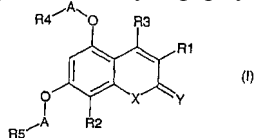


Данное изобретение относится к новым терапевтически активным соединениям и их солям и сложным эфирам, а также к новым промежуточным соединениям. Изобретение также относится к фармацевтическим препаратам, содержащим эти соединения в качестве активных ингредиентов. Соединения изобретения имеют свойства ингибирования фосфоламбана и являются полезными для лечения сердечной недостаточности и поражения миокарда.

Соединения данного изобретения имеют структуру, представленную формулой (I)



где R₁ обозначает водород, C₁₋₇ алкил, C₆₋₁₀ арил C₁₋₇ алкил, возможно замещенный галогеном или нитро,

R₂ обозначает водород,

R₃ обозначает водород, C₁₋₇ алкил, C₆₋₁₀ арил,

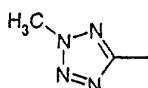
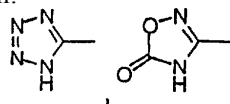
A обозначает C₁₋₃ алкилен;

R₁+R₃ являются бутиленом, возможно замещенным C₆₋₁₀ арилом,

Y обозначает O,

X обозначает O, NR₁₁, где R₁₁ обозначает H, C₁₋₇ алкил или C₆₋₁₀ арил C₁₋₇ алкил, возможно замещенный галогеном,

R₄, R₅ обозначают независимо одну из следующих групп:



или 6-гидроксипиридазинил, в этом случае A является валентной связью,

или в случае, когда X обозначает NR₁₁, R₄, R₅ могут также независимо обозначать HOOC-, R₁₂OOC-, H₂NCO- или HOHNCO-, где R₁₂ обозначает C₁₋₇ алкил,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В одном классе предпочтительных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров находятся соединения формулы (I), где R₂ обозначает водород. В подклассе этого класса соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров R₁ обозначает водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₆₋₁₀ арил, C₇₋₁₂ арилалкил, C₁₋₆ гидроксикал или C₁₋₆ алкокси. В группе этого подкласса соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров Y обозначает O или S, предпочтительно O; и X обозначает O. В другой группе этого подкласса соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров Y обозначает O или S, пред-

почтительно O, и X обозначает NR₁₁, где R₁₁ обозначает водород,

C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₇₋₁₂ арилалкил, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, гидроксикал, C₁₋₆ алканоил или C₁₋₆ карбоксиалкил. В подгруппе этой группы соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров R₃ обозначает водород, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил или C₇₋₁₂ арилалкил, предпочтительно C₁₋₆ алкил, наиболее предпочтительно метил. В семействе этих подгрупп соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров A предпочтительно обозначает C₁₋₄ алкилен с линейной или разветвленной цепью.

Каждый остаток арил в каждом из этих предпочтительных классов соединений, сам по себе или как часть другой группы, может быть замещен 1-3, предпочтительно 1 или 2, наиболее предпочтительно одним из таких заместителей, как фтор, хлор, бром, иод, нитро.

Краткое описание рисунков

Фиг. 1А показывает влияние соединения из примера 1с (50 и 100 мкМ) на скорость поглощения Ca²⁺ везикулами SR сердечной мышцы.

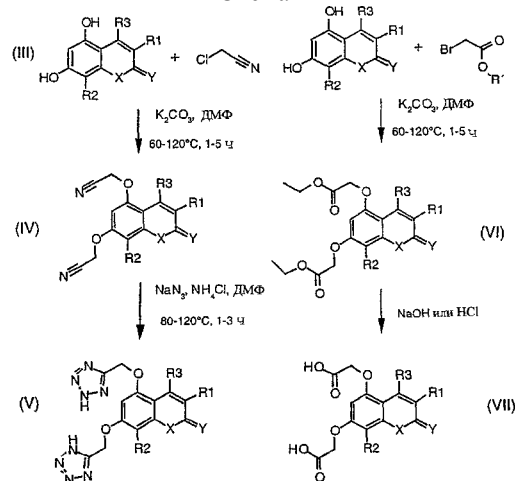
Фиг. 1В показывает влияние соединения из примера 1с (50 и 100 мкМ) на скорость поглощения Ca²⁺ везикулами SR устойчивой к изменениям скелетной мышцы.

Фиг. 2А показывает развитие поражения миокарда и последующее снижение систолического давления левого желудочка (LV).

Фиг. 2В показывает полное ингибирование соединением из примера 8г развития поражения миокарда.

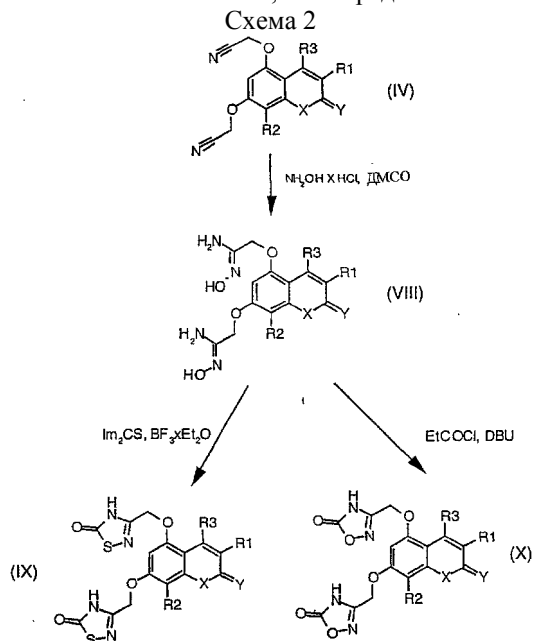
Соединения изобретения могут быть получены из 1,3-дигидрокси-замещенных гетероароматических соединений путем алкилирования дигидроксисоединений подходящими агентами алкилирования, например хлорацетонитрилом или бромуксусным сложным эфиром, согласно следующей схеме 1, где R₁, R₂, R₃, X и Y являются такими же, как определено выше, R' обозначает защитную группу для гидроксила, например, метил, бензил или тетрагидропиридил.

Схема 1



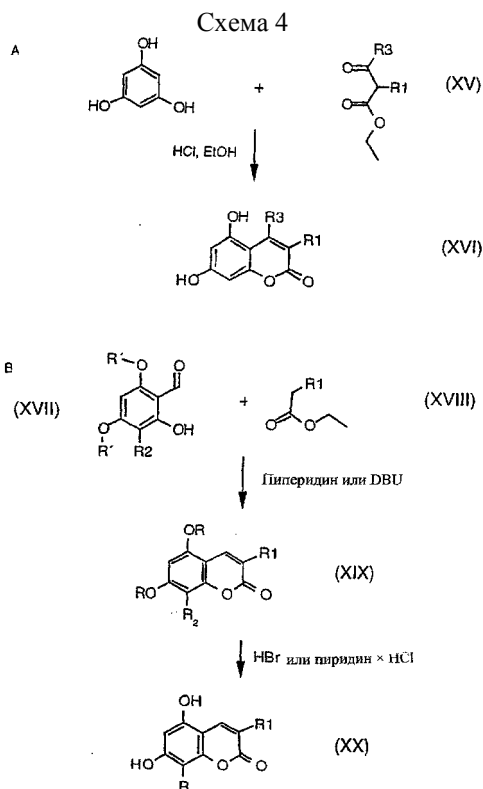
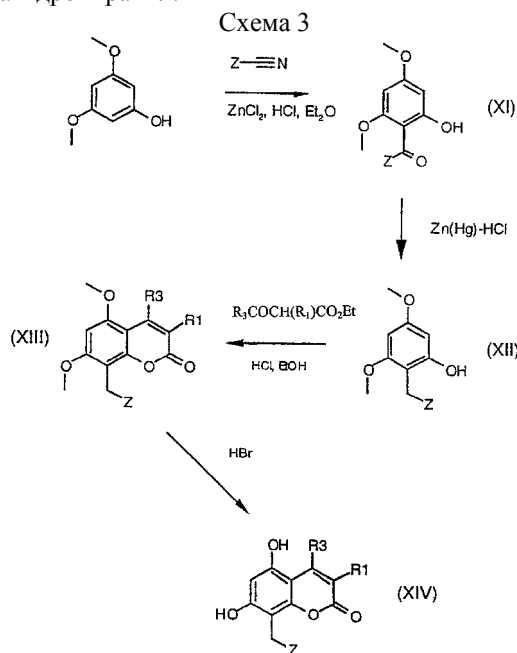
Цианосоединение (IV), указанное выше, используют, чтобы получить производные 1,2,4-оксадиазола и 1,2,4-тиадиазола, используя методы, описанные в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 5228-5235.

Синтез показан на схеме 2, где R₁, R₂, R₃, X и Y являются такими же, как определено выше.

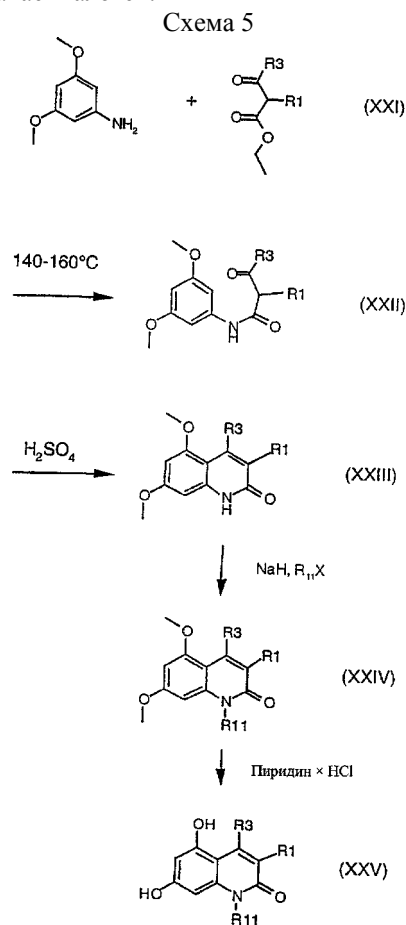


Другие гетероциклические соединения, как группы R₄, R₅, R₈ и R₉ получают, как описано в *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 45-50.

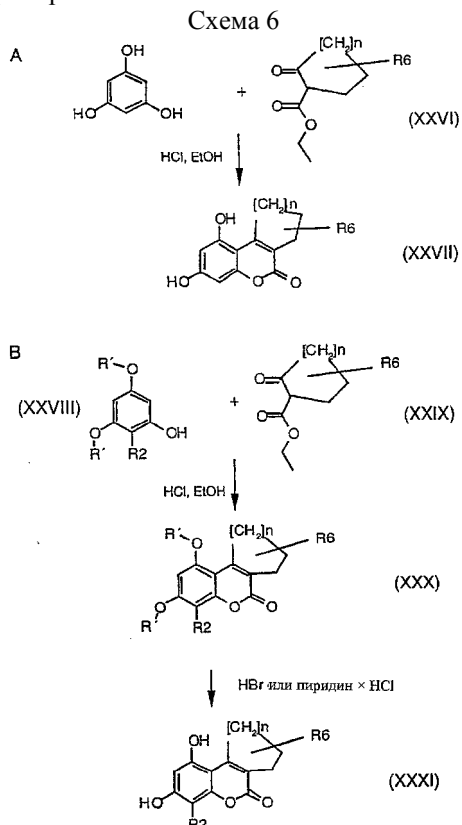
Дигидроксиароматические соединения (III) получают способами, описанными в литературе. Кумарины (XIV), (XVI) и (XX) получают путём реакции конденсации Кневенагеля или реакции Пехмана, как представлено на схеме 3 и 4, где R₁, R₂ и R₃ являются такими же, как определено выше, Z обозначает алкил, арил, арилалкил или алкенил и R' обозначает защитную группу для гидроксильных, например, метил, бензил или тат-гидропиранил.



Хинолины получают путём реакции Кнорра, как указано на схеме 5, где R₁, R₁₁ и R₃ являются такими же, как определено выше, X обозначает галоген.



Циклические соединения (II) могут быть получены соответственно из соединения (XXXI), которое может быть получено согласно схеме 6, где R_2 и R_6 являются такими же, как определено выше, R' обозначает защитную группу для гидроксильных, например, метил, бензил или татрагидропиранил.



Циклические соединения хинолинона (II) могут быть получены соответственно из (XXVI) по схеме 5.

Соли и сложные эфиры соединений, когда они применимы, могут быть получены известными способами. Физиологически приемлемые соли являются полезными в качестве активных медикаментов, однако, предпочтительны соли со щелочными или щелочно-земельными металлами. Физиологически приемлемые сложные эфиры также полезны в качестве активных медикаментов. Примерами служат сложные эфиры с алифатическими или ароматическими спиртами.

Термин "алкил", как используется здесь, сам по себе или как часть другой группы, включает радикалы как с прямой, разветвленной, так и с циклизованной цепью вплоть до 18 атомов углерода, предпочтительно 1-8 атомов углерода, наиболее предпочтительно 1-4 атома углерода. Термин "низший алкил", как используется здесь, сам по себе или как часть другой группы, включает радикалы как с прямой, разветвленной, так и с циклизованной цепью из 1 до 7, предпочтительно 1-4, наиболее предпочтительно 1-2 атомов углерода. Конкретными примерами для остатков алкила и низшего алкила являются, соответственно, метил, этил, пропил, изо-

пропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, гексил, циклогексил, октил, децил и додецил, включая различные их изомеры с разветвленной цепью.

Термин "ацил", как используется здесь, сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилкарбонил- или алкенилкарбонил-группе, алкил- и алкенилгруппы определены выше.

Термин "арил", как используется здесь, сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклической или бициклической группе, содержащей от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части. Конкретными примерами арилгрупп являются фенил, нафтил и тому подобное. "Ароил" обозначает в соответствующем случае арилкарбонилгруппу.

Термин "алкокси", как используется здесь, сам по себе или как часть другой группы, включает алкилгруппу, как определено выше, связанную с атомом кислорода. "Арилокси" обозначает в соответствующем случае арилгруппу, связанную с атомом кислорода.

Термин "замещенный", как используется здесь в связи с различными остатками, относится к галоген-заместителям, таким как фтор, хлор, бром, иод, или к таким заместителям, как трифторметилгруппа, амина, алкил, алкокси, арил, алкиларил, галогенарил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гидроксильный, алкиламино, алканоиламино, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол или алкилтио.

"Замещенные" группы могут содержать 1-3, предпочтительно 1-2, наиболее предпочтительно 1 из указанных выше заместителей.

Соединения изобретения могут быть введены пациенту в терапевтически эффективных количествах, которые находятся в пределах обычно от около 0,1 до 500 мг в сутки в зависимости от возраста, массы, состояния пациента, пути введения и используемого ингибитора фосфоламбана. Соединения изобретения могут быть введены в состав лекарственных форм, известными в этой области методами. Они могут быть даны пациенту как таковые или в сочетании с подходящими фармацевтическими разбавителями в виде таблеток, драже, капсул, суппозитория, эмульсий, суспензий или растворов. Выбор подходящих ингредиентов для препарата является рутинным для специалистов в этой области. Очевидно, что могут быть также использованы подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, образующие дисперсию ингредиенты, антиоксиданты, красители, подслащиватели, смачивающие соединения и другие ингредиенты, обычно используемые в этой области техники. Препараты, содержащие активное соединение, могут быть даны энтерально или парентерально, предпочтительным является пероральный путь. Содержание активного соединения в композиции составляет от около 0,5 до 100%, предпочтительно

от около 0,5 до около 20% от массы всего препарата.

Эксперименты

Эксперимент 1. Влияние на поглощение кальция везикулами SR, полученными из сердечной и устойчивой к изменениям скелетной мышцы.

Ингибирующее действие данного соединения на фосфоламбан может быть продемонстрировано путем измерения влияния соединения на поглощение кальция везикулами SR, полученными из сердечной ткани, и везикулами SR, полученными из устойчивой к изменениям скелетной мышцы (поясничной мышцы). Оба вида везикул SR содержат Ca^{2+} -АТФазу, но везикулы из устойчивой к изменениям скелетной мышцы не содержат фосфоламбана (Hoh JFY, "Muscle fiber types and function". Current Opinion in Rheumatology, 4:801-808, 1992). Усиление поглощения кальция везикулами SR, полученными из сердечной ткани, но не везикулами SR, полученными из устойчивой к изменениям скелетной мышцы, показывает, что соединение ослабляет ингибирующее действие фосфоламбана на SR Ca^{2+} -АТФазу и, следовательно, действует как ингибитор фосфоламбана. Так как фосфоламбан подавляет интенсивности как расслабления, так и сокращения сердца млекопитающего, путем его ингибирующего действия на сердечную SR Ca^{2+} -АТФазу, соединение, ослабляющее эти эффекты, является потенциально полезным для лечения сердечной недостаточности.

Метод

Морских свинок (10-12) обезглавливают. Их сердца или поясничные мышцы вырезают, промывают в холодном со льдом 0,9% NaCl и режут на куски в буфере, содержащем 20 мМ Трис-малеат, 0,3М сахарозу, pH 7,0. После этого куски ткани гомогенизируют с помощью Polytron и далее Potter (10 приемов). Гомогенат центрифугируют при 1000 g в течение 15 мин при 4°C. Супернатант собирают и осадок повторно суспендируют в 5 мл буфера (20 мМ Трис-малеат, 0,3М сахароза, pH 7,0) и повторно центрифугируют при 1000 g в течение 10 мин при 4°C. Полученный супернатант объединяют с ранее собранным супернатантом и снова центрифугируют при 10000 g в течение 20 мин при 4°C. Окончательный супернатант фильтруют в бутылку, снабженную магнитной мешалкой. К отфильтрованному супернатанту добавляют KCl до достижения конечной концентрации 0,6М (при 4°C). Полученный раствор центрифугируют при 100000 g в течение 60 мин при 4°C. Осадок суспендируют в 5 мл буфера, содержащего 20 мМ Трис-малеат, 0,3М сахарозу, pH 7,0 и центрифугируют при 100000 g в течение 60 мин при 4°C. Полученный осадок суспендируют в 5 мл буфера, содержащего 20 мМ Трис-малеат, 0,3М сахарозу, 0, 1М KCl, pH 7,0 и хранят при -80°C до использования. Концентрацию белка

также измеряют для того, чтобы нормализовать отдельно полученные препараты везикул.

В анализе поглощения кальция используют флуоресцентный индикатор, fluo-3, чтобы определить снижение экстравезикулярной концентрации Ca^{2+} , когда SR Ca^{2+} -АТФаза переносит Ca^{2+} из экстравезикулярного пространства в SR-везикулы.

SR-везикулы, полученные выше, (50 мкг белка/мл) предварительно инкубируют с испытуемым соединением или без него при 37°C в течение 5 мин в буфере для анализа, содержащем 40 мМ имидазола, 95 мМ KCl, 5 мМ NaN₃, 5 мМ MgCl₂, 0,5 мМ EGTA, 5 мМ оксалата калия, 2 мкМ рутениевого красного, 5 мкМ fluo-3, pH 7,0. Свободный кальций доводят до 0,1 мкМ или до 0,04 мкМ с помощью CaCl₂. Реакцию инициируют путем добавления АТФ (5 мМ). Конечный объем реакционной смеси - 1,5 мл. Флуоресценцию реакционной смеси измеряют для 3 мин путем использования длин волн свечения и эмиссии 510 нм и 530 нм, соответственно.

Результаты

Фиг. 1А и 1В показывают влияние соединения из примера 1с (50 и 100 мкМ) на скорость поглощения Ca^{2+} везикулами SR сердечной (А) и устойчивой к изменениям скелетной мышцы (В). Как можно видеть, соединение изобретения ускоряет поглощение кальция сердечными везикулами SR, но не изменяет поглощение кальция везикулой SR, полученной из устойчивой к изменениям скелетной мышцы.

Табл. 1 показывает влияние различных других ингибиторов фосфоламбана формулы (I) или (II) на скорость поглощения Ca^{2+} везикулами SR сердечной (А) и устойчивой к изменениям скелетной мышцы (В). Эксперименты проводят при концентрациях свободного кальция 0,1 мкМ и 0,04 мкМ, соответственно.

Стимуляция (%) поглощения Ca^{2+} препаратами везикул, полученными из вентрикулярного миокарда (А) и устойчивой к изменениям скелетной мышцы (В) сердца морской свинки

Таблица 1

Соединение из примера № (100 мкМ)	Стимуляция (%) поглощения Ca^{2+}	
	А	В
3с**	51	0
2с	26	-1
7с	5	-17
8г*	18	0
11b	28	но
12	32	но
13d***	23	но
14с*	18	но
18е	13	но
21	11	но
23****	20	но

*10мкМ, **20мкМ, ***50мкМ, ****5 мкМ
но = не определено

Эксперимент 2. Влияния на производные давления левого желудочка.

Метод

В исследовании используют морских свинок любого пола, весящих 300-400 г. После умерщвления морской свинки ударом по черепу и обезглавливания быстро извлекают сердце. Сердце затем промывают в холодном оксигенированном перфузионном буфере. В аорту вставляют канюлю и закрепляют лигатурой. Ретроградную перфузию начинают сразу же, как только сердце поместят в термостатически контролируемую влажную камеру аппарата Лангендорфа. Модифицированный раствор Tyrode (37°C), уравновешенный в термостатически контролируемом оксигенаторе пузырькового типа карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂), используют в качестве перфузионного буфера. Состав раствора Tyrode (в mM): NaCl 135, MgCl₂ x 6H₂O 1, KCl 5, CaCl₂ x 2 H₂O 2, NaHCO₃ 15, Na₂HPO₄ x 2H₂O 1, глюкоза 10, pH 7,3-7,4. Эксперименты проводят в условиях постоянного давления (50 мм рт.ст.). После короткой предварительной стабилизации (10 мин) латексный баллон (размер 4) осторожно помещают в левый желудочек через левую легочную вену и левое предсердие. Латексный баллон прикрепляют к канюле из нержавеющей стали, соединенной с датчиком давления. Латексный баллон, канюлю и камеру датчика давления заполняют смесью этиленгликоля и воды (1:1), избегая попадания какого-нибудь воздушного пузырька. Давление левого желудочка при постоянном объеме регистрируют по датчику давления. В начале эксперимента объем баллона доводят так, чтобы достичь диастолического давления приблизительно 5 мм рт.ст. Перед началом эксперимента сердцу позволяют стабилизироваться дополнительно 30-50 мин с носителем (0,1% ДМСО) в перфузионном буфере.

После регистрации в течение 15 мин базовой линии к перфузионному буферу добавляют различные концентрации испытуемого соединения с интервалами 15 мин. Испытывают концентрации в пределах 0,3-30 мкМ. Концентрацию носителя (0,1% ДМСО) поддерживают постоянной на протяжении эксперимента.

Результаты

Величины EC₅₀ и максимальные эффекты (% изменения от базовой линии) различных соединений изобретения на систолическое давление левого желудочка даны в табл. 2.

Величины EC₅₀ и максимальные эффекты (% изменения от базовой линии) на систолическое давление левого желудочка

Таблица 2

Соединение из примера №	EC ₅₀ (мкМ)	Максимальный эффект (%)
1с	9	+52 при 30 мкМ
3с	4	+63 при 10 мкМ

5с	>10	+14 при 30 мкМ
6с	0,5	+25 при 10 мкМ
7с	2,5	+29 при 10 мкМ
8g	2	+64 при 10 мкМ
9d	5	+50 при 30 мкМ
12	5	+22 при 10 мкМ
13d	10	+48 при 30 мкМ
14с	1,5	+25 при 10 мкМ
15с	3	+37 при 10 мкМ
16с	10	+57 при 30 мкМ
18e	10	+35 при 30 мкМ
19e	6	+39 при 30 мкМ

Эксперимент 3. Эффект на развитие поражения миокарда в изолированном по Лангендорфу сердце морской свинки.

Метод

В исследовании используют морских свинок любого пола, весящих 300-400 г. После умерщвления морской свинки ударом по черепу и обезглавливания быстро извлекают сердце. Сердце затем промывают в оксигенированном перфузионном буфере. В аорту вставляют канюлю и закрепляют лигатурой. Ретроградную перфузию начинают сразу же, как только сердце поместят в термостатически контролируемую влажную камеру аппарата Лангендорфа. Модифицированный раствор Tyrode (37°C), уравновешенный в термостатически контролируемом оксигенаторе пузырькового типа карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) используют в качестве перфузионного буфера.

Состав раствора Tyrode (в mM): NaCl 135, MgCl₂ x 6H₂O 1, KCl 5, CaCl₂ x 2H₂O 2, NaHCO₃ 15, Na₂HPO₄ x 2H₂O 1, глюкоза 10, pH 7,3-7,4. Эксперименты проводят в условиях постоянного давления (50 мм рт.ст.). После короткой предварительной стабилизации (10 мин) латексный баллон, прикрепленный через канюлю из нержавеющей стали к датчику давления, осторожно помещают в левый желудочек через левую легочную вену и левое предсердие. Латексный баллон, канюлю и камеру датчика давления заполняют смесью этиленгликоля и воды (1:1), избегая какого-либо воздушного пузырька. Давление левого желудочка при постоянном объеме регистрируют по датчику давления. В начале эксперимента объем баллона доводят так, чтобы достичь конечного диастолического давления приблизительно 5 мм рт.ст. Перед началом эксперимента самопроизвольно бьющемуся сердцу позволяют стабилизироваться дополнительно 30-50 мин с носителем (0,1% ДМСО) в перфузионном буфере.

После 15 мин регистрации базовой линии к перфузионному буферу добавляют соединение из примера 8g (10 мкМ). Спустя 15 мин, сердце подвергают 8-минутному периоду глобальной ишемии с последующей реперфузией. Эту процедуру затем повторяют дважды с интервалами 35 мин. Другую серию экспериментов проводят

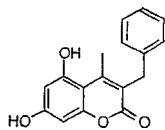
с носителем вместо соединения из примера 8г. Концентрацию носителя (0,1% ДМСО) поддерживают постоянной на протяжении экспериментов. Величина базовой линии является средней из двух минутных замеров, полученных сразу перед тем, как соединение примера 8г или носитель добавляют к перфузионному буферу. Величины предисеми являются средними из двух минутных замеров, полученных непосредственно перед каждым периодом ишемии, и величины повторной перфузии являются средними из двух минутных замеров, полученных на 8 мин во время каждого периода повторной перфузии.

Результаты показаны на фиг. 2А и В. Фиг. 2А показывает развитие поражения миокарда и последующего снижения систолического давления левого желудочка в контрольной группе. Фиг. 2В показывает, что ингибитор фосфоламбана из примера 8г полностью ингибирует развитие поражения миокарда. Данные являются средними \pm SEM из 2-3 экспериментов.

Примеры

Пример 1. Получение 3-бензил-5,7-бис[(1Н-тетразол-5-ил)-метокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-она.

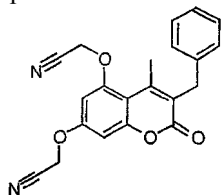
а) 3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-он.



Раствор дигидрата флороглюцина (20 г) и этил-2-бензилацетоацетата (27,5 мл) в этаноле (320 мл) обрабатывают сухим HCl при 0°C в течение пяти часов и раствор выдерживают при этой температуре в течение ночи. Желтый раствор концентрируют и растирают с водой, твердые вещества отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученный гидрат трижды выпаривают досуха из толуола, растирают с петролейным эфиром (т.кип. 40-60°C) и фильтруют. Выход 33,4 г (96%). Температура плавления 258-260°C.

1 Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 2,525 (с, 3Н, CH₃), 3,887 (с, 2Н, CH₂Ph), 6,171 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 6,274 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 7,167-7,279 (м, 5Н, Ph), 10,2 (с, 1Н, OH), 10,47 (с, 1Н, OH).

б) 3-Бензил-5,7-бис(цианометокси)-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-он.

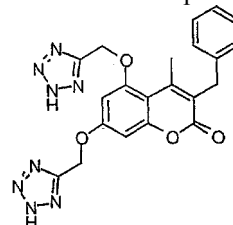


Хлорацетонитрил (6,86 г), карбонат калия (23,9 г) и 12,2 г продукта из примера 1а перемешивают в 120 мл ДМФ при 100°C в атмосфере азота в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждают и выливают в ледяную воду.

Твердые вещества отфильтровывают и промывают водой. Выход 13,8 г (88%). Температура плавления 147-154°C.

1 Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 2,525 (с, 3Н, CH₃), 3,969 (с, 2Н, CH₂Ph), 5,307 (с, 2Н OCH₂CN), 5,314 (с, 2Н OCH₂CN), 6,814 (д, 1Н, J = 2,5 Гц), 6,940 (д, 1Н, J = 2,5 Гц), 7,18-7,292 (м, 5Н, Ph).

с) 3-Бензил-5,7-бис[(1Н-тетразол-5-ил)-метокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-он.

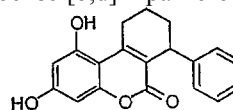


Продукт примера 1б (1 г), азид натрия (0,42 г) и хлорид аммония (0,34 г) перемешивают в ДМФ (5 мл) в атмосфере азота при 100°C в течение 5 ч. Реакционной смеси позволяют охладиться и затем выливают в ледяную воду. Доводят pH раствора до 10-11 и затем раствор либо экстрагируют один раз этилацетатом, либо фильтруют через целит. Раствор подкисляют до pH 2 хлорводородной кислотой, выдерживают при 5°C и фильтруют. Выход 0,96 г (81%). Температура плавления 229-233°C.

1 Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 2,468 (с, 3Н, CH₃), 3,937 (с, 2Н, CH₂Ph), 5,596 (с, 2Н OCH₂Tet), 5,602 (с, 2Н OCH₂Tet), 6,832 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 6,851 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 7,171-7,283 (м, 5Н, Ph).

Пример 2. Получение 7,8,9,10-тетрагидро-1,3-бис[(1Н-тетразол-5-ил)-метокси]-7-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-она.

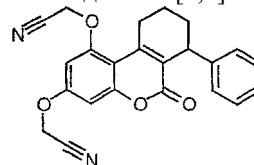
а) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-дигидрокси-7-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-он.



Раствор флороглюцина (0,7 г) и 2-этоксикарбонил-3-фенилциклогексанона (1,5 г) в этаноле обрабатывают сухим HCl, как описано в примере 1а. Продукт вначале подвергают перекристаллизации из смеси этанола и воды (1:1) и затем растирают с простым эфиром. Выход 0,61 г.

1 Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1,38-1,52 (м, 1Н), 1,57-1,66 (м, 1Н), 1,69-1,78 (м, 1Н), 1,86-1,96 (м, 1Н), 2,9-3,02 (м, 1Н), 3,3-3,4 (м, 1Н), 4,050 (ш, 1Н), 6,157 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 6,297 (д, 1Н, J = 2,4 Гц), 7,076-7,265 (м, 5Н), 10,153 (с, 1Н), 10,456 (с, 1Н).

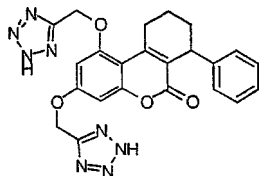
б) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-бис(цианометокси)-7-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-2-он.



Продукт примера 2а (0,5 г) обрабатывают хлорацетонитрилом (0,25 г) и карбонатом калия (1,12 г) в ДМФ (5 мл), как описано в примере 1b. Выход 0,6 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,38-1,58 (м, 1H), 1,6-1,7 (м, 1H), 1,7-1,76 (м, 1H), 1,89-1,99 (м, 1H), 2,9-3,03 (м, 1H), 3,2-3,28 (м, 1H), 4,111 (ш, 1H), 5,314 (с, 2H), 5,349 (с, 2H), 6,840 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,925 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,108-7,274 (м, 5H).

с) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-7-фенил-6H-добензо[b,d]пиран-6-он.

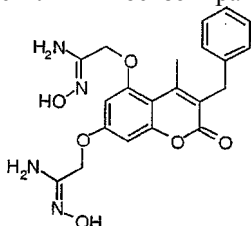


Продукт примера 2b (0,6 г) обрабатывают азидом натрия (0,2 г) и хлоридом аммония (0,17 г) в ДМФ (5 мл), как в примере 1с. Продукт подвергают перекристаллизации из смеси ДМФ, этанола и воды (приблизительно 1:2:3). Выход 0,41 г. Температура плавления: 153-154°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,38-1,5 (м, 1H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 1H), 2,9-3,05 (м, 1H), 3,2-3,3 (м, 1H), 4,094 (ш, 1H), 5,602 (с, 2H), 5,643 (с, 2H), 6,832 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,851 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,089-7,212 (м, 5H).

Пример 3. Получение 3-бензил-5,7-бис[(2,5-дигидро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метокси]-4-метил-2H-1-бензопиран-2-она.

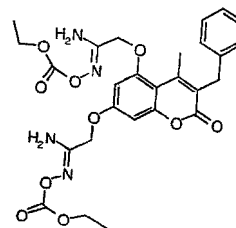
а) 3-Бензил-5,7-бис[(гидроксиамидино)-метокси]-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.



Триэтиламин (1,94 мл) добавляют к суспензии гидрохлорида гидроксиламина (0,97 г) в ДМСО (2 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре тридцать минут. Кристаллы отфильтровывают и промывают ТГФ. Фильтрат концентрируют и добавляют продукт примера 1b (0,5 г). Этот раствор выдерживают при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают ледяной водой, pH доводят до 11 и твердые вещества отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,5 г. Температура плавления: 155-160°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,56 (с, 3H, CH₃), 3,938 (с, 2H), 4,466 (с, 2H), 4,486 (с, 2H), 5,565 (с, H, NH₂), 5,709 (с, 2H, NH₂), 6,658 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,692 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,168-7,284 (м, 5H, Ph), 9,346 (с, 1H, OH), 9,362 (с, 1H, OH).

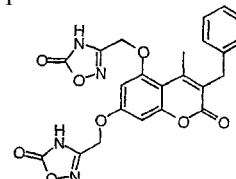
б) 3-Бензил-5,7-бис[(этоксикарбонилоксиамидино)метокси]-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.



Этилхлорформиат (0,45 мл) добавляют к раствору продукта примера 3а (1 г) и пиридина (0,38 мл) в ДМФ (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре дополнительные 30 мин и затем добавляют ледяную воду. Твердые вещества отфильтровывают и промывают водой. Выход 1,63 г. Температура плавления: 87-92°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,215-1,256 (м, 6H), 2,553 (с, 3H), 3,947 (с, 2H), 4,140-4,198 (м, 4H), 4,566 (с, 2H), 4,599 (с, 2H), 6,688 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,718 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,792 (ш, 2H, NH₂), 6,818 (ш, 2H, NH₂), 7,171-7,285 (м, 5H).

с) 3-Бензил-5,7-бис[(2,5-дигидро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метокси]-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.

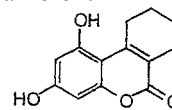


Продукт предыдущего примера (1,5 г) и DBU (1,5-диазабиикло[5.4.0]ундец-5-ен) (0,8 мл) в ДМФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают ледяной водой и подкисляют. Твердые вещества отфильтровывают и промывают водой. Полученную твердую массу забирают в 0,1н. раствор гидроксида натрия, обрабатывают активированным углем и окончательно подкисляют. Выход 0,64 г. Температура плавления: 130-136°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,524 (с, 3H), 3,954 (с, 2H), 5,187 (с, 2H), 5,215 (с, 2H), 6,748 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,834 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,158-7,289 (м, 5H), 12,8 (ш, 2H).

Пример 4. Получение 7,8,9,10-тетрагидро-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-1,3-дигидрокси-6H-добензо[b,d]пиран-6-она.

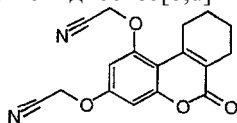
а) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-дигидрокси-6H-добензо[b,d]пиран-6-он.



Флороглюцин (1 г) и карбоксилат этил-2-оксоциклогексана (1,32 г) перемешивают в 75% серной кислоте (10 мл) в течение ночи, смесь выливают в ледяную воду и фильтруют. Выход 1,55 г.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1,65 (ш, 4Н), 2,345 (ш, 2Н), 3,037 (ш, 2Н), 6,138 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц), 6,245 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц), 10,069 (ш, 1Н, ОН), 10,322 (с, 1Н, ОН).

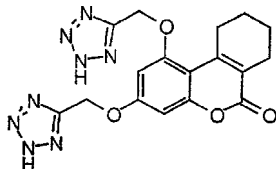
б) 7,8,9,10-Тетрагидро-бис(цианометокси)-1,3-дигидрокси-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-он.



Продукт предыдущего примера (0,5 г), хлорацетонитрил (0,34 г) и карбонат калия (1,5 г) в ДМФ (5 мл) подвергают взаимодействию, как в примере 1b. Выход 0,44 г.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1,68 (ш, 4Н), 2,41 (ш, 2Н), 3,00 (ш, 2Н), 5,297 (с, 2Н), 5,309 (с, 2Н), 6,797 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц), 6,899 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц).

с) 7,8,9,10-Тетрагидро-бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-1,3-дигидрокси-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-он.

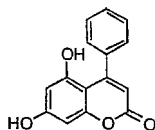


Продукт предыдущего примера (0,4 г) обрабатывают азидом натрия (0,18 г) и хлоридом аммония (0,14 г) в ДМФ (2,5 мл), как в примере 1с. Продукт подвергают перекристаллизации из смеси этанола и ДМФ (1:1). Выход 0,17 г. Температура плавления: 283-286°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1,626 (ш, 4Н), 2,393 (ш, 2Н), 2,971 (ш, 2Н), 5,583 (с, 2Н), 5,599 (с, 2Н), 6,811 (с, 2Н).

Пример 5. Получение 5,7-бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-4-фенил-2Н-1-бензопиран-2-она.

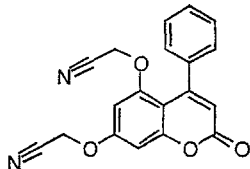
а) 5,7-Дигидрокси-4-фенил-2Н-1-бензопиран-2-он



Раствор флороглюцина (2,0 г) и карбоксилата этилбензоилацетата (3,05 г) в этаноле (30 мл) обрабатывают сухим HCl, как описано в примере 1a. Продукт подвергают перекристаллизации из смеси этанола и воды (1:1). Выход 3,0 г. (75%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 5,739 (с, 1Н, CH=C), 6,155 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 6,263 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 7,305-7,381 (м, 5Н, Ph), 10,084 (ш, 1Н, ОН), 10,368 (с, 1Н, ОН).

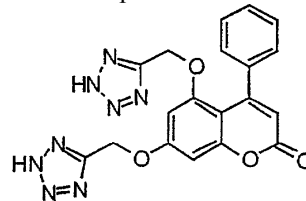
б) 5,7-Бис(цианометокси)-4-фенил-2Н-1-бензопиран-2-он



Продукт предыдущего примера (1,00 г) обрабатывают хлорацетонитрилом (0,62 г) и карбонатом калия (2,72 г) в ДМФ (5 мл), как описано в примере 1b. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетат промывают 1М NaOH, сушат сульфатом натрия и испаряют. Продукт подвергают перекристаллизации из изопропанола. Выход 0,41 г (31%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 4,845 (с, 2Н OCH₂CN), 5,344 (с, 2Н OCH₂CN), 6,086 (с, 1Н, CH=C), 6,770 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц), 7,040 (д, 1Н, $J = 2,4$ Гц), 7,320-7,443 (м, 5Н, Ph).

с) 5,7-Бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-4-фенил-2Н-1-бензопиран-2-он.

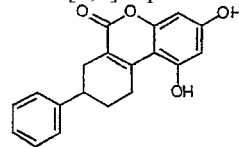


Продукт предыдущего примера (0,40 г) обрабатывают азидом натрия (0,16 г) и хлоридом аммония (0,14 г) в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,40 г. (79%). Температура плавления: 222-224°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 5,148 (с, 2Н OCH₂Tet), 5,649 (с, 2Н OCH₂Tet), 5,968 (с, 1Н, CH=C), 6,811 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 6,962 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 6,994-7,185 (м, 5Н, Ph).

Пример 6. Получение 7,8,9,10-тетрагидро-1,3-бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-8-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-она.

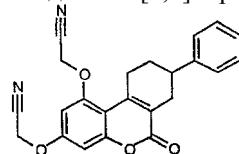
а) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-дигидрокси-8-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-он.



Раствор флороглюцина (1,56 г) и этил-2-оксо-5-фенилциклогексанкарбоксилата (2,52 г) в этаноле (25 мл) обрабатывают сухим HCl, как описано в примере 1a. Осадок фильтруют и промывают водой и EtOH. Выход 1,0 г (32%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1,72-1,82 (м, 1Н), 2,01 (ш, 1Н), 2,317-2,387 (м, 1Н), 2,707-2,763 (м, 1Н), 2,830 (ш, 1Н), 3,041 (ш, 1Н), 3,35 и 3,40 (ш, 1Н), 6,174 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 6,277 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 7,200-7,350 (м, 5Н, Ph), 10,131 (с, 1Н, ОН), 10,401 (с, 1Н, ОН).

б) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-бис(цианометокси)-8-фенил-6Н-дibenzo[b,d]пиран-6-он.

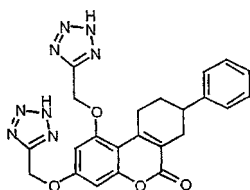


Продукт предыдущего примера (1,0 г) обрабатывают хлорацетонитрилом (0,57 г) и кар-

бонатом калия (1,0 г) в ДМФ (5 мл), как описано в примере 1b. ДМФ испаряют и остаток растворяют в EtOAc. Этилацетат промывают 1M NaOH, сушат сульфатом натрия и испаряют. Продукт подвергают перекристаллизации из смеси ацетона и изопропанола (1:3). Выход 0,50 г (40%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 1,75-1,88 (м, 1H), 2,05 (ш, 1H), 2,38-2,48 (м, 1H), 2,77-2,85 (м, 1H), 2,90 (ш, 1H), 3,07 (ш, 1H), 3,22 и 3,28 (ш, 1H), 5,316 (с, 2H, OCH₂CN), 5,331 (с, 2H, OCH₂CN), 6,829 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,939 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,210-7,380 (м, 5H, Ph).

с) 7,8,9,10-Тетрагидро-1,3-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-8-фенил-6H-добензо[b,d]пирран-6-он.

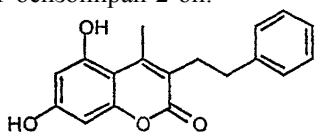


Продукт предыдущего примера (0,30 г) обрабатывают азидом натрия (0,10 г) и хлоридом аммония (0,09 г) в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 3,5 ч. Продукт изолируют тем же способом, как в примере 1с. Выход 0,30 г (82%). Температура плавления: 235-245°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,70-1,80 (м, 1H), 1,96 (ш, 1H), 2,38-2,446 (м, 1H), 2,836 (м, 2H), 3,052 (ш, 1H), 3,252 и 3,301 (ш, 1H), 5,604 (с, 2H, OCH₂CN), 5,632 (с, 2H, OCH₂CN), 6,827 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,858 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,209-7,351 (м, 5H, Ph).

Пример 7. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2H-1-бензопиран-2-она.

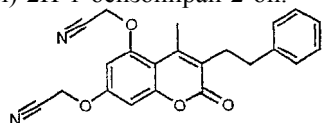
а) 5,7-Дигидрокси-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2H-1-бензопиран-2-он.



Раствор флороглюцина (0,87 г) и этил-2-(2-фенилэтил)ацетоацетата (1,62 г) в этаноле (30 мл) обрабатывают сухим HCl, как описано в примере 1a. Выход 1,77 г (87%). Температура плавления 248-252°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,413 (с, 3H, CH₃), 2,652-2,782 (м, 4H, CH₂CH₂), 6,151 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,256 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,183-7,304 (м, 5H, Ph), 10,137 (с, 1H, OH), 10,369 (с, 1H, OH).

б) 5,7-бис(Цианометокси)-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2H-1-бензопиран-2-он.

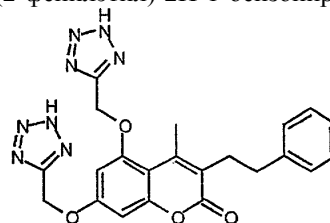


Продукт предыдущего примера (0,90 г) обрабатывают хлорацетонитрилом (0,48 г) и карбонатом калия (2,1 г) в ДМФ (5 мл) при 100°C в

течение 0,5 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1b. Выход 1,00 г (88%). Температура плавления 179-183°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,384 (с, 3H, CH₃), 2,699-2,754 (м, 2H, CH₂CH₂), 2,805-2,841 (м, 2H, CH₂CH₂), 5,302 (с, 4H OCH₂CN), 6,790 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,909 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,190-7,307 (м, 5H, Ph).

с) 5,7-бис[(1H-Тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2H-1-бензопиран-2-он.

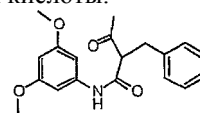


Продукт предыдущего примера (0,40 г) обрабатывают азидом натрия (0,15 г) и хлоридом аммония (0,12 г) в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 2,5 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,385 г (78%). Температура плавления: 248-250°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,368 (с, 3H, CH₃), 2,668-2,707 (м, 2H, CH₂CH₂), 2,783-2,822 (м, 2H, CH₂CH₂), 5,593 (с, 2H OCH₂Tet), 5,604 (с, 2H OCH₂Tet), 6,819 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,834 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,161-7,291 (м, 5H, Ph).

Пример 8. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-1,3-добензил-4-метил-2(1H)-хинолинона.

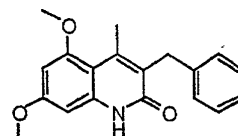
а) 3,5-Диметоксианилид 2-бензил-3-оксобутановой кислоты.



3,5-Диметоксианилин (5 г) добавляют по частям к предварительно нагретому (160°C) этил-2-бензилацетоацетату (15 мл) в атмосфере азота и выдерживают при этой температуре 60 мин. Охлажденный раствор разбавляют смесью гептана и простого этилового эфира и фильтруют. Выход 5,2 г (49%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,183 (с, 3H), 3,069 (д, 2H, J = 7,2 Гц), 3,923 (т, 1H, J = 7,2 Гц), 6,616 (дд, 1H, J = 2,3 Гц), 6,765 (д, 2H, J = 2,3 Гц), 7,13-7,3 (м, 5H), 10,123 (с, 1H).

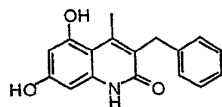
б) 3-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (1,2 г) добавляют к предварительно нагретой (85°C) метансульфоновой кислоте (3,5 мл) и выдерживают при этой температуре в течение 15 мин. Раствору позволяют остыть и затем обрабатывают ледяной водой. Продукт фильтруют, промывают бикарбонатом натрия и водой. Выход 1,08 г (95%).

¹H-ЯМР (300 МГц): 2,486 (с, 3H), 3,785 (с, 3H), 3,808 (с, 3H), 3,985 (с, 2H), 6,315 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,472 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,1-7,3 (м, 5H), 11,52 (с, 1H).

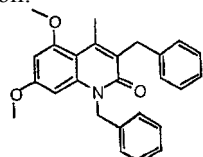
с) 3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (1 г) кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в гидрохлориде пиридина (5 г) в течение двадцати минут. Реакционную смесь обрабатывают водой и продукт фильтруют. Выход 0,9 г (100%). Температура плавления 307-312°C.

¹H-ЯМР (300 МГц): 2,503 (с, 3H), 3,942 (с, 2H), 6,102 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,187 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,1-7,25 (м, 5H), 9,725 (с, 1H), 9,984 (с, 1H), 11,285 (с, 1H).

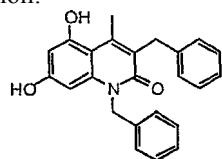
д) 1,3-Дибензил-5,7-диметокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт примера 8b (1 г), трет-бутоксид калия (0,62 г) и бензилбромид (0,68 мл) перемешивают в ДМСО (10 мл) при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой, экстрагируют толуолом и испаряют. Продукт растирают с простым этиловым эфиром и фильтруют. Выход 0,5 г (39%).

¹H-ЯМР (400 МГц): 2,537 (с, 3H), 3,708 (с, 3H), 3,826 (с, 3H), 4,124 (с, 2H), 5,56 (ш, 2H), 6,413-6,434 (м, 2H), 7,154-7,332 (м, 10H).

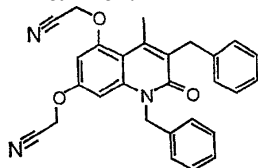
е) 1,3-Дибензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (2 г) обрабатывают гидрохлоридом пиридина (10 г), как описано в примере 8с. Продукт экстрагируют этилацетатом и испаряют. Выход 1,4 г (75%).

¹H-ЯМР (400 МГц): 2,570 (с, 3H), 4,076 (с, 2H), 5,450 (ш, 2H), 6,135 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 6,199 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 7,128-7,333 (м, 10H), 9,83 (ш, 1H), 10,166 (с, 1H).

ф) 5,7-Бис(цианометокси)-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинон.

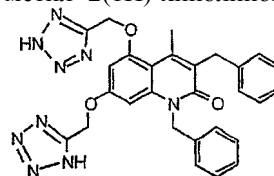


Продукт предыдущего примера (1,4 г) обрабатывают хлорацетонитрилом (0,76 г) и

K₂CO₃ (2,5 г) в ДМФ (20 мл), как описано в примере 1b. Выход 1,5 г (89%).

¹H-ЯМР (400 МГц): 2,555 (с, 3H), 4,146 (с, 2H), 5,214 (с, 2H), 5,275 (с, 2H), 5,578 (с, 2H), 6,735 (с, 2H), 7,13-7,33 (м, 10H).

д) 5,7-Бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинон.

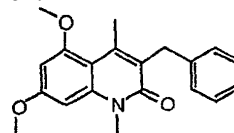


Продукт предыдущего примера (1,3 г) обрабатывают азидом натрия (0,41 г) и хлоридом аммония (0,34 г), как описано в примере 1с. Выход 0,69 г (45%).

¹H-ЯМР (400 МГц): 2,471 (с, 3H), 4,113 (с, 2H), 5,477 (с, 2H), 5,55 (ш, 2H), 5,574 (с, 2H), 6,670 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,775 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 7,13-7,32 (м, 10H).

Пример 9. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-3-бензил-1,4-диметил-2(1H)-хинолинона.

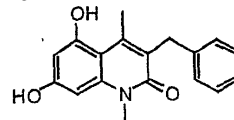
а) 3-Бензил-5,7-диметокси-1,4-диметил-2(1H)-хинолинон.



Продукт примера 8b (0,5 г), t-BuOK (трет-бутоксид калия) (0,2 г) и метилиодид (0,4 мл) перемешивают в ДМСО (5 мл) при 35°C в течение двух дней. Реакционную смесь обрабатывают водой и экстрагируют толуолом. Продукт очищают колоночной хроматографией с использованием смеси толуолэтилацетатуксусная кислота 8:2:1 в качестве элюента. Выход 0,24 г (46%).

¹H-ЯМР (300 МГц): 2,51 (с, 3H), 3,632 (с, 2H), 3,846 (с, 3H), 3,896 (с, 3H), 4,047 (с, 2H), 6,468 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,558 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,1-7,26 (м, 5H).

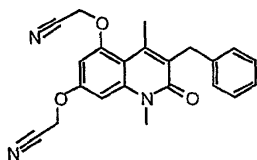
б) 3-Бензил-5,7-дигидрокси-1,4-диметил-2(1H)-хинолинон



Продукт предыдущего примера (0,2 г) обрабатывают гидрохлоридом пиридина (2 г), как описано в примере 8с, и продукт экстрагируют этилацетатом. Выход 0,16 г (89%).

¹H-ЯМР (400 МГц): 2,567 (с, 3H), 3,515 (с, 3H), 4,005 (с, 2H), 6,244 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,268 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,08-7,25 (м, 5H), 9,879 (с, 1H), 10,113 (с, 1H).

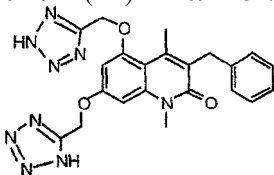
с) 5,7-Бис(цианометокси)-3-бензил-1,4-диметил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,15 г), хлорацетонитрил (0,08 г) и K_2CO_3 (0,28 г) подвергают взаимодействию в ДМФ (2 мл), как описано в примере 1b. Выход 0,16 г (84%).

1H -ЯМР (400 МГц): 2,524 (с, 3Н), 3,658 (с, 3Н), 4,079 (с, 2Н), 5,292 (с, 2Н), 5,379 (с, 2Н), 6,766 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 6,855 (д, 1Н, $J = 2,3$ Гц), 7,13-7,24 (м, 5Н).

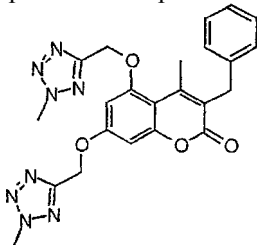
d) 5,7-Бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-3-бензил-1,4-диметил-2(1Н)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,15 г) обрабатывают NaN_3 (57 мг) и NH_4Cl (47 мг) в ДМФ (2 мл), как описано в примере 1с. Выход 0,115 г. Температура плавления: 250-253°C.

1H -ЯМР (400 МГц): 2,451 (с, 3Н), 3,649 (с, 3Н), 4,042 (с, 2Н), 6,792 (д, 1Н, $J = 2,2$ Гц), 6,833 (д, 1Н, $J =$ Гц), 7,1-7,25 (м, 5Н).

Пример 10. Получение 3-бензил-5,7-бис[(2-метил-1Н-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-она и трех изомеров.

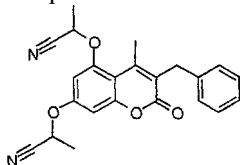


0,07 мл Метилиодида добавляют к раствору 0,2 г продукта примера 1с и 0,31 г K_2CO_3 в 2 мл ДМФ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и фильтруют. Выход 0,2 г, как смесь четырех региоизомеров, температура плавления 71-76°C.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 2,47 (с, CH_3), 2,48 (с, CH_3), 3,93 (с, CH_2Ph), 4,11 (с, NCH_3), 4,12 (с, NCH_3), 4,15 (с, NCH_3), 4,38 (с, NCH_3), 4,40 (с, NCH_3), 5,51 (с, OCH_2), 5,52 (с, OCH_2), 5,62 (с, OCH_2), 5,67 (с, OCH_2), 6,84-6,91 (м, 2Н), 7,16-7,28 (м, 5Н, Ph).

Пример 11. Получение 3-Бензил-5,7-бис[(1Н-тетразол-5-ил)этокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-она, смеси стереоизомеров.

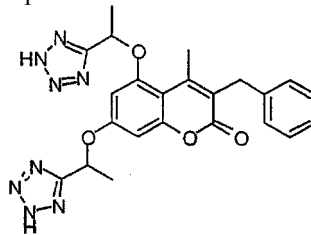
a) 3-Бензил-5,7-бис[(1-циано)этокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-он.



Продукт примера 1a (1 г), 2-хлорпропионитрил (0,7 г) и карбонат калия (2 г) нагревают в ДМФ (15 мл) в атмосфере азота при 110°C в течение шестидесяти минут. Смесь обрабатывают водой, фильтруют и промывают 1н. NaOH и водой. Выход 1,2 г.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 1,74-1,78 (т + т, 6Н, $CH-CH_3$), 2,53 (с, 3Н), 3,97 (с, 2Н), 5,58-5,66 (м, 2Н, $CH-CH_3$), 6,87 (м, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 7,18-7,31 (м, 5Н).

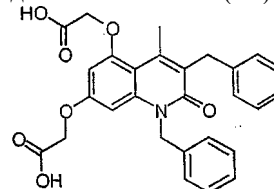
b) 3-Бензил-5,7-бис[1-(1Н-тетразол-5-ил)этокси]-4-метил-2Н-1-бензопиран-2-он, смесь стереоизомеров.



Продукт предыдущего примера (0,5 г), азид натрия (0,18 г) и хлорид аммония (0,15 г) нагревают в ДМФ (7 мл) при 100°C в течение 90 минут. Продукт обрабатывают водой, экстрагируют этилацетатом и испаряют. Выход 0,57 г. Температура плавления: 91-104°C.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 1,69-1,77 (м, 6Н, $CH-CH_3$), 2,54 (с, 3Н), 3,94 (с, 2Н), 6,10-6,17 (м, 2Н, $CH-CH_3$), 6,65 (дд, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 7,13-7,30 (м, 5Н).

Пример 12. Получение 5,7-бис(карбоксиметокси)-1,3-дibenзил-4-метил-2(1Н)-хинолинона.

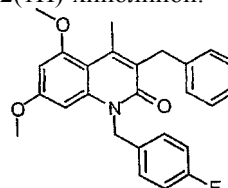


Продукт примера 8f (0,2 г) кипятят с обратным холодильником в растворе концентрированной хлороводородной кислоты (3 мл) и уксусной кислоты (2 мл) в течение одного часа. Продукт фильтруют при 25°C. Выход 0,14 г.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 2,63 (с, CH_3), 4,14 (с, 2Н, CH_2Ph), 4,66 (с, 2Н, OCH_2COOH), 4,79 (с, 2Н OCH_2COOH), 5,53 (с, 2Н, NCH_2Ph), 6,41 (д, 1Н, $J = 2,2$ Гц), 6,45 (д, 1Н, $J = 2,2$ Гц), 7,13-7,34 (м, 10Н, Ph).

Пример 13. Получение 3-бензил-5,7-бис[(1Н-тетразол-5-ил)метокси]-1-(4-фторбензил)-4-метил-2(1Н)-хинолинона.

a) 1-Бензил-5,7-диметокси-3-(4-фторбензил)-4-метил-2(1Н)-хинолинон.

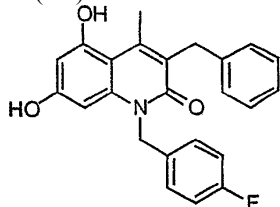


Продукт примера 8b (2 г), трет-бутоксид калия (0,87 г) и 4-фторбензилхлорид (1,12 г)

нагревают в ДМСО (20 мл) при 60°C в течение трех часов, как в примере 8d. Выход 1,28 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,53 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,55 (с, 2H), 6,43 (с, 2H), 7,12-7,2 (м, 5H), 7,26-7,28 (м, 4H).

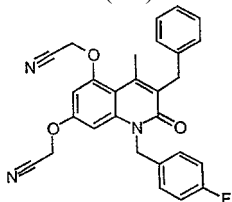
б) 3-Бензил-5,7-дигидрокси-1-(4-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (1,25 г) нагревают в гидрохлориде пиридина (12,5 г) при около 225°C в течение 9 мин. Выход 1 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,56 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 5,4 (ш, 2H), 6,13 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,20 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 7,12-7,28 (м, 9H), 9,88 (с, 1H), 10,22 (с, 1H).

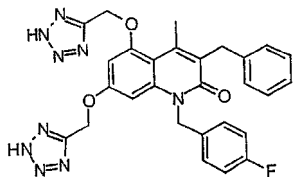
с) 3-Бензил-5,7-бис(цианометокси)-1-(4-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (1 г), SiCH₂CN (0,43 г) и K₂CO₃ (1,42 г) нагревают в ДМФ (8 мл) при 120°C в течение одного часа. Выход 0,94 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,55 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 5,57 (с, 2H), 6,74 (с, 2H, ArH), 7,1-7,3 (м, 9H).

д) 3-Бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-1-(4-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.

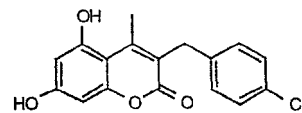


Продукт предыдущего примера (0,5 г), азид натрия (0,14 г) и хлорид аммония (0,12 г) нагревают в ДМФ (5 мл) при 120°C в течение 90 мин. Продукт растирают с ацетонитрилом. Выход 0,28 г. Температура плавления: 126-132°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,48 (с, 3H), 4,11 (с, 2H), 5,51 (с, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 6,67 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,78 (д, 1H, J = 2,1 Гц).

Пример 14. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)-метокси]-3-(4-хлорбензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-она.

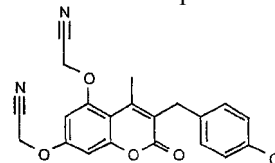
а) 3-(4-Хлорбензил)-5,7-дигидрокси-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он



Раствор флороглюцина (1,57 г) и этил-2-(4-хлорбензил)ацетоацетата (3,18 г) в этаноле (25 мл) обрабатывают сухим HCl при 0°C в течение 1,5 ч и раствор выдерживают при этой температуре в течение ночи. Растворитель испаряют и осадок растирают с водой. Выход 3,87 г (98%). Температура плавления 270-278°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,52 (с, 3H, CH₃), 3,87 (с, 2H, CH₂), 6,17 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,28 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,18-7,34 (м, 4H, Ph), 10,21 (с, 1H, OH), 10,48 (с, 1H, OH).

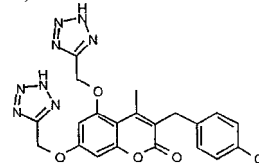
б) 5,7-Бис(цианометокси)-3-(4-хлорбензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.



Продукт предыдущего примера (1,00 г), хлорацетонитрил (0,50 г) и карбонат калия (2,18 г) нагревают в ДМФ (5 мл) при 100°C в течение 30 мин. Продукт выделяют как описано в примере 1b. Выход 0,90 г (72%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,52 (с, 3H, CH₃), 3,95 (с, 2H, CH₂), 5,308 (с, 2H, OCH₂CN), 5,312 (с, 2H, OCH₂CN), 6,81 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,94 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,22-7,33 (м, 4H, Ph).

с) 5,7-бис[(1H-Тетразол-5-ил)метокси]-3-(4-хлорбензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.

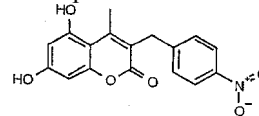


Продукт предыдущего примера (0,40 г), азид натрия (0,14 г) и хлорид аммония (0,11 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как в примере 1с. Выход 0,40 г (82%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,46 (с, 3H, CH₃), 3,92 (с, 2H, CH₂), 5,602 (с, 2H, OCH₂Tet), 5,609 (с, 2H, OCH₂Tet), 6,83 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,85 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,20-7,33 (м, 4H, Ph).

Пример 15. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)-метокси]-3-(4-нитробензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-она.

а) 5,7-Дигидрокси-4-метил-3-(4-нитробензил)-2H-1-бензопиран-2-он.

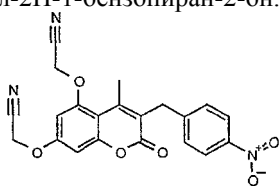


Раствор флороглюцина (0,48 г) и этил-2-(4-нитробензил) ацетоацетата (1,00 г) в этаноле (150 мл) обрабатывают сухим HCl при 0°C в течение 7,5 ч и раствор выдерживают при этой температуре в течение ночи. Растворитель испаряют и осадок растирают с водой. Выход 0,85 г (85%).

ряют и осадок растирают с водой. Выход 0,63 г (51%). Температура плавления 280-285°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,53 (с, 3H, CH₃), 4,03 (с, 2H, CH₂), 6,19 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,29 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,40-7,51 и 8,11-8,17 (м, 4H, Ph), 10,25 (с, 1H, OH), 10,52 (с, 1H, OH).

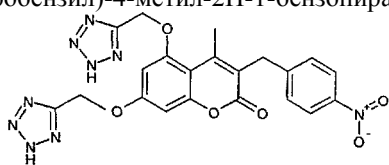
б) 5,7-Бис(цианометокси)-3-(4-нитробензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.



Продукт предыдущего примера (0,57 г), хлорацетонитрил (0,27 г) и карбонат калия (1,20 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 50 мин. Продукт выделяют, как описано в примере 1b. Выход 0,47 г (67%). Температура плавления 178-185°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,53 (с, 3H, CH₃), 4,11 (с, 2H, CH₂), 5,319 (с, 2H, OCH₂CN), 5,323 (с, 2H, OCH₂CN), 6,83 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,96 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,48-7,53 и 8,12-8,16 (м, 4H, Ph).

с) 5,7-Бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-3-(4-нитробензил)-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.

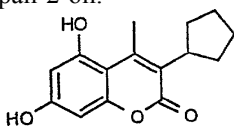


Продукт предыдущего примера (0,38 г), азид натрия (0,12 г) и хлорид аммония (0,11 г) нагревают в ДМФ (3 мл) при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,25 г (54%). Температура плавления 240-244°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,47 (с, 3H, CH₃), 4,08 (с, 2H, CH₂), 5,611 (с, 2H, OCH₂Tet), 5,623 (с, 2H, OCH₂Tet), 6,85 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,87 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 7,46-7,50 и 8,12-8,16 (м, 4H, Ph).

Пример 16. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-3-циклопентил-4-метил-2H-1-бензопиран-2-она.

а) 3-Циклопентил-5,7-дигидрокси-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.

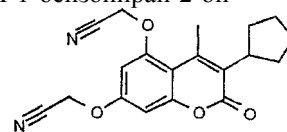


Раствор флороглюцина (2,00 г) и этил-2-циклопентилацетоацетата (3,14 г) в этаноле (40 мл) обрабатывают сухим HCl при 0°C в течение 2,5 ч и раствор выдерживают при этой температуре в течение ночи. Растворитель испаряют и осадок очищают флэш-хроматографией, элюируя толуолом-EtOAc-AcOH (8:1:1). Выход 1,22 г (29%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 1,50-1,88 (м, 8H, -(CH₂)₄-), 2,57 (с, 3H, CH₃), 3,25 (м, 1H, CH),

6,11 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,25 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 10,25 (ш, 2H, OH).

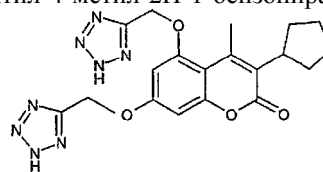
б) 5,7-Бис(цианометокси)-3-циклопентил-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он



Продукт предыдущего примера (0,50 г), хлорацетонитрил (0,31 г) и карбонат калия (0,61 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 80°C в течение 40 мин. Продукт выделяют, как описано в примере 1b. Выход 0,56 г (86%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 1,55-1,90 (м, 8H, -(CH₂)₄-), 2,56 (с, 3H, CH₃), 3,37 (м, 1H, CH), 5,29 (с, 2H, OCH₂CN), 5,31 (с, 2H, OCH₂CN), 6,75 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,88 (д, 1H, J = 2,5 Гц).

с) 5,7-бис[(1H-Тетразол-5-ил)метокси]-3-циклопентил-4-метил-2H-1-бензопиран-2-он.

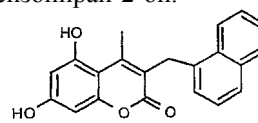


Продукт предыдущего примера (0,30 г), азид натрия (0,13 г) и хлорид аммония (0,11 г) нагревают в ДМФ (1 мл) при 100°C в течение 1,5 ч. Продукт выделяют, как в примере 1с. Выход 0,30 г (80%). Температура плавления 248-252°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,53-1,89 (м, 8H, -(CH₂)₄-), 2,51 (с, 3H, CH₃), 3,34 (м, 1H, CH), 5,59 (с, 2H, OCH₂Tet), 5,61 (с, 2H, OCH₂Tet), 6,80 (с, 2H).

Пример 17. Получение 5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(1-нафтилметил)-2H-1-бензопиран-2-она.

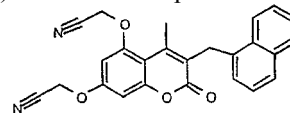
а) 5,7-Дигидрокси-4-метил-3-(1-нафтилметил)-2H-1-бензопиран-2-он.



Раствор флороглюцина (0,47 г) и этил-2-(1-нафтилметил) ацетоацетата (1,00 г) в этаноле (20 мл) обрабатывают сухим HCl при 0°C в течение 3 ч и раствор выдерживают при этой температуре в течение ночи. Растворитель испаряют и осадок растирают с водой и подвергают перекристаллизации из смеси изопропанол-вода (1:1). Выход 0,96 г (78%). Температура плавления 275-280°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,32 (с, 2H, CH₂), 6,23 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,32 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,97-8,25 (м, 7H, Naph), 10,26 (с, 1H, OH), 10,53 (с, 1H, OH).

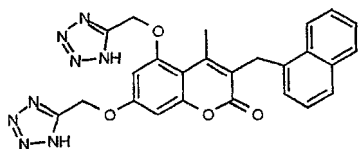
б) 5,7-Бис(цианометокси)-4-метил-3-(1-нафтилметил)-2H-1-бензопиран-2-он.



Продукт предыдущего примера (0,80 г), хлорацетонитрил (0,36 г) и карбонат калия (0,66 г) нагревают в ДМФ (4 мл) при 100°C в течение 1 ч. Продукт выделяют, как в примере 1b. Выход 0,30 г (30%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,40 (с, 2H, CH₂), 5,34 (с, 2H, OCH₂CN), 5,36 (с, 2H OCH₂CN), 6,86 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,010 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,016-8,27 (м, 7H, Naph).

с) 5,7-Бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(1-нафтилметил)-2H-1-бензопиран-2-он.

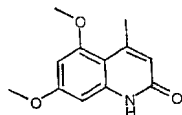


Продукт предыдущего примера (0,25 г), азид натрия (0,080 г) и хлорид аммония (0,072 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 2,5 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,11 г (36%). Температура плавления 164-174°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,40 (с, 3H, CH₃), 4,37 (с, 2H, CH₂), 5,63 (с, 2H, OCH₂Tet), 5,65 (с, 2H, OCH₂Tet), 6,87 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,92 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 6,98-8,26 (м, 7H, Naph).

Пример 18. Получение 1-бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-2(1H)-хинолинона.

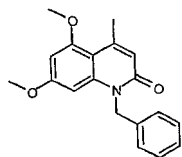
а) 5,7-Диметокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Трет-бутилацетоацетат (1,58 г) нагревают до 120°C и добавляют 3,5-диметоксанилин (1,53 г), растворенный в ксилоле (4 мл). Смесь нагревают до 120-130°C в течение 20 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют метансульфоновую кислоту (2 мл) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды 10 мин. Добавляют воду (40 мл) и осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1,31 г (60%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,50 (с, 3H, CH₃), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 3,83 (с, 3H, OCH₃), 6,03 (с, 1H, CH=C), 6,31 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,45 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 11,4 (ш, 1H, NH).

б) 1-Бензил-5,7-Диметокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.

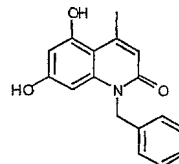


Продукт предыдущего примера (1,20 г) суспендируют в ДМСО (15 мл) и добавляют t-BuOK (0,68 г) и бензилбромид (1,03 г). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляют

воду и продукт экстрагируют в EtOAc. EtOAc сушат и испаряют досуха. Продукт подвергают перекристаллизации из толуола. Выход 0,80 г (47%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,55 (д, 3H, J = 1,1 Гц, CH₃), 3,71 (с, 3H, OCH₃), 3,84 (с, 3H, OCH₃), 5,48 (ш, 2H, NCH₂), 6,29 (д, 1H, J = 1,1 Гц, CH=C), 6,4 (с, 2H), 7,18-7,33 (м, 5H, Ph).

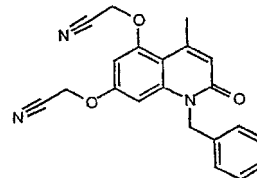
с) 1-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,69 г) растворяют в CH₂Cl₂ (14 мл) и реакционную смесь охлаждают до -20°C. Добавляют VBr₃ (2,4 г) в CH₂Cl₂ (1M раствор) и смеси позволяют нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Осадок отфильтровывают, промывают CH₂Cl₂ и растворяют в EtOAc. EtOAc промывают разбавленной HCl, сушат и испаряют досуха. Выход 0,34 г (54%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,56 (д, 3H, J = 1,0 Гц, CH₃), 5,33 (ш, 2H, NCH₂), 6,11 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,13 (д, 1H, J = 1,0 Гц, CH=C), 6,17 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 7,12-7,34 (м, 5H, Ph), 9,90 (ш, 1H, OH), 10,22 (с, 1H, OH).

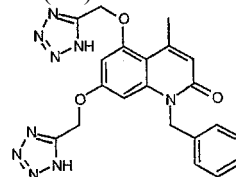
д) 1-Бензил-5,7-бис(цианометокси)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,34 г), хлорацетонитрил (0,13 г) и карбонат калия (0,34 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 1,5 ч. Добавляют воду и осадок отфильтровывают и сушат. Продукт подвергают перекристаллизации из изопропанола. Выход 0,20 г (46%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,57 (с, 3H, CH₃), 5,22 (с, 2H, OCH₂CN), 5,30 (с, 2H OCH₂CN), 5,50 (ш, 2H, NCH₂), 6,42 (с, 1H, CH=C), 6,70 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,73 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 7,21-7,32 (м, 5H, Ph).

е) 1-Бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-2(1H)-хинолинон.



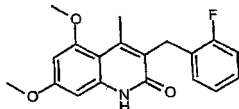
Продукт предыдущего примера (0,20 г), азид натрия (0,072 г) и хлорид аммония (0,060 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 3 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с.

Выход 0,21 г (85%). Температура плавления 246-249°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,50 (с, 3H, CH₃), 5,48 (ш, 4H, OCH₂Tet, NCH₂), 5,60 (с, 2H OCH₂Tet), 6,34 (с, 1H, CH=C), 6,64 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 6,77 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 7,18-7,32 (м, 5H, Ph).

Пример 19. Получение 1-бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинона.

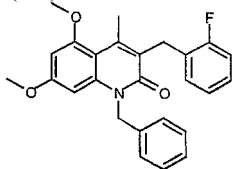
а) 5,7-Диметокси-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Этил-2-(2-фторбензил)ацетоацетат (2,5 г) в ксилоле (1 мл) нагревают до 150°C и добавляют 3,5-диметоксианилин (1,46 г) в ксилоле (4 мл) малыми порциями в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до 160°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют метансульфовую кислоту (1,7 мл) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды 30 мин. Добавляют воду и осадок отфильтровывают и сушат. Продукт растирают с теплым этанолом. Выход 0,64 г (21%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) : 2,45 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 6,33 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,48 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 6,90-7,25 (м, 4H), 11,61 (с, 1H).

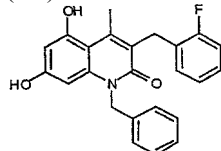
б) 1-Бензил-5,7-диметокси-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,62 г) обрабатывают t-BuOK (0,23 г) и бензилбромидом (0,36 г) в ДМСО (12 мл) при 60°C в течение 2,5 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 18b. Выход 0,39 г (49%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,51 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,11 (с, 2H), 5,55 (ш, 2H), 6,433 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,443 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,97-7,33 (м, 9H).

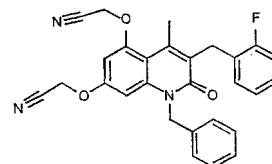
с) 1-Бензил-5,7-дигидрокси-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,34 г) обрабатывают ВВг₃ (8,48 г) в СН₂Сl₂ (7 мл), как описано в примере 18с. Выход 0,30 г (82%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,55 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 5,40 (ш, 2H), 6,13 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,22 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,97-7,33 (м, 9H), 10,3 (ш, 2H).

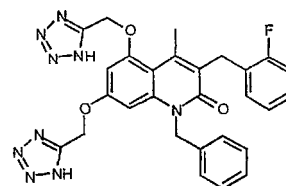
д) 1-Бензил-5,7-бис(цианометокси)-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,21 г), хлорацетонитрил (0,086 г) и карбонат калия (0,37 г) нагревают в ДМФ (2 мл) при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1b. Выход 0,18 г (71%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,53 (с, 3H), 4,13 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,57 (ш, 2H), 6,746 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,756 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,00-7,32 (м, 9H).

е) 1-Бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-3-(2-фторбензил)-4-метил-2(1H)-хинолинон.

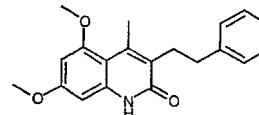


Продукт предыдущего примера (0,17 г), азид натрия (0,051 г) и хлорид аммония (0,042 г) нагревают в ДМФ при 100°C в течение 3 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,17 г (85%). Температура плавления 135-140°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,46 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,51 (ш, 2H), 5,59 (с, 2H), 6,68 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 6,79 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 6,99-7,32 (м, 9H).

Пример 20. Получение 1-бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинона.

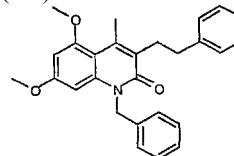
а) 5,7-Диметокси-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинон



Этил-2-(2-фенилэтил)ацетоацетат (2,70 г) в ксилоле (5 мл) обрабатывают 3,5-диметоксианилином (1,60 г) при 150°C, как описано в примере 19а. Добавляют метансульфовую кислоту (4,0 мл) при комнатной температуре и смесь нагревают при 80°C в течение 1 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 19а. Выход 1,38 г (41%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,45 (с, 3H), 2,64-2,68 (м, 2H), 2,82-2,86 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 6,30 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 6,45 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,18-7,30 (м, 5H), 11,45 (с, 1H).

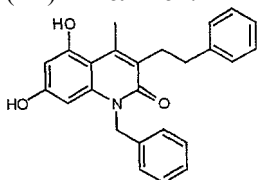
б) 1-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,61 г), *t*-BuOK (0,24 г) и бензилбромид (0,36 г) нагревают в ДМСО (12 мл) при 60°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 18b. Выход 0,31 г (40%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,51 (с, 3H), 2,73-2,77 (м, 2H), 2,96-3,00 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,55 (ш, 2H), 6,40 (с, 2H), 7,17-7,33 (м, 10H).

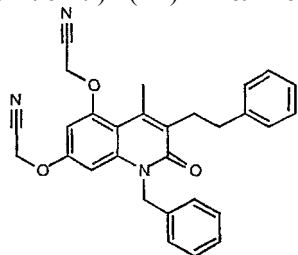
с) 1-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,31 г) обрабатывают ВВг₃ (0,75 г) в CH₂Cl₂ (5 мл), как в примере 18с. Выход 0,26 г (89%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) : 2,56 (с, 3H), 2,69-2,75 (м, 2H), 2,90-2,95 (м, 2H), 5,39 (ш, 2H), 6,08 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 6,19 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 7,11-7,33 (м, 10H), 10,2 (ш, 2H).

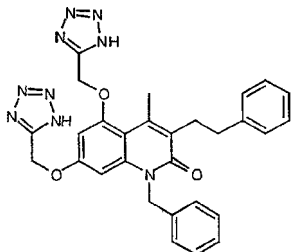
д) 1-Бензил-5,7-бис(цианометокси)-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,22 г), хлорацетонитрил (0,091 г) и карбонат калия (0,39 г) нагревают при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяют, как в примере 1b. Выход 0,20 г (76%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 2,73-2,77 (м, 2H), 2,98-3,02 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,56 (ш, 2H), 6,70 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 6,72 (д, 1H, J = 2,1 Гц), 7,18-7,33 (м, 10H).

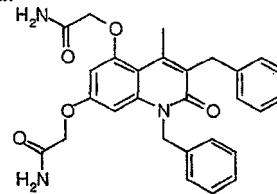
е) 1-Бензил-5,7-бис[(1H-тетразол-5-ил)метокси]-4-метил-3-(2-фенилэтил)-2(1H)-хинолинон.



Продукт предыдущего примера (0,19 г), азид натрия (0,057 г) и хлорид аммония (0,047 г) нагревают в ДМФ при 100°C в течение 3 ч. Продукт выделяют, как описано в примере 1с. Выход 0,18 г (78%). Температура плавления 215-218°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,46 (с, 3H), 2,70-2,74 (м, 2H), 2,95-2,99 (м, 2H), 5,47 (с, 2H), 5,54 (ш, 2H), 5,57 (с, 2H), 6,64 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 6,77 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 7,16-7,33 (м, 10H).

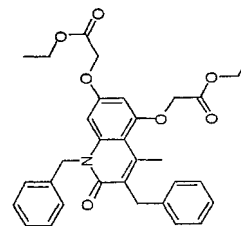
Пример 21. Получение 5,7-бис(аминокарбонилметокси)-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона.



Смесь 5,7-дигидрокси-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона (0,5 г), карбоната калия (0,9 г) и 2-хлорацетамида (0,25 г) в ДМФ (6,5 мл) подвергают взаимодействию при 100°C в течение двух часов. Реакционную смесь обрабатывают ледяной водой и фильтруют. Продукт растирают с горячим этанолом. Выход: 0,32 г. Температура плавления 252-253°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,63 (с, 3H, CH₃), 4,13 (с, 2H, PhCH₂), 4,37 (с, 2H, OCH₂), 4,55 (с, 2H, OCH₂), 5,54 (с, 2H, NCH₂Ph), 6,40 (д, 1H, J = 2 Гц, ArH), 6,53 (д, 1H, J = 2 Гц, ArH), 7,13-7,33 (м, 10H, Ph), 7,44 (д, 2H, J = 65 Гц, CONH₂), 7,47 (д, 2H, J = 68 Гц, CONH₂).

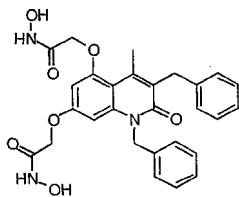
Пример 22. Получение 5,7-бис(этоксикарбонилметокси)-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона.



Смесь 5,7-дигидрокси-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона (1 г), этил-2-бромацетата (0,63 мл) и карбоната калия (1,49 г) в ДМФ (5 мл) нагревают в атмосфере азота при 110°C в течение трех часов, выливают в ледяную воду и фильтруют. Полученный твердый материал растирают с простым эфиром и снова фильтруют. Выход: 1,03 г, температура плавления 113-116°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 1,15 (т, 3H, CH₃CH₂, J = 7,1 Гц), 1,20 (т, 3H, CH₃CH₂, J = 7,1 Гц), 2,63 (с, 3H, CH₃), 4,03 (к, 2H, CH₂CH₃, J = 7,1 Гц), 4,13 (с, 2H, CH₂Ph), 4,17 (к, 2H, CH₂CH₃, J = 7,1 Гц), 4,78 (с, 2H, OCH₂), 4,90 (с, 2H, OCH₂), 6,41 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 6,44 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 7,13-7,33 (м, 10H, Ph).

Пример 23. Получение 5,7-бис(гидроксиаминокарбонилметокси)-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона.

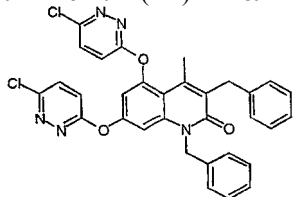


Продукт предыдущего примера (0,3 г), гидрохлорид гидроксилamina (0,32 г) и 5н. NaOH (1,05 мл) подвергают взаимодействию в этаноле (8 мл) при 50°C в течение шести часов. Реакционную смесь обрабатывают водой и подщелачивают (рН 10) и фильтруют. Фильтрат подкисляют до рН 2 и фильтруют. Выход: 0,2 г, температура плавления 121-127°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): таутомерные формы гидроксамовой кислоты видны по OCH₂-сигналам: 2,63 (с, 3H, CH₃), 4,13 (с, 2H, CH₂Ph), 4,41 (с, 2H, OCH₂), 4,54 (с, 2H, OCH₂), 4,64 (с, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,65 (с, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,77 (с, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,78 (с, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 5,54 (с, 2H, NCH₂Ph), 6,38-6,54 (м, 2H, ArH), 7,14-7,34 (м, 10H, Ph), 9,05 (ш, 2H, NOH), 10,84 (с, 1H, NONHCO), 10,88 (с, 1H, NONHCO).

Пример 24. Получение 5,7-бис[1-(6-гидроксипиридазинил)окси-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинона].

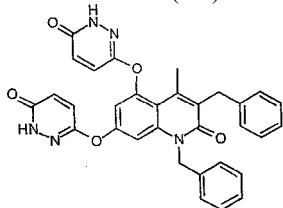
а) 5,7-Бис-[1-(6-хлорпиридазинил)окси-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинон.



Смесь 1,3-дибензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2(1H)-хинолинона (0,5 г), 3,6-дихлорпиридазина (0,83 г) и карбоната калия (0,75 г) в ДМФ (12,5 мл) перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой при рН 8 и фильтруют. Твердые вещества подвергают перекристаллизации из этанола-ДМФ (2:1). Выход: 0,5 г. Температура плавления 208-218°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,43 (с, 3H, CH₃), 4,16 (с, 2H, CH₂Ph), 5,58 (с, 2H, NCH₂Ph), 7,09-7,33 (м, 12H, ArH + Ph), 7,55 (д, 1H, PyridH, J = 9,2 Гц), 7,70 (д, 1H, PyridH, J = 9,2 Гц), 7,93 (д, 1H, PyridH, J = 9,2 Гц), 7,98 (д, 1H, PyridH, J = 9,2 Гц).

б) 5,7-Бис[1-(6-гидроксипиридазинил)окси-1,3-дибензил-4-метил-2(1H)-хинолинон.



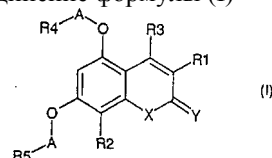
Продукт предыдущего примера (0,2 г) и ацетат калия (0,13 г) в уксусной кислоте (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4

ч. Смесь испаряют, обрабатывают водой при рН 10 и фильтруют. Фильтрат подкисляют до рН 6 и фильтруют. Выход 70 мг.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 2,47 (с, 3H, CH₃), 4,15 (с, 2H, CH₂Ph), 5,55 (с, 2H, NCH₂), 6,93-7,34 (м, 15H, PyridH + ArH + Ph), 7,47 (д, 1H, J = 10 Гц), 12,25 (с, 1H, NH), 12,38 (с, 1H, NH).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R₁ обозначает водород, C₁₋₇ алкил, C₆₋₁₀ арил C₁₋₇ алкил, возможно замещенный галогеном или нитро,

R₂ обозначает водород,

R₃ обозначает водород, C₁₋₇ алкил, C₆₋₁₀ арил,

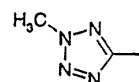
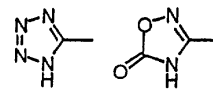
A обозначает C₁₋₃ алкилен;

R₁+R₃ являются бутиленом, возможно замещенным C₆₋₁₀ арилом,

Y обозначает O,

X обозначает O, NR₁₁, где R₁₁ обозначает H, C₁₋₇ алкил или C₆₋₁₀ арил C₁₋₇ алкил, возможно замещенный галогеном,

R₄, R₅ обозначают независимо одну из следующих групп



или 6-гидроксипиридазинил, в этом случае A является валентной связью, или в случае, когда X обозначает NR₁₁, R₄, R₅ могут также независимо обозначать HOOC-, R₁₂OOC-, H₂NCO- или HOHNCO-, где R₁₂ обозначает C₁₋₇ алкил,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (I) и R₂ обозначает водород.

3. Соединение по п.2, где R₁ обозначает водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₆₋₁₀ арил, C₇₋₁₂ арилалкил, C₁₋₆ гидроксилалкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ алкокси.

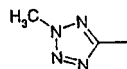
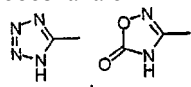
4. Соединение по п.3, где X обозначает O.

5. Соединение по п.3, где X обозначает NR₁₁, где R₁₁ обозначает водород, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₇₋₁₂ арилалкил, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, гидроксид, C₁₋₆ алканойл или C₁₋₆ карбоксилалкил.

6. Соединение по п.5, где R₃ обозначает водород, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил или C₇₋₁₂ арилалкил.

7. Соединение по п.6, где R_3 обозначает C_{1-6} алкил.

8. Соединение по п.7, где А обозначает C_{1-4} алкилен с линейной или разветвленной цепью и R_4 и R_5 каждый обозначают



или, когда Х обозначает NR_{11} , тогда R_4 и R_5 могут также обозначать $HOOC-$, $R_{12}OOC-$, H_2NCO- или $HOHNCO-$, где R_{12} обозначает C_{1-6} алкил.

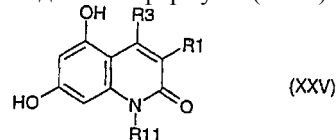
9. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по п.1 в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

10. Способ лечения сердечной недостаточности, включающий введение субъекту, нуж-

дающемуся в этом, терапевтически эффективно количества соединения по п.1.

11. Способ лечения и профилактики поражения миокарда, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

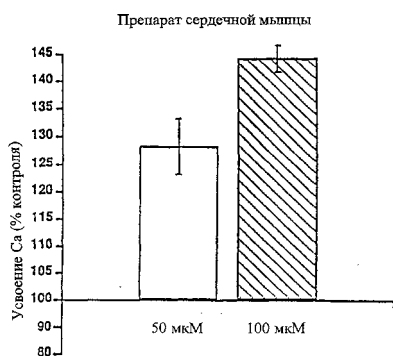
12. Соединение формулы (XXV)



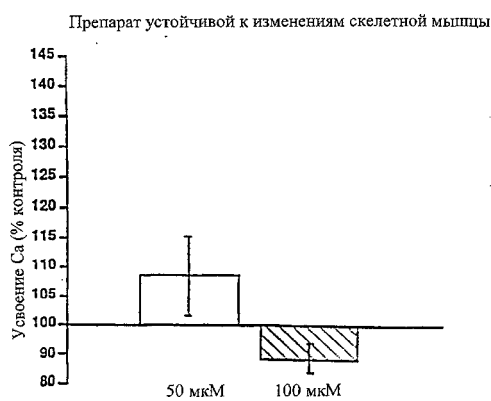
где R_1 обозначает водород, C_{1-7} алкил, C_{6-10} арил C_{1-7} алкил, возможно замещенный галогеном или нитро,

R_3 обозначает водород, C_{1-7} алкил, C_{6-10} арил,

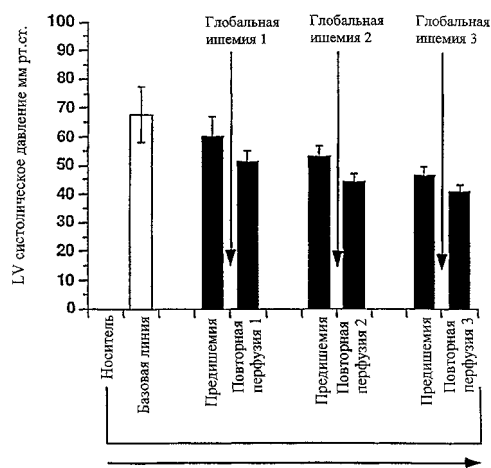
R_{11} обозначает водород, C_{1-7} алкил, C_{6-10} арил C_{1-7} алкил, возможно замещенный галогеном.



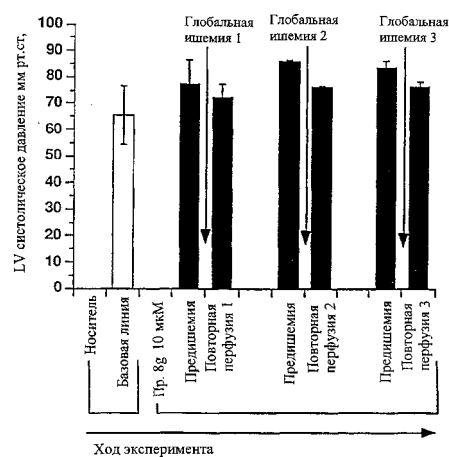
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В

