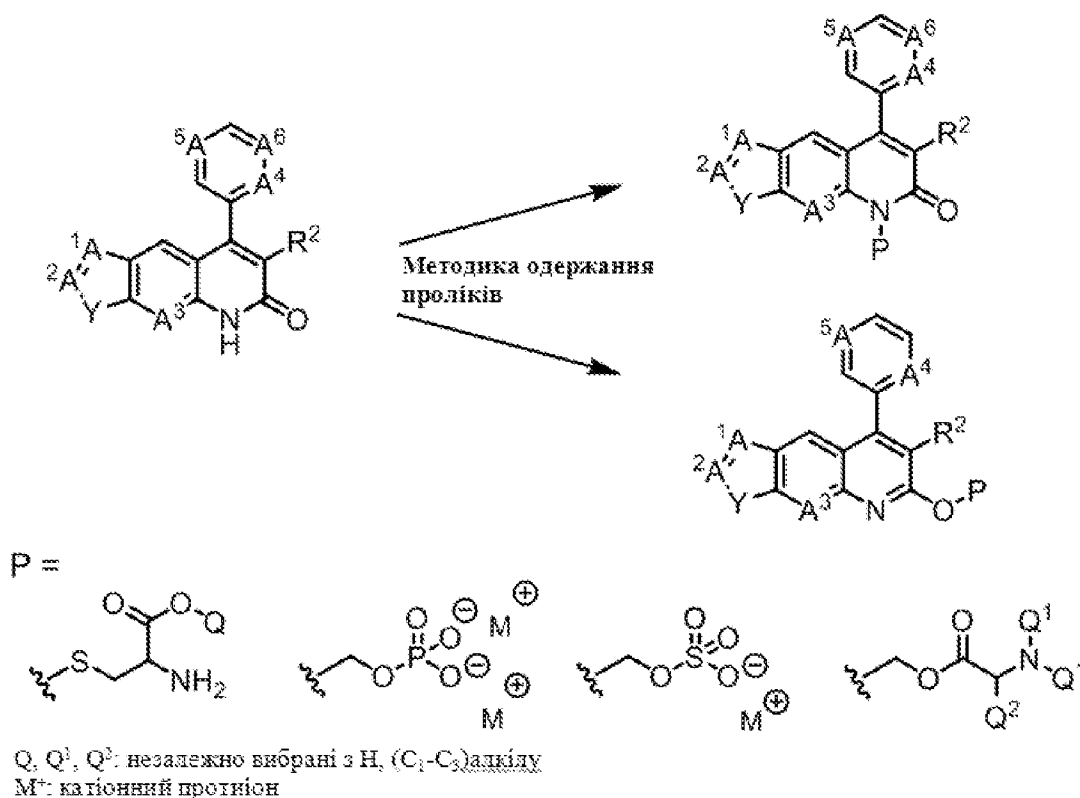


Одержання проліків із сполук за даним винаходом

Відповідно до визначених варіантів здійснення даного винаходу, лактамну ланку ($R^7=\text{H}$) можна використовувати для приєднання функціональних груп з одержанням проліків із вказаної сполуки. Кілька варіантів описані в "Prodrugs: Challenges and Rewards, Part 2, Series: Biotechnology: Pharmaceutical Aspects" (Stella, Borchardt, Hageman, Oliyai, Maag, Tilley; Eds.), Springer 2007, Chapter 3.4. Електрофіли можуть вступати в реакцію з лактамною ланкою при депротонуванні або по атому азоту, або у формі лактиму по атому кисню. Такі електрофіли можуть бути представлені сульфенілхлоридами, зокрема одержаними з цистеїну (див. Guarino et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4910). Інша група проліків може бути одержана за допомогою приєднання групи, що містить метиленовий лінкер, або до азоту, або до кисню лактаму. Такі групи можуть бути вибрані з фосфатів і фосфатних естерів (див. Chassaing et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 1111), сульфатів або похідних амінокислот, зв'язаних за допомогою їх карбоксильної групи. Таким чином, проліки зі сполук за даним винаходом вибрані з групи, що складається з похідних сульфенілу, похідних сульфурилоксиметилу, похідних фосфорилоксиметилу або похідних ацилоксиметилу у формі лактаму або лактиму вказаних сполук, зокрема похідних, показаних на схемі 8 нижче.

Схема 8

20



Приклади сполук за даним винаходом

Більша частина процедур синтезу відноситься до вищенаведених стандартних процедур (SP). Там, де це може бути застосовано, відступи від SP докладно вказані в круглих дужках, тоді як не згадані стадії проводили згідно з протоколом SP і тому як приклад їх повторно не наводили.

Зверніть увагу, що приклади 1-25, 35, 37-39, 41-48, 50, 53, 57, 58, 62 і 63 не є частиною даного винаходу і служать як ілюстративні приклади.

Приклад 1. 5-(2-Метоксифеніл)-3,9-диметил-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-(2-метоксибензоїл)ацетату і 2-метилпрезорцину згідно з SP-1A (0,36 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 1-4:6:1; або CC, елюент 3-4:1); вихід 23 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,75 (3H, s, OMe), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,08 (1H, dd, Ar-H), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, td, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,51 (1H, td, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,08.

Приклад 2. 5-(3-Метоксифеніл)-3,9-диметил-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-(3-метоксибензоїл)ацетату і 2-метилпрезорцину з виходом 11 % згідно з SP-1A (0,36 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 1-4:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,05-7,10 (2H, m, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, t, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,05.

Приклад 3. 5-(2-Хлорфеніл)-3,9-диметил-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-(2-хлорбензоїл)ацетату і 2-метилпрезорцину з виходом 25 % згідно з SP-1A (0,64 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 3-3:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H), 7,58 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 325,07.

Приклад 4. 3,9-Диметил-5-(3-(трифторметил)феніл)-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-(3-трифторметилбензоїл)ацетату і 2-метилпрезорцину згідно з SP-1A (0,81 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1 (використовуючи хлорацетон d2) і препаративної TLC (елюент 1-4:6:1) щодо фільтрату; вихід 36 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,16 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, s, Ar-H), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,67-7,73 (2H, m, Ar-H), 7,76 (1H, s, Ar-H), 7,80-7,85 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 359,03.

Приклад 5. 5-(2-Фторфеніл)-3,6,9-триметил-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-3-(2-фторфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату і 2-метилрезорцину з виходом 23 % згідно з SP-1A (4,0 ммоль; час здійснення реакції становив 5,5 год., кумарин c1 очищали за допомогою препаративної TLC, елюент 3-7:3) із наступним проведенням SP-1B-2 (2,6 екв. хлорацетону d2; препаративна TLC, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Ar-H), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,32 (2H, m, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,49-7,58 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322,89.

Приклад 6. 5-(3-Метоксифеніл)-3,6,9-триметил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-3-(3-метоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 17 % згідно з SP-1A (1,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2 (2,6 екв. хлорацетону d2; препаративна TLC, елюент 1-4:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,21 (3H, d, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 7,03-7,12 (2H, m, Ar-H), 7,39 (1H, m, Ar-H), 7,33-7,45 (2H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334,88.

Приклад 7. 5-(2-Метоксифеніл)-3,6,9-триметил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-3-(2-метоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 29 % згідно з SP-1A (2,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2 (2,6 екв. хлорацетону d2; проміжну сполуку розчиняли в CH₂Cl₂ і фільтрували через силікагель, а кінцевий продукт очищали за допомогою препаративної TLC, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,94 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,74 (3H, s, OMe), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,07-7,16 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,54 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334,86.

Приклад 8. 5-(2-Фторфеніл)-3,9-диметил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-(2-фторбензоїл)ацетату та 2-метилрезорцину згідно з SP-1A (4,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1 (використовуючи хлорацетон d2) і кінцевого очищення за допомогою колонкової хроматографії (елюент 2-9:1); вихід 31 %. ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,46 (1H, s, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, td, Ar-H), 7,62-7,70 (1H, m, Ar-H), 7,89 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 309,12.

Приклад 9. 3,6,9-Триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 52 % згідно з SP-1A (4,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1 (2,6 екв. хлорацетону d2; проміжну сполуку розчиняли в CH₂Cl₂ і фільтрували через силікагель), кінцевого очищення за допомогою додаткової фільтрації через силікагель (CH₂Cl₂) і перекристалізації з EtOH. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,98 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,61 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,16.

Приклад 10. 5-(2-Етоксифеніл)-3,6,9-триметил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з етил-3-(2-етоксифеніл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 5 % згідно з SP-1A (2,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2 (2,6 екв. хлорацетону d2; препаративна TLC, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,18 (3H, t, OEt), 1,96 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 4,01 (2H, qd, OEt), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,14 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,42-7,50 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 348,87.

Приклад 11. 5-(2-Хлорфеніл)-3,6,9-триметил-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Синтезували з метил-3-(2-хлорфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину згідно з SP-1A (0,48 ммоль), із наступним проведенням SP-1B-2 (2,6 екв. хлорацетону d2; препаративна TLC, елюент 3-9:1); вихід 4 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,73 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,26 (1H, m, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,43-7,52 (1H, m, Ar-H), 7,58-7,63 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 339,14.

Приклад 12. 3,9-Диметил-2-морфоліно-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (див. схему 2, g)

У герметизованій пробірці в атмосфері аргону змішували 70 мг 2-бром-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону (f1) (0,19 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (Pd₂dba₃, 0,05 екв.), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу (0,2 екв.) та трет-пентоксиду натрію (1,4 екв.) в толуолі (2 мл/ммоль). Після додавання морфоліну (1,2 екв.) суміш перемішували при 110 °C протягом ночі. Суміш фільтрували через бавовняну вату, фільтрат концентрували і залишок двічі очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 3-2:1; із наступним проведенням другої хроматографії за допомогою суміші петролейний етер/етилацетат/MeOH – 6:3:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки з виходом 13 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,31 (4H, t, морфолініл), 3,85 (4H, t, морфолініл), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,14 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,56 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 375,94.

Приклад 13. 3,9-Диметил-7-оксо-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-2-карбонітрил (див. схему 2, g)

2-Бром-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (f1) (0,3 ммоль), CuCN (4,0 екв.), Pd₂dba₃ (0,2 екв.) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (1,6 екв.) суспендували в діоксані (5 мл) і суміш перемішували за 100 °C протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і

фільтрували через Celite®. Фільтрат промивали за допомогою 5 % водн. NaHCO_3 , сольового розчину і H_2O . Органічний шар висушували над MgSO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 3-2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки з виходом 10 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,65 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,48 (3H, m, Ar-H), 7,55-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 315,93.

Приклад 14. 3,9-Диметил-2-(морфолінометил)-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (див. схему 2, i)

Суміш 2-(хлорметил)-3,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-ону (h1) (0,07 ммоль), морфоліну (2,0 екв.) і K_2CO_3 (3,0 екв.) в ацетонітрилі (14 мл/ммоль) перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 16 год. з наступним охолодженням до к. т., фільтрацією, промиванням ацетонітрилом і концентруванням *in vacuo*. Надлишок морфоліну видаляли шляхом спільного випарювання з толуолом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2-95:5); вихід: 27 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,29 (3H, s, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,12 (4H, br s, морфолініл), 4,05 (4H, br s, морфолініл), 4,25 (2H, br s, CH_2), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,58 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 389,94.

Приклад 15. 2-((Диметиламіно)метил)-3,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (див. схему 2, i)

В закритому флаконі 2-(хлорметил)-3,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (h1) (0,12 ммоль) і KI (0,1 екв.) в THF (1,5 мл/ммоль) обробляли диметиламіном (2 М в THF, 10 екв.) за 65 °C протягом 90 хв., потім розділяли між EtOAc і 2 М водн. NaOH. Органічну фазу висушували над MgSO_4 і концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2-95:5); вихід: 61 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,14 (3H, s, Me), 2,32 (6H, s, NMe_2), 2,63 (3H, s, Me), 3,59 (2H, s, CH_2), 6,29 (1H, s, Ar-H), 7,31 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,57 (5H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 347,94.

Приклад 16. 3-Етил-6,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату і 2-метилрезорцину з виходом 21 % згідно з SP-1A (4,0 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1, використовуючи 1-бром-2-бутанон (2,6 екв.; продукт осаджували і фільтрували, поглинали за допомогою CH_2Cl_2 і фільтрували через подушку з силікагелю з використанням як елюенту CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1,20 (3H, t, Et), 1,98 (3H, s, Me), 2,52 (2H, qd, Et), 2,63 (3H, s, Me), 6,90 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, t, Ar-H), 7,47-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 318,89.

Приклад 17. 3-Метил-5-(о-толіл)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-3-оксо-3-о-толілпропаноату та резорцину з виходом 10 % згідно з SP-1A (0,7 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (2,6 екв.; препаративна TLC, елюент 3-3:1; з наступним проведенням другої хроматографії з елюентом 1-70:60:15). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,12 (3H, d, Me), 2,19 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, d, Ar-H), 7,36 (1H, t, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Приклад 18. 3-Метил-5-(м-толіл)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-3-оксо-3-м-толілпропаноату та резорцину з виходом 40 % згідно з SP-1A (0,72 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1, використовуючи хлорацетон (d2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,47 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,30 (1H, m, Ar-H), 7,36 (1H, d, Ar-H), 7,44 (1H, t, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Приклад 19. 5-(2-Метоксифеніл)-3-метил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-(2-метоксибензоїл)ацетату та резорцину з виходом 18 % згідно з SP-1A (0,72 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1, використовуючи хлорацетон (d2) (2,6 екв.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 3,73 (3H, s, OMe), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,10 (1H, td, Ar-H), 7,22 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,43 (1H, s, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 307,07.

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

Дану сполуку синтезували з етил-(3-метоксибензоїл)ацетату та резорцину з виходом 29 % згідно з SP-1A (0,70 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1, використовуючи хлорацетон (d2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,18 (3H, d, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,02 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,13 (2H, m, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,52 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 307,10.

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

Синтезували з етил-(2-хлорбензоїл)ацетату та резорцину з виходом 52 % згідно з SP-1A (0,66 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 1-70:60:15). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,14 (3H, d, Me), 6,31 (1H,

s, Ar-H), 7,12 (1H, s, Ar-H), 7,36 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,50 (1H, td, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311,03.

Приклад 22. 5-(3-Хлорфеніл)-3-метил-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-(3-хлорбензоїл)ацетату та резорцину з виходом 43 % згідно з SP-1A (0,68 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-1, використовуючи хлорацетон (d2). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,19 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,58 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311,09.

Приклад 23. 9-Метокси-3-метил-5-феніл-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етилбензоїлацетату та 2-метоксирезорцину з виходом 17 % згідно з SP-1A (0,57 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 1-10:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,15 (3H, d, Me), 4,32 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,19 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307,07.

Приклад 24. 3-Метил-5-феніл-7H-фууро[2,3-b]пірано[3,2-e]піридин-7-он (див. схему 6)

Реакцію здійснювали згідно з SP-3A (1^{-а} стадія), використовуючи етилбензоїлацетат (b4) і гідрохлорид піридин-2,6-діолу (r2) (6,78 ммоль). Крім того, додавали NEt₃ (1,2 екв.). У ході здійснення стадії реакції безпосередньо одержували циклізовану проміжну сполуку, а обробку за допомогою TFA не здійснювали (SP-3A, 2^{-а} стадія). Розчинник декантували від осадженого продукту, який промивали петролейним етером і очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2-9:1) з одержанням 7-гідрокси-4-феніл-2H-пірано[2,3-b]піридин-2-ону (s). Дану проміжну сполуку перетворювали в 7-(2-оксопропокси)-4-феніл-2H-пірано[2,3-b]піридин-2-он згідно з SP-1B-2 із одержанням вказаної в заголовку сполуки із загальним виходом 2 %: 1^{-а} стадія, використовували 2,6 екв. хлорацетону (d2) (час здійснення реакції: 3 год.). Після видалення солей фільтрат очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2-95:5) з наступним проведенням препаративної TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ - 96:2:2).

Проміжна сполука 7-(2-оксопропокси)-4-феніл-2H-пірано[2,3-b]піридин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,27 (3H, s, Me), 5,05 (2H, s, CH₂), 6,29 (1H, s, Ar-H), 6,81 (1H, d, Ar-H), 7,39-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d, Ar-H).

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

Приклад 25. 3,6-Диметил-5-феніл-7H-фууро[2,3-b]пірано[3,2-e]піридин-7-он (див. схему 6)

Дану сполуку синтезували за аналогією з прикладом 24, використовуючи відповідний β-кетоестер етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноат (b4) і гідрохлорид піридин-2,6-діолу (r2) на першій стадії реакції (нагрівання продовжували до 12 год.). Загальний вихід: 3 %.

Проміжна сполука 3-метил-7-(2-оксопропокси)-4-феніл-2H-пірано[2,3-b]піридин-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 5,02 (2H, s, CH₂), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,32 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,57 (3H, m, Ar-H).

Вказана в заголовку сполука: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,13 (3H, d, Me), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,63 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291,83.

Приклад 26. 6-Бром-3,9-диметил-5-фенілфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Синтезували з етил-3-оксо-3-фенілпропаноату та 3-аміно-орто-крезолу згідно з SP-2 (3,0 ммоль; SP-2A-1; обробка SP-2B за допомогою колонкової хроматографії, елюент 2-95:5; обробка SP-2C, 1^{-а} стадія, за допомогою препаративної TLC, елюент 1-4:10:1) із загальним виходом 4 % разом із 3,9-диметил-5-фенілфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-оном із загальним виходом 8 %.

Проміжна сполука 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (l1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃/CD₃OD; калібрували щодо залишкових сигналів CD₃OD): δ = 2,32 (3H, s, Me), 6,38 (1H, s, Ar-H), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,21 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,40 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,49 (3H, m, Ar-H); ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ацетон): δ = 2,42 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,48-7,56 (3H, m, Ar-H).

Проміжна сполука 3,6-дибром-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (m1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,46 (3H, s, Me), 6,08 (1H, br s, OH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,59 (3H, m, Ar-H), 9,53 (1H, br s, NH).

Побічний продукт 3,9-диметил-5-фенілфууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он (n1, R²=H, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃/CD₃OD; калібрували щодо залишкового сигналу CDCl₃): δ = 2,14 (3H, d, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,62 (1H, s, Ar-H), 7,26 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,54 (6H, m, Ar-H).

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

Альтернативно, вказану в заголовку сполуку синтезували з етил-3-оксо-3-фенілпропаноату та 3-аміно-орто-крезолу згідно з SP-3 (16,0 ммоль; обробка SP-3A, 2^а стадія, шляхом промивання одержаної неочищеної твердої речовини за допомогою CH₂Cl₂; SP-3B проводили з одержанням дибромованого продукту; обробка SP-3C, 2^а стадія, за допомогою препаративної TLC, петролейний етер/CH₂Cl₂/етилацетат - 2:5:3) із загальним виходом 2 % (див. схему 4).

Приклад 27. 6-Бром-5-(2-фторфеніл)-3,9-диметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану у заголовку сполуку синтезували з етил-(2-фторбензоїл)ацетату та 3-аміно-орто-крезолу згідно з SP-2 (2,0 ммоль; SP-2A-2; обробка SP-2B за допомогою препаративної TLC, елюент 1-4:6:1; обробка SP-2C, 1^а стадія, за допомогою препаративної TLC, елюент 3-1:1) із загальним виходом 0,5 % разом із 5-(2-фторфеніл)-3,9-диметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-оном із загальним виходом 1 %.

Проміжна сполука 4-(2-фторфеніл)-7-гідрокси-8-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (l1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ = 2,34 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 6,97 (1H, dd, Ar-H), 7,22-7,40 (3H, m, Ar-H), 7,49-7,56 (1H, m, Ar-H).

Проміжна сполука 3,6-дибром-4-(2-фторфеніл)-7-гідрокси-8-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (m1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,43 (3H, s, Me), 7,07 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,40 (4H, m, Ar-H і OH), 7,50-7,58 (1H, m, Ar-H), 9,19 (1H, br s, NH).

Проміжна сполука 3,6-дибром-4-(2-фторфеніл)-8-метил-7-(2-оксопропокси)-1,2-дигідрохінолін-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,51 (2H, s, CH₂), 7,17 (1H, s, Ar-H), 7,20-7,39 (3H, m, Ar-H), 7,52-7,60 (1H, m, Ar-H), 10,16 (1H, br s, NH).

Побічний продукт 5-(2-фторфеніл)-3,9-диметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он (n1, R²=H, схема 3): результат LC/MS [M+H]⁺: 307,92

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

Приклад 28. 6-Бром-3,9-диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Приклад 29. 3,9-Диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказані в заголовку сполуки (приклади 28 і 29) синтезували з етил-3-оксо-3-о-толілпропаноату та 3-аміно-орто-крезолу згідно з SP-2 (2,0 ммоль; SP-2A-2; обробка SP-2B за допомогою препаративної TLC, елюент 1-4:6:1; обробка SP-2C, 1^а стадія за допомогою препаративної TLC, елюент 3-1:1) із загальним виходом 1 % для 6-бром-3,9-диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону разом із 3,9-диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-оном із загальним виходом 0,5 %.

Проміжна сполука 7-гідрокси-8-метил-4-(2-метилфеніл)-1,2-дигідрохінолін-2-он (l1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ = 2,08 (3H, s, Me), 2,34 (3H, s, Me), 6,23 (1H, s, Ar-H), 6,68 (1H, d, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,15 (1H, d, Ar-H), 7,26-7,40 (3H, m, Ar-H).

Проміжна сполука 3,6-дибром-7-гідрокси-8-метил-4-(2-метилфеніл)-1,2-дигідрохінолін-2-он (m1, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 6,96 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,31-7,46 (4H, m, Ar-H і OH), 9,24 (1H, br s, NH).

Проміжна сполука 3,6-дибром-8-метил-4-(2-метилфеніл)-7-(2-оксопропокси)-1,2-дигідрохінолін-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,50 (2H, s, CH₂), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,33-7,47 (3H, m, Ar-H), 10,07 (1H, br s, NH).

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

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

Приклад 30. 5-(2-Фторфеніл)-3,6,9-триметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил-3-(2-фторфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату та 3-аміно-о-крезолу (8,0 ммоль) згідно з SP-3A (колонкова хроматографія, елюент 2-95:5, SP-3B і SP-2C (очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5, з наступною препаративною TLC, елюент 2-5:5 з наступною препаративною HPLC) із загальним виходом 4 %. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,86 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,41-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 11,13 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322,05.

Приклад 31. 3,6,9-Триметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували з 3-аміно-о-крезолу (6,5 ммоль) і етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату згідно з SP-3 (SP-3A: колонкова хроматографія, елюент 2-95:5; SP-3C, 2^a стадія: препаративна TLC, елюент 2-95:5) із загальним виходом 10 %.

5 Проміжна сполука 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (l2, схема 4): ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,78 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 6,56 (1H, d, Ar-H), 6,62 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,43-7,56 (3H, m, Ar-H), 9,82 (1H, br s, NH або OH), 10,68 (1H, br s, OH або NH).

10 Вказана в заголовку сполука: ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,83 (3H, s, Me), 2,00 (3H, d, Me), 2,59 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H), 11,03 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 304,18.

15 Як альтернатива, 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он, одержаний на стадії SP-3B, може бути перетворений у вказану в заголовку сполуку згідно з SP-2C (продукт повторно кристалізували з MeOH, маточний розчин очищали за допомогою препаративної TLC, елюент 3-9:1) із загальним виходом 6 % в перерахунку на 3-аміно-о-крезол (див. схему 4).

Приклад 32. 3,8,9-Триметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували з 3,9-диметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону (побічний продукт синтезу в прикладі 26; 0,1 ммоль) згідно з SP-4 з виходом 11 % разом із 45 % побічного продукту у вигляді 7-метокси-3,9-диметил-5-фенілфуро[3,2-g]хіноліну.

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

25 Побічний продукт у вигляді лактимного етеру, що являє собою 7-метокси-3,9-диметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін (o, R²=H, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,20 (3H, d, Me), 2,90 (3H, s, Me), 4,15 (3H, s, OMe), 6,81 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,55 (6H, m, Ar-H), 7,66 (1H, m, Ar-H).

Приклад 33. 6-Бром-3,8,9-триметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували в ході проведення реакції в прикладі 26 (0,1 ммоль) згідно з SP-4 із виходом 3 %, з 33 % побічного продукту у вигляді 6-бром-7-метокси-3,9-диметил-5-фенілфуро[3,2-g]хіноліну.

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

35 Побічний продукт у вигляді лактимного етеру, що являє собою 6-бром-7-метокси-3,9-диметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін (o, R²=Br, схема 3): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,89 (3H, s, Me), 4,23 (3H, s, OMe), 7,20 (1H, s, Ar-H), 7,29-7,34 (2H, m, Ar-H), 7,47 (1H, m, Ar-H), 7,50-7,60 (3H, m, Ar-H).

Приклад 34. 3,6,8,9-Тетраметил-5-фенілфуро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

40 Синтез 2-метил-3-(метиламіно)фенолу згідно з US2004/0127747, прикладом 3 (див. схему 4, перетворення k1 в k2): 3-аміно-о-крезол (4,1 ммоль, 1,0 екв.) і натрієвий цеоліт типу Y (125 мг/ммоль; від Sigma Aldrich, номер за кат. 334448) суспендували в диметилкарбонаті (5 мл/ммоль). Одержану суміш перемішували за 90 °C протягом 48 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт використовували для подальшого перетворення без очищення.

45 Вказану в заголовку сполуку синтезували з 2-метил-3-(метиламіно)фенолу (6,5 ммоль) і етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату згідно з SP-3 (SP-3A: колонкова хроматографія, елюент 2-95:5; SP-3C, 1^a стадія: час здійснення реакції 1 год., препаративна TLC, елюент 3-1:1; SP-3C, 2^a стадія: очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 3-1:1), загальний вихід 3 %.

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

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

55 Приклад 35. 3,6,9-Триметил-5-феніл-7H-хромено[6,7-d]ізоксазол-7-он

Вихідний матеріал, 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2H-хромен-2-он, синтезували як описано вище (проміжна сполука в ході синтезу у прикладі 9), вихід 79 % після SP-1A (від 4,0 до 8,0 ммоль; неочищений продукт фільтрували через подушку з силікагелю, від CH₂Cl₂ до елюенту 2-95:5).

7-Гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (1,88 ммоль) піддавали бромуванню згідно з SP-3B із одержанням 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону з виходом 64 % (після очищення за допомогою препаративної TLC, елюент CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,43 (3H, s, Me), 5,87 (1H, br s, OH), 6,94 (1H, s, Ar-H), 7,17-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,57 (3H, m, Ar-H).

Вказану в заголовку сполуку синтезували з 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону (1,0 ммоль) згідно з SP-5A і SP-5C (кожне очищали за допомогою препаративної TLC, елюент CH_2Cl_2) із загальним виходом 16 % (див. схему 5). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,61 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,09.

Приклад 36. 3,6,9-Триметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-он

Синтезований 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-фенілхінолін-2(1H)-он, описаний як проміжний продукт в ході синтезу у прикладі 31, одержували в результаті реакції SP-3A (20-70 ммоль) та SP-3B (0,4-14 ммоль) з виходом 33 %.

Вказану в заголовку сполуку синтезували з 6-бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-фенілхінолін-2(1H)-ону (0,9 ммоль) згідно з SP-5A і SP-5C (кожну сполуку очищали за допомогою препаративної TLC, елюент 2-5:5) із загальним виходом 8 %. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ = 1,84 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,64 (3H, m, Ar-H), 11,24 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,05.

Приклад 37. 6,9-Диметил-4-феніл-2Н-тієно[3,2-g]хромен-2-он (див. схему 7)

Синтез вихідного матеріалу, 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону, описаний вище як проміжна сполука в ході синтезу сполуки e1 на схемі 2, 3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-ону, який одержували з виходом 75 % з етилбензоїлацетату і 2-метилрезорцину після SP-1A (50 ммоль).

7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (c2) (2,0 ммоль) розчиняли в діоксані (5 мл/ммоль), додавали 4-диметиламінопіридин (0,1 екв.), диметилтіокарбамоїлхлорид (1,2 екв.) і триетиламін (2,0 екв.), і суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Осад на фільтрі промивали діоксином і фільтрат концентрували in vacuo. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,34 (3H, s, Me), 3,40 і 3,48 (кожний 3H, s, NMe_2), 6,35 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, d, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (3H, m, Ar-H).

Одержаний О-(8-метил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоат (v) розчиняли в простому дифеніловому етері (5 мл/ммоль) і перемішували при 250 °C в умовах мікрохвильового випромінювання протягом 2 год. Реакційну суміш безпосередньо завантажували в колонку для флеш-хроматографії (від петролейного етеру до елюенту 3, 2:1) з одержанням S-(8-метил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоату з виходом 83 % за дві стадії. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,60 (3H, s, Me), 3,09 (6H, br s, NMe_2), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,30 (1H, d, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,53 (3H, m, Ar-H).

S-(8-Метил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоат розчиняли в MeOH (20 мл/ммоль). Додавали 2 М водн. NaOH (6 екв.) і суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі з наступним поділом між водою і CH_2Cl_2 . Потім водну фазу підкислювали за допомогою HCl. Шляхом екстракції за допомогою Et_2O висушування органічної фази над MgSO_4 і видалення розчинника одержували неочищений 7-меркапто-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (w).

7-меркапто-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (w) перетворювали у вказану в заголовку сполуку за допомогою хлорацетону (d2) (2,6 екв.), згідно з SP-1B-1. Продукт осаджували, відфільтровували, поглинали за допомогою CH_2Cl_2 і фільтрували через подушку із силікагелю, елюент CH_2Cl_2 . Вихід за 3 стадії (в перерахунку на S-(8-метил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоат): 8 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,32 (3H, d, Me), 2,70 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (5H, m, Ar-H), 7,60 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,85.

Приклад 38. 2,4-Диметил-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (див. схему 7)

Синтезований вихідний матеріал, 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он, описаний вище як проміжна сполука в ході синтезу сполуки e1 на схемі 2, 3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-ону, одержували з виходом 75 % з етилбензоїлацетату та 2-метилрезорцину після SP-1A (50 ммоль).

7-Гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (c2) (4,8 ммоль; 1,0 екв.) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (1,9 мл/ммоль). Після охолодження до -20 °C повільно додавали суміш 1:3 (об./об.) концентрованої азотної кислоти і концентрованої сірчаної кислоти (0,3 мл/ммоль) протягом періоду, що становив 30 хв. Перемішування продовжували при -20 °C

протягом 10 хв. Суміш виливали на лід. Одержану суспензію (після танення льоду) екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 , об'єднані органічні шари висушували над MgSO_4 і неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 3-2:1) із одержанням 7-гідрокси-8-метил-6-нітро-4-феніл-2Н-хромен-2-ону з виходом 33 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,45 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,56-7,59 (3H, m, Ar-H), 8,18 (1H, s, Ar-H), 11,20 (1H, s, OH).

Відновлення нітрогрупи здійснювали в автоклаві. 7-Гідрокси-8-метил-6-нітро-4-феніл-2Н-хромен-2-он (1,5 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в MeOH (7,5 мл/ммоль). Додавали Pd/C (10 % на вугіллі; 0,05 екв. Pd) і суміш перемішували в атмосфері водню (4 бар) при кімнатній температурі протягом 90 хв. Суспензію фільтрували через шприцевий фільтр PTFE (розмір пор: 0,45 мкм), і фільтрат концентрували та висушували у високому вакуумі з одержанням 6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону (у) з виходом 88 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,29 (3H, s, Me), 4,42 (3H, br s, OH/NH₂), 6,09 (1H, s, Ar-H), 6,60 (1H, s, Ar-H), 7,31-7,36 (2H, m, Ar-H), 7,39-7,43 (3H, m, Ar-H).

Неочищений 6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (у) (1,2 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в DMF (2,5 мл/ммоль) і додавали п-толуолсульфонат піридинію (0,15 екв.) і 1,1,1-триметоксидетан (1,7 екв.). Суміш перемішували при 60 °C протягом 90 хв. Леткі речовини видаляли під зниженим тиском, і залишок висушували у високому вакуумі. Вказану в заголовку сполуку, 2,4-диметил-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (z), одержували в кількості 15 % після очищення за допомогою препаративної TLC (елюент 3 - 4:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,64 (3H, s, Me), 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,83.

Приклад 39. 4-Метил-2-((метиламіно)метил)-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-он

Неочищений 6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он синтезували як описано у прикладі 38. Циклізацію з одержанням 2-(бромметил)-4-метил-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-ону здійснювали за аналогією з Tetrahedron 2010, 66, 8189: до суміші 6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону (1,0 ммоль, 1,0 екв.) у поліфосфорній кислоті (40 екв.) додавали бромцтову кислоту (1,15 екв.). Суміш перемішували при 130 °C протягом ночі. Після додавання води (40 мл) завись перемішували при 60 °C протягом 30 хв. і знову охолоджували до кімнатної температури. Суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 , об'єднані органічні шари промивали водою і висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного 2-(бромметил)-4-метил-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-ону з виходом 50 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,67 (3H, s, Me), 4,58 (2H, s, CH_2), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,66 (1H, s, Ar-H).

2-(Бромметил)-4-метил-8-феніл-6Н-хромено[6,7-d]оксазол-6-он (0,3 ммоль, 1,0 екв.) і йодид калію (0,1 екв.) суспендували в THF (2 мл/ммоль). Після додавання метиламіну (2 M в THF; 1,2 екв.) суміш перемішували при 65 °C протягом 90 хв. Після охолодження суміш розділяли між EtOAc і 2 н. водн. NaOH. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували над MgSO_4 і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою повторюваної препаративної TLC (перша з елюентом 2 – 95:5; друга з елюентом 3-1:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки з виходом 4 %. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2,65 (3H, s, NMe), 2,67 (3H, s, Me), 4,20 (2H, s, CH_2), 6,38 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 321,17.

Приклад 40. 5-(2-Хлорфеніл)-3,6,9-триметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували з метил-3-(2-хлорфеніл)-2-метил-3-оксипропаноату та 3-аміно-о-крезолу (8,1 ммоль) згідно з SP-3A (колонкова хроматографія, елюент 2-95:5), SP-3B і SP-2C (очищення за допомогою препаративної TLC, 1-а стадія: елюент 2-95:5; 2-а стадія: елюент 2-95:5 із наступною преп. HPLC) із загальним виходом 4 %. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,70 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H), 7,69-7,73 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H), 11,12 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 338,02.

Приклад 41. 3-Циклопропіл-9-метил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Синтезований вихідний матеріал, 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он, описаний вище як проміжна сполука в ході синтезу сполуки e1 на схемі 2, одержували з виходом 75 % з етилбензоїлацетату та 2-метилрезорцину після SP-1A (50 ммоль).

Починаючи з 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону (0,4 ммоль), вказану в заголовку сполуку синтезували з виходом 34 % після SP-1B-2, використовуючи 2,6 екв. 2-бром-1-циклопропілетанону (час здійснення реакції: 3 год.) (після екстракції кінцевий продукт кристалізували з метанолу). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 0,60 (2H, m, CH_2), 0,87 (2H, m, CH_2),

1,71 (1H, m, CH), 2,61 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,57 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 317,05.

Приклад 42. 3-Циклопропіл-6,9-диметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 12 % згідно з SP-1A (4,2 ммоль; неочищений продукт фільтрували через подушку із силікагелю, від CH₂Cl₂ до елюенту 2-5:5) з наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи 2-бром-1-циклопропілетанон (2,6 екв.; час здійснення реакції на стадії 1=75 хв.; час здійснення реакції на стадії 2=45 хв.) (препаративна TLC, елюент 1 - 7:3:0,1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 0,54 (2H, m, CH₂), 0,81 (2H, m, CH₂), 1,63 (1H, m, CH), 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (3H, m, Ar-H), 7,48-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 331,03.

Приклад 43. 3,6,9-Триметил-4-феніл-2Н-тісно[3,2-*g*]хромен-2-он

Вихідний матеріал, 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-он, синтезували згідно з вищеописаним (проміжна сполука в ході синтезу у прикладі 9), з виходом 79 % після SP-1A (від 4,0 до 8,0 ммоль; неочищений продукт фільтрували крізь прокладку з силікагелю, від CH₂Cl₂ до елюенту 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 6,67 (1H, d, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,55 (3H, m, Ar-H).

Подальші перетворення для одержання вказаної в заголовку сполуки за аналогією до прикладу 37, починаючи з 4,0 ммоль 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону (с2, див. схему 7):

- стадія 1: додаткова препаративна TLC (елюент 2 - 95:5), О-(3,8-диметил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоат (v) із виходом 63 %; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 3,43 і 3,49 (кожний 3H, s, NMe₂), 6,87 (1H, d, Ar-H), 6,91 (1H, d, Ar-H), 7,24-7,29 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H).

- стадія 2: S-(3,8-диметил-2-оксо-4-феніл-2Н-хромен-7-іл)диметилкарбамотіоат із виходом 85 %; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,08 (6H, br s, NMe₂), 6,83 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,29 (3H, m, Ar-H), 7,47-7,55 (3H, m, Ar-H).

- стадія 3: додаткова препаративна TLC (елюент 2-98:2), 7-меркапто-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (w) із виходом 42 %;

- стадія 4: перетворення 7-меркапто-3,8-диметил-4-феніл-2Н-хромен-2-ону у вказану в заголовку сполуку здійснювали із застосуванням ацетону (d2) (2,6 екв.) згідно з SP-1B-1. Продукт осаджували, відфільтровували, очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 1-4:6:0,1). Вихід: 10 %.

Проміжна сполука 3,8-диметил-7-[(2-оксопропіл)сульфаніл]-4-феніл-2Н-хромен-2-он: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 3,69 (2H, s, CH₂), 6,76 (1H, d, Ar-H), 6,96 (1H, d, Ar-H), 7,16-7,20 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,53 (3H, m, Ar-H).

Вказана в заголовку сполука: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,23 (3H, d, Me), 2,68 (3H, s, Me), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,06.

Приклад 44. 3,9-Диметил-5-(піридин-3-іл)-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з метил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 16 % згідно з SP-1A (0,64 ммоль) із наступним проведенням SP-1B-2, використовуючи хлорацетон (d2) (препаративна TLC, елюент 1-10:6:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,24 (1H, s, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,52 (1H, ddd, Ar-H), 7,83 (1H, dt, Ar-H), 8,76 (1H, d, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292,04.

Приклад 45. 3,9-Диметил-7-оксо-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-2-карбонітрил

3,6,9-Триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (приклад 9, 8,0 ммоль) піддавали 2-бромованню згідно з протоколом бромовання, описаним для схеми 2 (перетворення e2 на f2) з одержанням 98 % 2-бром-3,6,9-триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону після очищення за допомогою препаративної TLC (елюент 2-99:1). Останню сполуку (0,39 ммоль) перетворювали у вказану в заголовку сполуку згідно з процедурою, описаною для прикладу 13 (очищення за допомогою додаткових препаративних TLC, елюент 2-8:2, потім елюент 3-9:1), із виходом 6 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,30 (3H, s, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 330,05.

Приклад 46. 2-((Диметиламіно)метил)-3,6,9-триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он

3,6,9-Триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-он (приклад 9, 2,3 ммоль) піддавали 2-хлорметилуванню згідно з протоколом хлорметилування, описаним для схеми 2 (перетворення e2 на h2) з одержанням 73 % 2-(хлорметил)-3,6,9-триметил-5-феніл-7Н-фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону після перекристалізації осаду з метанолу. Останню сполуку (0,39 ммоль) перетворювали у вказану в заголовку сполуку згідно з процедурою, описаною для прикладу 15 (очищення за допомогою повторної препаративної TLC, елюент 2-95:5, потім елюент 3 - 9:1), з виходом 18 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,07 (3H, s, Me), 2,30 (6H, s, NMe₂), 2,62 (3H, s, Me), 3,57 (2H, s, CH₂), 6,82 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 361,97.

Приклад 47. 4-Метил-8-феніл-6H-хромено[6,7-d]оксазол-6-он

6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он синтезували як описано для прикладу 38 (див. схему 7). Шляхом циклізації з одержанням вказаної у заголовку сполуки досягали виходу 33 %: 6-аміно-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (у) (0,58 ммоль; 1,0 екв.) розчиняли в DMF (1,5 мл) і додавали п-толуолсульфонат піридинію (0,15 екв.) і триметилортоформіат (1,7 екв.). Суміш перемішували при 60 °C протягом 90 хв. Леткі речовини видаляли під зниженим тиском, залишок висушували in vacuo та очищали за допомогою послідовних препаративних TLC (перша: елюент 2-95:5; друга: елюент 1-10:9:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, s, Ar-H), 8,12 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 278,05.

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

Синтезований вихідний матеріал, 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2H-хромен-2-он, описаний вище як проміжна сполука в ході синтезу у прикладі 9, одержували з виходом 79 % після SP-1A (від 4,0 до 8,0 ммоль; неочищений продукт фільтрували крізь прокладку з силікагелю, від CH₂Cl₂ до елюенту 2-95:5). Подальші стадії проводили за аналогією до процедури синтезу, описаної для прикладу 38 (див. схему 7):

а) 7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2H-хромен-2-он (с2) (4,5 ммоль) піддавали нітрозилуванню з одержанням 7-гідрокси-3,8-диметил-6-нітро-4-феніл-2H-хромен-2-ону з виходом 24 %;

б) 6-нітрогрупу відновлювали з одержанням 6-аміно-7-гідрокси-3,8-диметил-4-феніл-2H-хромен-2-ону (у), використовуючи 0,1 екв. [Pd], час здійснення реакції становив 16 год. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (елюент 2-95:5); вихід: 33 %;

с) циклізація з 1,1,1-триметоксиетаном забезпечувала вказану в заголовку сполуку з виходом 23 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306,06.

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

До розчину 2-метокси-6-метиламінопіридину (20 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (0,75 мл/ммоль) додавали N,N-діізопропілетиламін (1,5 екв.) при 0 °C. До реакційної суміші по краплинах додавали розчин пропіонілхлориду (1,5 екв.) у тетрагідрофурані (0,75 мл/ммоль) протягом 20 хвилин. Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Суспензію фільтрували, і тверду речовину промивали тетрагідрофураном. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений залишок розділяли між CH₂Cl₂ і насиченим водн. розчином NaHCO₃, водну фазу екстрагували декілька разів за допомогою CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO₄ і концентрували in vacuo. Неочищений залишок очищали за допомогою вакуумної перегонки в Kugelrohr ("трубка з шаровим розширенням") (температура кипіння: 180 °C при 5 мбар) з одержанням N-(6-метоксипіридин-2-іл)-N-метилпропанаміду у вигляді жовтої олії з виходом 88 %; ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 0,99 (3H, t, CH₃), 2,33 (2H, q, CH₂), 3,24 (3H, s, NMe), 3,83 (3H, s, OMe), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,04 (1H, d, Ar-H), 7,77 (1H, t, Ar-H).

Розчин діізопропіламіду літію (1,2 екв., 1,6 М в THF) в сухому THF (1,5 мл/ммоль) охолоджували до -15 °C, N-(6-метоксипіридин-2-іл)-N-метилпропанамід (15 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в сухому THF (2 мл/ммоль) і додавали по краплях протягом 3 хвилин при інтенсивному перемішуванні в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 60 хвилин при -15 °C. Етилбензоат (1,2 екв.) розчиняли в THF (1,5 мл/ммоль) і додавали по краплях протягом 15 хвилин при -15 °C. Забезпечували нагрівання суміші до к. т. протягом 3 год. і перемішували при к. т. протягом ще 15 год., після чого її екстрагували за допомогою насиченого водн. NH₄Cl і сольового розчину, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Одержану олію червоно-оранжевого кольору кристалізували із суміші CH₂Cl₂/петролейний етер з одержанням N-(6-метоксипіридин-2-іл)-N, 2-диметил-3-оксо-3-фенілпропанаміду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини з виходом 36 %; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,45 (3H, d, Me), 3,33 (3H, s, NMe), 3,88 (3H, s, OMe), 4,63 (1H, q, CH), 6,62 (1H, d, Ar-H), 6,78 (1H, d, Ar-H), 7,39 (2H, tt, Ar-H), 7,51 (1H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, t, Ar-H), 7,86 (2H, dt, Ar-H).

N-(6-метоксипіридин-2-іл)-N, 2-диметил-3-оксо-3-фенілпропанамід (5,2 ммоль) піддавали циклізації до 7-метокси-1,3-диметил-4-феніл-1,2-дигідро-1,8-нафтиридин-2-ону (вихід 86 %) згідно з SP-3A, 2^a стадія: час здійснення реакції становив 7 год.; реакцію гасили шляхом додавання по краплях суміші у воду з льодом. Одержаний осад відфільтровували, промивали за допомогою водн. NaHCO₃ (5 %), поглинали за допомогою суміші CH₂Cl₂/MeOH 95:5 і знову фільтрували. Фільтрат висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo; ¹H ЯМР (300 МГц,

CDCl₃): δ = 2,01 (3H, s, Me), 3,90 (3H, s, NMe), 4,04 (3H, s, OMe), 6,47 (1H, d, Ar-H), 7,20 (2H, dt, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,40-7,54 (3H, m, Ar-H).

7-Метокси-1,3-диметил-4-феніл-1,2-дигідро-1,8-нафтиридин-2-он (4,3 ммоль, 1,0 екв.) суспендували у водн. HBr (37 %; 5 мл/ммоль) і охолоджували до 0 °C. Додавали бром (1,1 екв.) по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °C і 2 год. при 100 °C, потім охолоджували до к. т. Одержаний осад відфільтровували і промивали невеликими кількостями MeOH з одержанням 6-бром-7-гідрокси-1,3-диметил-4-феніл-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини з виходом 93 %; ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,85 (3H, s, Me), 3,70 (3H, s, NMe), 7,28 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, dt, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H).

6-Бром-7-гідрокси-1,3-диметил-4-феніл-1,8-нафтиридин-2(1H)-он перетворювали на вказану в заголовку сполуку згідно з SP-2C (3,5 ммоль; 2^{-а} стадія: час здійснення реакції 2 год., кінцеве очищення проводили за допомогою колонкової хроматографії, CH₂Cl₂/етилацетат - 7:3) із виходом 51 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,04 (3H, s, Me), 2,12 (3H, m, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,05.

Приклад 50. 3,9-Диметил-5-феніл-7H-хромено[6,7-d]ізоксазол-7-он

Вихідний матеріал, 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он, синтезували згідно з описаним вище (проміжна сполука в ході синтезу сполуки е1, схема 2), одержували з виходом 75 % із етилбензоїлацетату та 2-метилрезорцину згідно з SP-1A (50 ммоль).

Здійснюючи подальше перетворення 7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-ону на вказану у заголовку сполуку, досягали виходу 16 % згідно з SP-5B (2,0 ммоль; препаративна TLC, елюент 2-100:1) і SP-5C (препаративна TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,35 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, s, Ar-H), 7,54-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292,01.

Приклад 51. 3,9-Диметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-он

Синтезуючи вихідний матеріал, 7-гідрокси-8-метил-4-фенілхінолін-2(1H)-он, досягали виходу 57 % згідно з SP-3A (16,2 ммоль; кінцеве очищення проводили шляхом промивання твердої речовини за допомогою CH₂Cl₂), починаючи з 3-аміно-о-крезолу та етил-2-метил-3-оксо-3-фенілпропаноату.

Здійснюючи подальше перетворення 7-гідрокси-8-метил-4-фенілхінолін-2(1H)-ону на вказану у заголовку сполуку, досягали виходу 14 % згідно з SP-5B (1,6 ммоль; препаративна TLC, елюент 2-95:5) і SP-5C (препаративна TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,72 (3H, s, Me), 6,64 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,60 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H), 10,01 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291,06.

Приклад 52. 3,6,8,9-Тетраметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-он

Вихідний матеріал, 7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-фенілхінолін-2(1H)-он, синтезували згідно з описаним вище (проміжна сполука в прикладі 34), вихід 37 % після SP-3A (4,37 ммоль).

Подальше перетворення 7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-фенілхінолін-2(1H)-ону на вказану у заголовку сполуку здійснювали згідно з SP-5B з виходом 25 % (0,9 ммоль; препаративна TLC, 1^{-а} стадія: елюент 2-95:5; 2^{-а} стадія: елюент 3-1:1) та SP-5C (препаративна HPLC). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,87 (3H, s, Me), 3,94 (3H, s, NMe), 7,10 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 318,94.

Приклад 53. 3,6,9-Триметил-5-(піридин-3-іл)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 43 % згідно з SP-1A (8,1 ммоль; сполуку осаджували після концентрування органічних фаз, одержаних у результаті екстракції) з наступним проведенням SP-1B-2 із використанням 2,6 екв. хлорацетону (d2) (час здійснення реакції на стадії 1=2 год., на стадії 2=1 год.; препаративна TLC, елюент 2 - 95:5, перекристалізація з EtOH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,79 (1H, s, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,54 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,58 (1H, dd, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306,00.

Приклад 54. 3,6,9-Триметил-5-(піридин-3-іл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Структурний блок 7-гідрокси-3,8-диметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату та 3-аміно-о-крезолу з виходом 95 % згідно з SP-3A (8,1 ммоль); нагрівання в транс-декаліні вже зумовлювало практично повну циклізацію лактамної ланки. З метою досягнення повного перетворення використовували нагрівання в TFA згідно з SP-3A, 2^{-ю} стадією; після видалення TFA маслянистий осад поглинали за допомогою CH₂Cl₂ та витягали шляхом додавання діетилового етеру.

Бромування 7-гідрокси-3,8-диметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-ону проводили згідно з SP-3B з виходом 65 % (2,8 ммоль): після гасіння та розведення водою 6-бром-7-гідрокси-3,8-

диметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он утворював осад, і його використовували як такий після промивання невеликими кількостями MeOH і висушування *in vacuo*.

6-Бром-7-гідрокси-3,8-диметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он перетворювали на вказану у заголовку сполуку з виходом 11 % за допомогою SP-3C (0,72 ммоль; 2-а стадія: очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,53 (1H, ddd, Ar-H), 7,65 (1H, dt, Ar-H), 8,57 (1H, d, Ar-H), 8,79 (1H, dd, Ar-H), 9,20 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,00.

Приклад 55. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(піридин-3-іл)фууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

10 Стосовно синтезу структурного блока 2-метил-3-(метиламіно)фенолу див. приклад 34.

Структурний блок 7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он синтезували з етил-2-метил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату та 2-метил-3-(метиламіно)фенолу з виходом 55 % згідно з SP-3A (4,0 ммоль); нагрівання в транс-декаліні вже зумовлювало (майже) повну циклізацію лактамної ланки. Якщо все ще були присутні невеликі кількості N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-N, 2-диметил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропанаміду, то їх перетворювали на потрібні продукти шляхом нагрівання в TFA згідно з SP-3A, 2-ю стадією; після видалення TFA маслянистий осад поглинали за допомогою суміші CH₂Cl₂/MeOH 95:5 і витягали шляхом додавання діетилового ефіру.

20 Бромовання 7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-ону проводили згідно з SP-3B з виходом 76 % (1,7 ммоль): після гасіння та розведення водою 6-бром-7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он екстрагували етилацетатом. Даний продукт використовували як такий без додаткових стадій очищення.

25 6-Бром-7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он перетворювали на вказану у заголовку сполуку з виходом 6 % після SP-2C (0,70 ммоль; очищення після 1-ої стадії за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5; кінцеве очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,85 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,54 (1H, dd, Ar-H), 8,78 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 319,11.

Приклад 56. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(піридин-3-іл)ізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-он

30 Синтез структурного блока 6-бром-7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-ону описано для прикладу 55. 6-Бром-7-гідрокси-1,3,8-триметил-4-(піридин-3-іл)хінолін-2(1H)-он перетворювали на вказану у заголовку сполуку з виходом 8 % після SP-5A (0,70 ммоль; очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5) і SP-5C (очищення за допомогою препаративної HPLC). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,88 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H), 7,68 (1H, dt, Ar-H), 8,55 (1H, s, Ar-H), 8,81 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 320,01.

Приклад 57. 3,9-Диметил-5-(піридин-2-іл)-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

40 Дану сполуку синтезували з метил-3-оксо-3-(піридин-2-іл)пропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 41 % згідно з SP-1A (0,41 ммоль) з наступним проведенням SP-1B-1 з використанням хлорацетону (d₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,43 (1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,50 (1H, ddd, Ar-H), 7,53 (1H, s, Ar-H), 7,61 (1H, d, Ar-H), 7,94 (1H, td, Ar-H), 8,82 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292,06.

Приклад 58. 3,9-Диметил-5-(o-толіл)-7H-фууро[3,2-g]хромен-7-он

45 Дану сполуку синтезували з етил-3-оксо-3-(o-толіл)пропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 7 % згідно з SP-1A (4,0 ммоль; препаративна TLC, елюент 2-95:5) з наступним проведенням SP-1B-2 з використанням 2,6 екв. хлорацетону (d₂) (час здійснення реакції на стадії 1=1 год., на стадії 2=1 год.; препаративна TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 2,06 (3H, d, Me), 2,13 (3H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, dd, Ar-H), 7,38 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, dd, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,88 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305,3.

Приклад 59. 3,6,8,9-Тетраметил-5-(o-толіл)фууро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Стосовно синтезу структурного блока 2-метил-3-(метиламіно)фенолу див. приклад 34.

55 Вказану у заголовку сполуку синтезували з 2-метил-3-(метиламіно)фенолу (0,5 ммоль) і метил-2-метил-3-(o-толіл)-3-оксопропаноату згідно з SP-3 (SP-3A, 1-а стадія: нагрівання до 170 °C протягом 2,5 год. в умовах мікрохвильового випромінювання; SP-3A, 2-а стадія: нагрівання до 150 °C протягом 1 год. в умовах мікрохвильового випромінювання; препаративна TLC, елюент 2-95:5; SP-3C, 1-а стадія: нагрівання до 100 °C протягом 1 год. в умовах мікрохвильового випромінювання, розділення між H₂O та CH₂Cl₂; SP-3C, 2-а стадія: час здійснення реакції 1 год., очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 2-95:5); загальний вихід 4 %. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1,92 (3H, s, Me), 2,02 (3H, s, Me), 2,06 (3H, d,

Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 6,87 (1H, s, Ar-H), 7,07 (1H, d, Ar-H), 7,29-7,42 (4H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 332,3.

Приклад 60. 5-(2-Хлорфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Стосовно синтезу структурного блока 2-метил-3-(метиламіно)фенолу див. приклад 34.

5 Вказану у заголовку сполуку синтезували з 2-метил-3-(метиламіно)фенолу (3,3 ммоль) і метил-3-(2-хлорфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату згідно з SP-3 (SP-3A: препаративна TLC, елюент 2-95:5; SP-3C, 1-а стадія: час здійснення реакції 2 год., розділення між H₂O та CH₂Cl₂; SP-3C, 2-а стадія: час здійснення реакції 1 год., очищення за допомогою послідовних препаративних TLC, елюент 3-3:2, потім елюент 2-98:2), загальний вихід 1 %. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,87 (3H, s, NMe), 6,75 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,61 (2H, m, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 352,3.

Приклад 61. 5-(2-Фторфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Стосовно синтезу структурного блока 2-метил-3-(метиламіно)фенолу див. приклад 34.

15 Вказану у заголовку сполуку синтезували з 2-метил-3-(метиламіно)фенолу (3,3 ммоль) і етил-3-(2-фторфеніл)-2-метил-3-оксопропаноату згідно з SP-3 (SP-3A: препаративна TLC, елюент 2-95:5; SP-3C, 1-а стадія: час здійснення реакції 2 год., розділення між H₂O та CH₂Cl₂; SP-3C, 2-а стадія: час здійснення реакції 1 год., очищення за допомогою послідовних препаративних TLC, елюент 3-3:2, потім елюент 2-98:2), загальний вихід 1 %. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,85 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,86 (3H, s, NMe), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,40-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, mc, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,3.

Приклад 62. 5-(2-Метоксипіридин-3-іл)-3,6,9-триметил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

25 Дану сполуку синтезували з метил-3-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 5 % згідно з SP-1A (4,0 ммоль; препаративна TLC, елюент 2-95:5) з наступним SP-1B-2 з використанням 2,6 екв. хлорацетону (d₂) (час здійснення реакції на стадії 1=1 год., на стадії 2=1 год.; препаративна TLC, елюент 2-5:5). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,83 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,83 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,73 (1H, dd, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,41 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,3.

30 Приклад 63. 5-(4-Метоксипіридин-3-іл)-3,6,9-триметил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

Дану сполуку синтезували з метил-3-(4-метоксипіридин-3-іл)-2-метил-3-оксопропаноату та 2-метилрезорцину з виходом 2 % згідно з SP-1A (2,0 ммоль; препаративна TLC, елюент 2-95:5) із наступним SP-1B-2 з використанням 2,6 екв. хлорацетону (d₂) (час здійснення реакції на стадії 1=2 год., послідовні препаративні TLC, елюент 3-3:2, а потім елюент 2-95:5; стадія 2=1 год.; препаративна TLC, елюент 2-95:5). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,84 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,31 (1H, s, Ar-H), 8,67 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,2.

Приклад 64. 5-(2-Метоксипіридин-3-іл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-он

Стосовно синтезу структурного блока 2-метил-3-(метиламіно)фенолу див. приклад 34.

40 Вказану у заголовку сполуку синтезували з 2-метил-3-(метиламіно)фенолу (3,6 ммоль) і метил-3-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-метил-3-оксопропаноату згідно з SP-3 (SP-3A: препаративна TLC, елюент 2-95:5; SP-3C, 1-а стадія: час здійснення реакції 2 год., розділення між H₂O та CH₂Cl₂; SP-3C, 2-а стадія: час здійснення реакції 1 год., очищення за допомогою препаративної TLC, елюент 3-3:2), загальний вихід 1 %. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,03 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,78 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, NMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,21 (1H, dd, Ar-H), 7,64 (1H, dd, Ar-H), 7,78 (1H, d, Ar-H), 8,37 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 349,3.

Аналіз інгібіторної активності щодо Kv1.3 за допомогою методики локальної фіксації потенціалу

50 Стосовно опису проведення методики локальної фіксації потенціалу для Kv1.3 див. Grissmer et al., Mol. Pharmacol. 1994, 45, 1227; реєстрацію даних у ході проведення методики локальної фіксації потенціалу в конфігурації "цілісна клітина" проводили з кількістю окремих експериментів n≥2 для кожної концентрації сполуки, використовуючи різні клітини. Три або більше різних концентрацій визначали для кривої залежності доза-ефект. Показники IC₅₀, розраховані на основі даних аналізу, показані в таблиці 1.

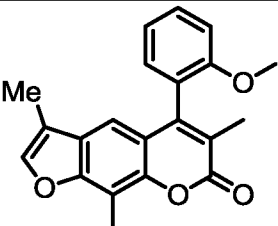
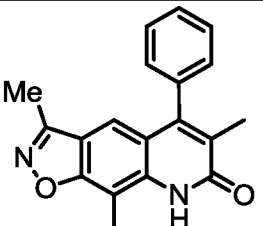
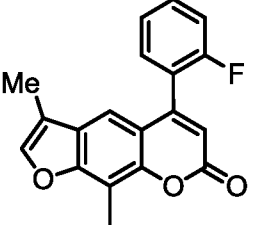
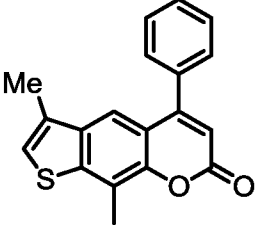
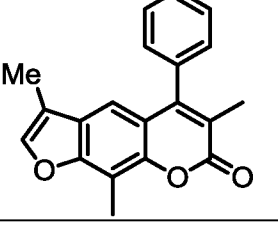
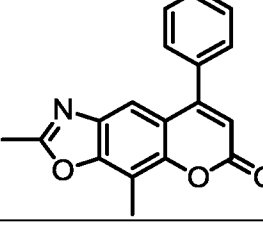
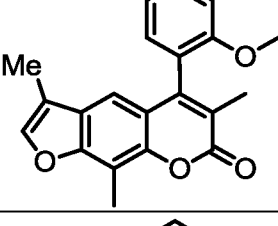
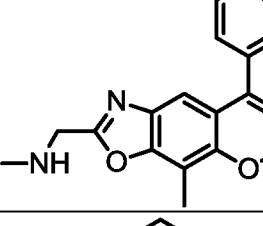
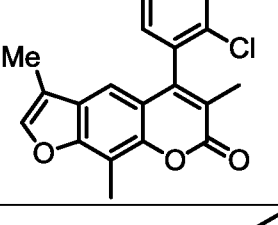
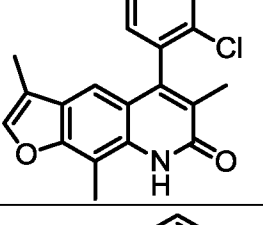
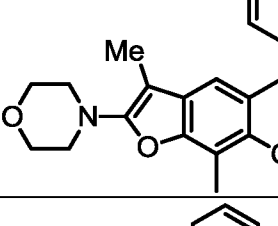
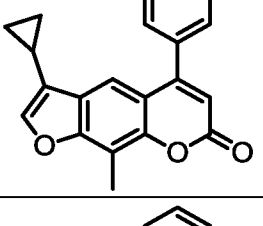
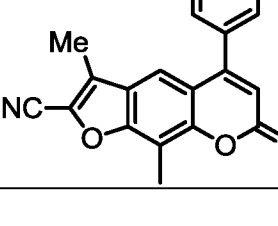
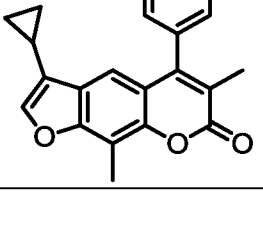
55 Показники IC₅₀ (Kv1.3), одержані за допомогою методики локальної фіксації потенціалу: + = 1501-3000 нМ; ++ = 501-1500 нМ; +++ ≤500 нМ.

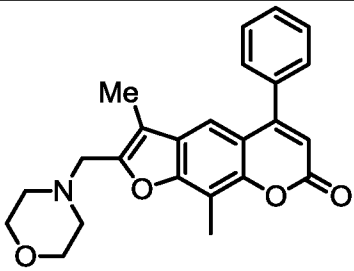
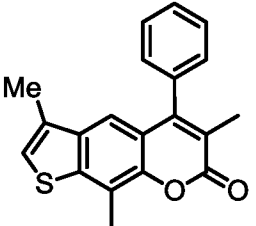
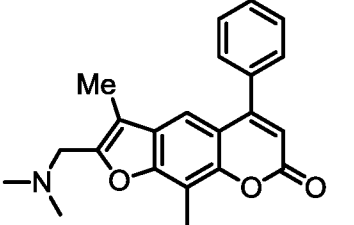
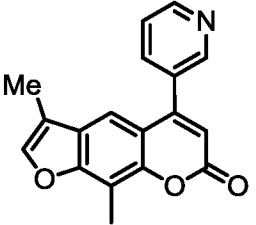
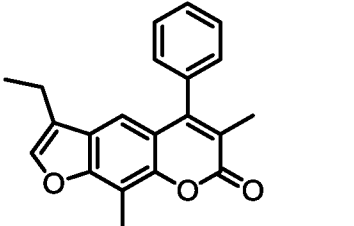
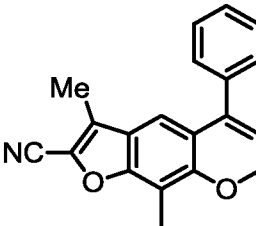
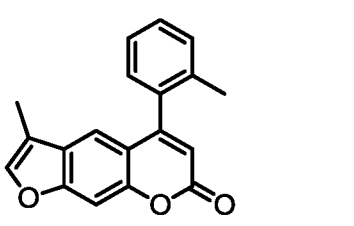
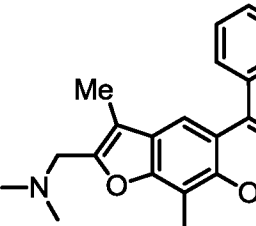
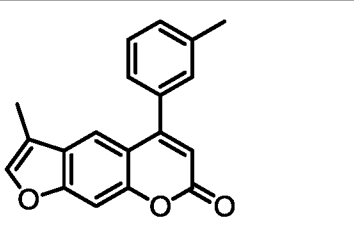
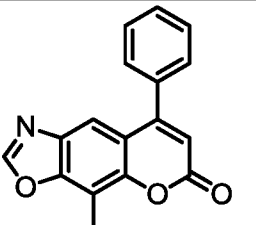
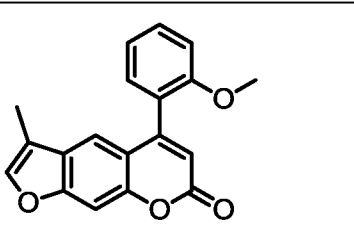
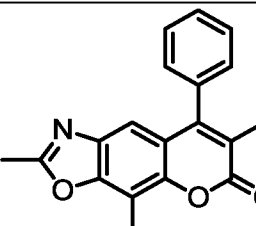
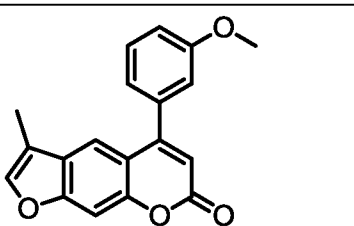
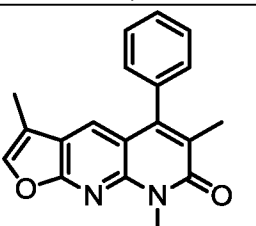
Зверніть увагу, що приклади 1-25, 35, 37-39, 41-48, 50, 53, 57, 58, 62 і 63 не є частиною даного винаходу і служать як ілюстративні приклади.

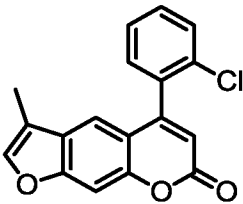
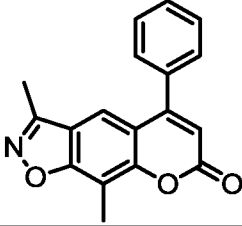
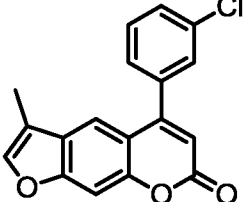
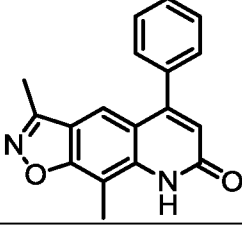
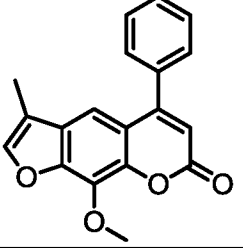
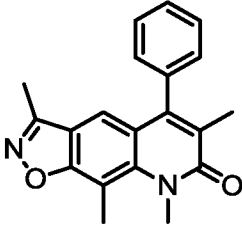
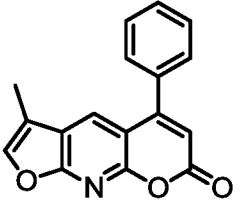
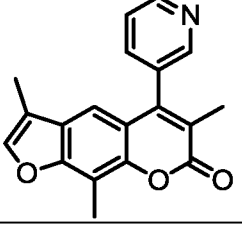
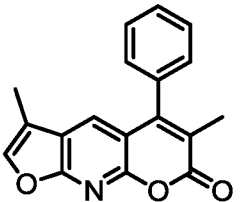
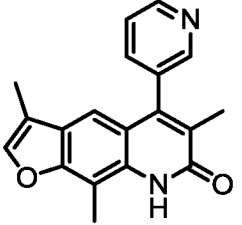
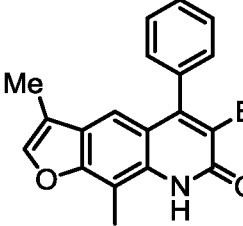
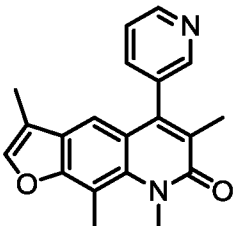
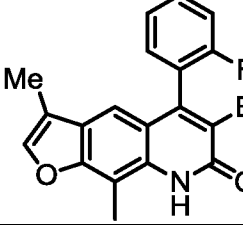
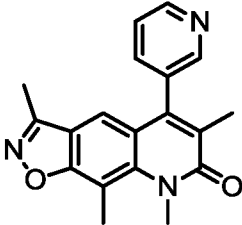
Таблиця 1

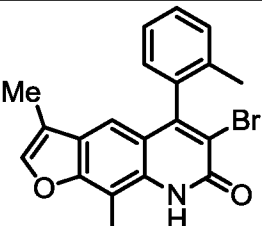
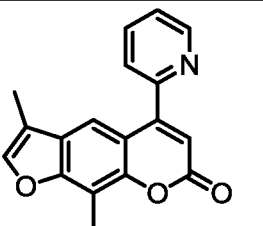
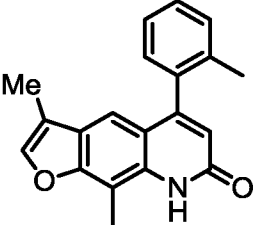
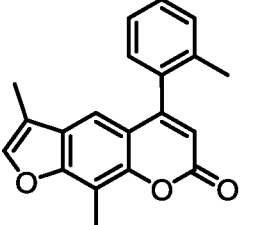
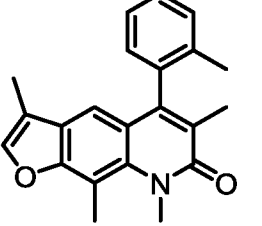
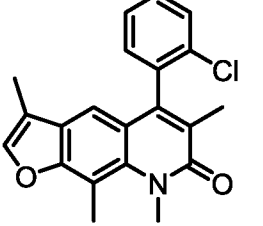
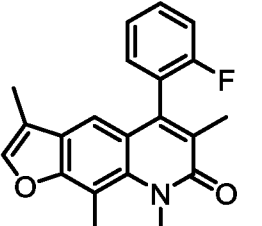
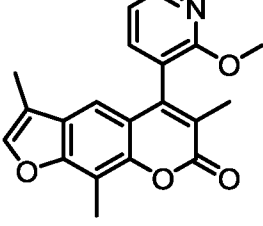
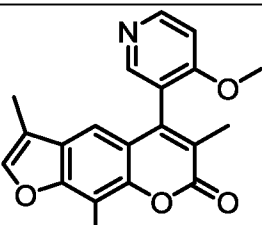
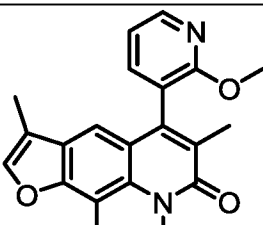
Діапазон значень активності конкретних сполук за даним винаходом щодо Kv1.3

Прикл.	Структура	IC ₅₀	Прикл.	Структура	IC ₅₀
1		+++	30		+++
2		+	31		+++
3		+	32		+
4		+	33		+++
5		+++	34		+++
6		++	35		++

7		+++	36		+++
8		+++	37		++
9		+++	38		++
10		+++	39		+
11		+++	40		+++
12		+	41		+++
13		+	42		++

14		+	43		+++
15		+	44		+
16		+++	45		+
17		++	46		+
18		++	47		+
19		++	48		++
20		++	49		+++

21		++	50		+
22		++	51		++
23		+	52		++
24		++	53		+++
25		+++	54		+++
26		+++	55		++
27		++	56		+

28		++	57		+
29		+	58		++
59		++	60		+++
61		+++	62		++
63		+	64		+

Аналіз проліферації Т-клітин (за аналогією з Pegoraro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299)

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) виділяли з крові здорових донорів-людей шляхом центрифугування в градієнті густини у водному розчині, який містить високомолекулярний полісахарид і діатризоат натрію та який характеризується густиною $1,077 \pm 0,001$ (Ficoll-Hypaque від Sigma-Aldrich, Німеччина; згідно з інструкціями виробника). Очищені PBMC двічі промивали за допомогою PBS і ресуспендували в культуральному середовищі RPMI1640 (Gibco-Life Technologies), доповненому 10 % термоінактивованою ембріональною телячою сироваткою, 1,5 mM L-глутаміну, 100 од./мл пеніциліну та 100 мг/мл стрептоміцину (усі реагенти від PAA-GE Healthcare). Для стимуляції PBMC висівали в кількості 1×10^5 клітин/лунка, інкубували з TRAM-34 (5 мкМ) і тестованими сполуками протягом 4 год. і активували за допомогою 50 нг/мл антитіла до CD3 (від eBioscience). Через 48 годин оцінювали проліферацію за допомогою аналізу проліферації клітин ELISA на основі BrdU згідно з інструкцією. Показники IC_{50} , розраховані на основі даних аналізу, показані в таблиці 2.

IC_{50} (включення BrdU): + = 3,1-15,0 мкМ; ++ = 1,3-3,0 мкМ; +++ $\leq 1,2$ мкМ.

Зверніть увагу, що приклади 1, 5, 7, 9-11, 16, 25, 37, 41, 43 і 53 не є частиною даного винаходу і служать як ілюстративні приклади.

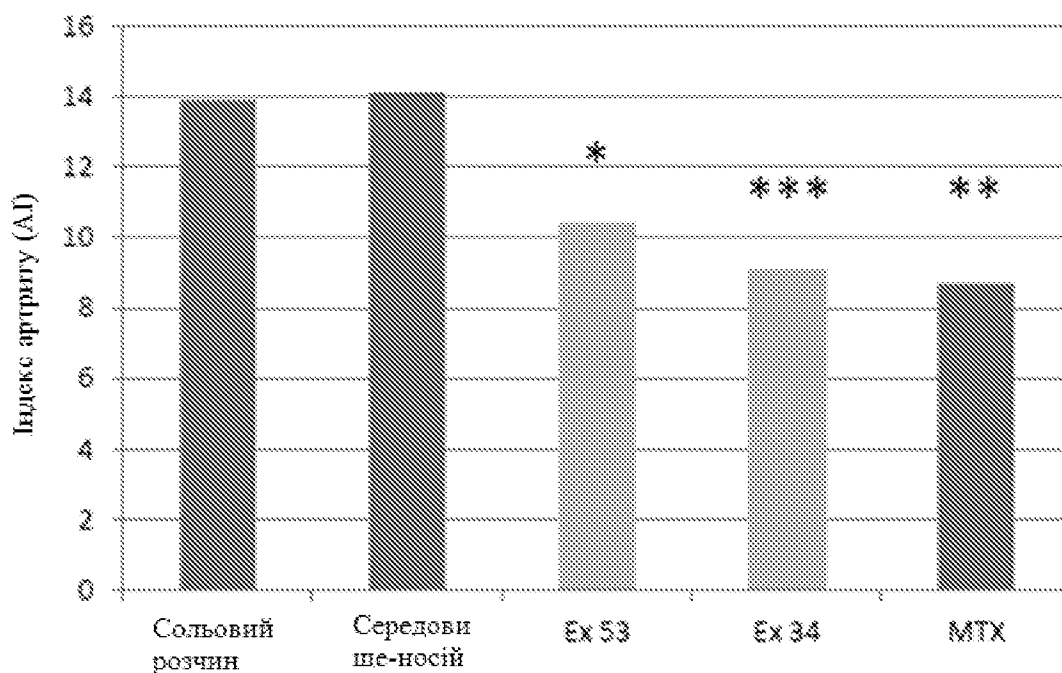
Таблиця 2

Діапазон значень активності конкретних сполук за даним винаходом в аналізі з Т-клітинами

Приклад	IC ₅₀ (BrdU)	Приклад	IC ₅₀ (BrdU)	Приклад	IC ₅₀ (BrdU)
1	+	25	++	41	++
5	++	26	+++	43	++
7	++	30	++	49	+
9	+++	31	+++	53	++
10	+++	34	++	54	+
11	++	37	+	55	+
16	+++	40	+++		

Модель пристан-індукованого артрити (PIA)

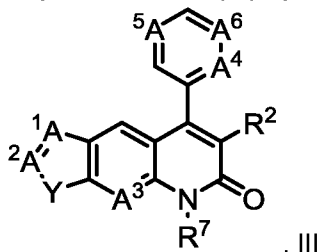
- Артрит індукували у самиць щурів Dark Agouti шляхом внутрішньошкірного введення 150 мкл/щур пристану в основу хвоста у добу 0 згідно з Vingsbo et al., Am. J. Pathol. 1996, 149, 1675. Обробку сполукою починали у 16 добу і продовжували до 30 доби, при цьому доза сполуки з прикладу 53 становила 60 мг/кг, р.о., sid, а для сполуки з прикладу 34 становила 45 мг/кг, р.о., bid, при цьому кожну сполуку вводили в ліпофільному складі. Як позитивний контроль вводили метотрексат (MTX) і.р., sid, у дозі 0,05 мг/кг, також починаючи з 16 доби. Щодня проводили контроль розвитку артрити за допомогою системи макроскопічного оцінювання в балах для чотирьох кінцівок у діапазоні 0-4 (0 = відсутність видимих ознак артрити; 1 = набряк та/або еритема одного пальця; 2 = набряк та/або еритема двох суглобів; 3 = набряк та/або еритема більше ніж двох суглобів; 4 = тяжкий артрит з ураженням усієї лапи та пальців із супутнім анкілозом і деформацією лапи), що виражалось в індексі артрити (AI), який відображав суму оцінки в балах для всіх 4 кінцівок на щура (максимум AI=16). Результатом застосування обох режимів лікування було суттєве полегшення симптомів артрити.



- Індукція захворювання в контрольних тварин, оброблених сольовим розчином і оброблених середовищем-носієм, забезпечувала досягнення максимального значення AI, яке становило приблизно 14. Обробка MTX зумовлювала стабілізацію захворювання з AI = приблизно 8,7 ($p=0,001$). Обробка сполукою з прикладу 53 знижувала AI до приблизно 10,4 ($p=0,01$), а обробка сполукою з прикладу 34 знижувала AI до приблизно 9,1 ($p<0,001$).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (III) або її сіль:



5 де

A¹ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁸;

A² вибраний із групи, що складається з N і C-R³;

A³ вибраний із групи, що складається з N і C-R⁹;

A⁴ і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

10 R¹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, галогену, (C₁-C₃)алкокси та (C₁-C₃)галогеналкілу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену та (C₁-C₃)алкілу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)алкіл-NR⁴R⁵ та ціано;

15 де R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, або R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додатково до вищевказаного атома азоту додаткову гетероатомну групу,

вибрану із групи, що складається з O та NR⁶, де R⁶ вибраний із групи, що складається з водню;

Y вибраний із групи, що складається з O та S;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та (C₁-C₃)алкілу;

20 R⁸ вибраний із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу і (C₃-C₅)циклоалкілу; і

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)алкокси.

2. Сполука за п. 1 або її сіль, де,

якщо Y являє собою O, то щонайменше один із A¹, A² або A³ являє собою N.

3. Сполука за п. 1 або її сіль, де

25 A¹ являє собою C-R⁸; A² являє собою C-R³; A³ являє собою C-R⁹ і Y являє собою O.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її сіль, де

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору, метокси, етокси і трифторметилу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, бромиду та метилу;

30 R³ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, морфолінілу, морфолінометилу, N-метиламінометилу, N,N-диметиламінометилу та ціано;

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу;

R⁸ вибраний із групи, що складається з метилу, етилу та циклопропілу; і

R⁹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу та метокси.

35 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її сіль, де

A¹ являє собою C-CH₃;

Y являє собою O;

A² вибраний із групи, що складається з N і CH;

A³ вибраний із групи, що складається з N і C-CH₃;

40 A⁴ і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;

R² вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бромиду; і

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

6. Сполука за будь-яким із п. 1 або пп. 3-5 або її сіль, де

45 A¹ являє собою C-CH₃; A² являє собою C-H; A³ являє собою C-CH₃; Y являє собою O;

A⁴ і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані з групи, що складається з N і C-R¹;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, метилу, хлору, фтору та метокси;

R² вибраний із групи, що складається з водню, метилу та бромиду; і

R⁷ вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

50 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її сіль, де

A⁴ і A⁵, і A⁶ незалежно вибрані із групи, що складається з N і CH; і

R² вибраний із групи, що складається з водню та метилу.

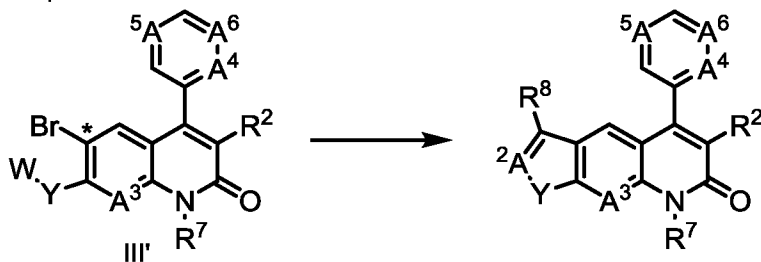
8. Сполука за п. 1 або її сіль, яка вибрана із групи, що складається з

- 6-бром-3,9-диметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 6-бром-5-(2-фторфеніл)-3,9-диметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 6-бром-3,9-диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,9-диметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-фторфеніл)-3,6,9-триметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,9-триметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,8,9-триметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 6-бром-3,8,9-триметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-фенілфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,9-триметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-хлорфеніл)-3,6,9-триметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8-триметил-5-фенілфуоро[2,3-b][1,8]нафтиридин-7(8H)-ону,
 3,9-диметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-фенілізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,9-триметил-5-(піридин-3-іл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-(піридин-3-іл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-(піридин-3-іл)ізоксазоло[4,5-g]хінолін-7(8H)-ону,
 3,6,8,9-тетраметил-5-(о-толіл)фуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-хлорфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону,
 5-(2-фторфеніл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону і
 5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3,6,8,9-тетраметилфуоро[3,2-g]хінолін-7(8H)-ону
 або їх солі.
9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 для застосування в лікуванні захворювань або медичних станів, де вказане захворювання або медичний стан являє собою захворювання або медичний стан, при якому інгібування потенціалзалежного калієвого каналу Kv1.3 є сприятливим, і де вказане захворювання або медичний стан вибирають з ревматоїдного артриту; остеоартриту; псоріатичного артриту; діабету I типу; розсіяного склерозу; гломерулонефриту, викликаного антитілами до базальної мембрани клубочків; гострого коронарного синдрому (ACS); запальних захворювань кишечника; аутоімунного тиреоїдиту; хвороби Хашимото; хвороби Грейвса; хвороби Крона; увеїту; проміжного увеїту; листовидної пухирчатки; міозиту з включеннями; дерматоміозиту; синдрому Шегрена; виразкового коліту; атеросклерозу; рестенозу/гіперплазії неоінтими; гострого коронарного синдрому; гіпертензії; алергічного і контактного дерматиту внаслідок подразнення; астми; хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях; хронічного захворювання нирок; ниркового фіброзу; термінальної стадії захворювання нирок; гіперплазії інтими; ожиріння; резистентності до інсуліну; нечутливості до інсуліну; рестенозу; відторгнення трансплантата; опосередкованого Т-клітинами запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки; гіперплазії внутрішньої оболонки стінки аорти; нейротоксичності, опосередкованої мікроглією; внутрішньоклітинного пошкодження, викликаного хворобою Лайма; серцево-судинного захворювання; виразки шлунка і дванадцятипалої кишки; туберкульозу; псоріазу; осередкової алопеції; атопічного дерматиту; вітиліго; склеродермії і червоного плоского лишая.
11. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-8 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань або медичних станів, де вказане захворювання або медичний стан являє собою захворювання або медичний стан, при якому інгібування потенціалзалежного калієвого каналу Kv1.3 є сприятливим, і де вказане захворювання або медичний стан вибирають із ревматоїдного артриту; остеоартриту; псоріатичного артриту; діабету I типу; розсіяного склерозу; гломерулонефриту, викликаного антитілами до базальної мембрани клубочків; гострого коронарного синдрому (ACS); запальних захворювань кишечника; аутоімунного тиреоїдиту; хвороби Хашимото; хвороби Грейвса; хвороби Крона; увеїту; проміжного увеїту; листовидної пухирчатки; міозиту з включеннями; дерматоміозиту; синдрому Шегрена; виразкового коліту; атеросклерозу; рестенозу/гіперплазії неоінтими; гострого коронарного синдрому; гіпертензії; алергічного і контактного дерматиту внаслідок подразнення; астми; хронічної ниркової недостатності на пізніх стадіях; хронічного захворювання нирок; ниркового фіброзу; термінальної стадії захворювання нирок; гіперплазії інтими; ожиріння; резистентності до інсуліну; нечутливості до інсуліну; рестенозу; відторгнення трансплантата; опосередкованого Т-клітинами запального захворювання, що супроводжується резорбцією кістки; гіперплазії внутрішньої оболонки стінки аорти; нейротоксичності, опосередкованої мікроглією; внутрішньоклітинного пошкодження, викликаного хворобою Лайма; серцево-

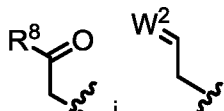
судинного захворювання; виразки шлунка і дванадцятипалої кишки; туберкульозу; псоріазу; осередкової алопеції; атопічного дерматиту; вітиліго; склеродермії і червоного плоского лишая.

12. Спосіб одержання сполуки формули III за п. 1, де A^1 являє собою $C-R^8$, і A^2 вибраний із групи, що складається з CH та N ; і при цьому вказаний спосіб характеризується наступним перетворенням:

5

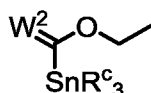


де A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^7 , R^8 і Y визначені вище;



W вибраний із групи, що складається з CH_2 , $CH-CH_3$, $C(CH_3)_2$, $CH-CH_2-CH_3$, $C(CH_3)-CH_2-CH_3$, $CH-CH(CH_3)-CH_3$ і $CH-CH_2-CH_2-CH_3$, і при цьому вказаний спосіб додатково передбачає стадію внутрішньомолекулярного алкілювання, опосередкованого перехідним металом, у положенні, позначеному зірочкою у вищевказаній формулі III', із застосуванням

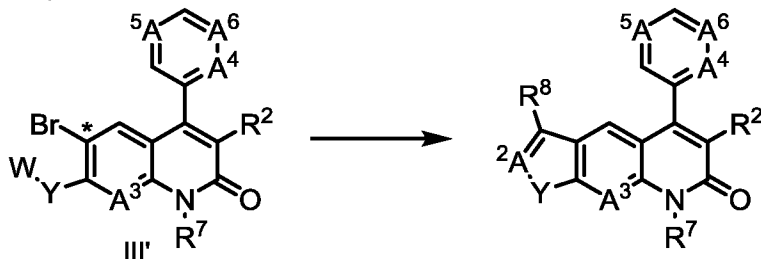
10



де W^2 визначений вище, і R^c являє собою (C_1-C_4) алкіл; з наступною циклізацією із застосуванням гідроксиламіну.

15

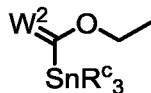
13. Спосіб одержання сполуки формули III за п. 1, де A^1 являє собою $C-R^8$, і A^2 вибраний із групи, що складається з CH та N ; і при цьому вказаний спосіб передбачає наступне перетворення:



20

де A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^7 , R^8 і Y визначені вище;

W являє собою водень, і вказаний спосіб передбачає опосередковане перехідним металом ацилювання в положенні, позначеному зірочкою у вищевказаній формулі III', із застосуванням



де W^2 визначений вище, і R^c являє собою (C_1-C_4) алкіл; з наступною циклізацією із застосуванням гідроксиламіну.

25

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601