



(51) МПК  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005102939/04, 07.07.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 07.07.2003

(30) Конвенционный приоритет:  
 08.07.2002 IN 616/MUM/2002

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2005

(45) Опубликовано: 27.09.2008 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 0183469 A1, 08.11.2001. US 5849733  
 A, 15.12.1998. RU 95115229 A, 10.06.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
 08.02.2005

(86) Заявка РСТ:  
 IN 03/00234 (07.07.2003)

(87) Публикация РСТ:  
 WO 2004/004632 (15.01.2004)

Адрес для переписки:  
 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
 "Союзпатент", пат.пов. С.Б.Фелицыной, рег. №  
 303

(72) Автор(ы):

ЛАЛ Банси (IN),  
 ДЖОШИ Калпана Санджай (IN),  
 КУЛКАРНИ Санджэв Анант (IN),  
 МАСКАРЕНАС Малком (IN),  
 КЭМБЛ Шрикант Гангадар (IN),  
 РЕЙТОС Мэгги Джойс (IN),  
 ДЖОШИ Раджendraкумар Динанат (IN)

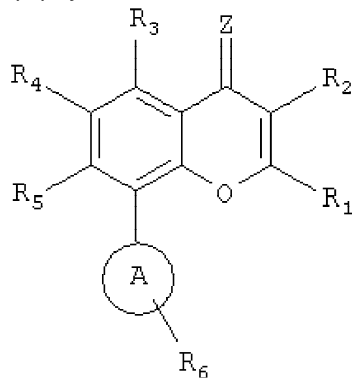
(73) Патентообладатель(и):

НИКОЛАС ПАЙРАМАЛ ИНДИЯ ЛИМИТЕД (IN)

## (54) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается новых соединений для ингибирования циклин-зависимых киназ, в частности производных хроменона, по формуле Ic



(Ic)

где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и A принимают значения, указанные в формуле изобретения. Изобретение также касается способов получения таких соединений, а также применения таких соединений для получения медикаментов, предназначенных для ингибирования циклин-зависимых киназ и ингибирования пролиферации клеток, используемых в лечении и профилактике различных пролиферативных заболеваний.

Изобретение также касается композиций, содержащих такие соединения сами по себе либо в комбинации с другим активным агентом, в смеси или иным образом вместе с инертным носителем, в частности, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения сами по себе либо в комбинации с другим активным агентом, вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами. 12 н. и 10 з.п. ф-лы, 6 ил., 2 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 405/04* (2006.01)*A61K 31/353* (2006.01)*A61K 31/4025* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005102939/04, 07.07.2003**(24) Effective date for property rights: **07.07.2003**(30) Priority:  
**08.07.2002 IN 616/MUM/2002**(43) Application published: **10.09.2005**(45) Date of publication: **27.09.2008 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **08.02.2005**(86) PCT application:  
**IN 03/00234 (07.07.2003)**(87) PCT publication:  
**WO 2004/004632 (15.01.2004)**Mail address:  
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent", pat.pov. S.B.Felitsynoj, reg. № 303**

(72) Inventor(s):

**LAL Bansi (IN),  
DZhOShI Kalpana Sandzhaj (IN),  
KULKARNI Sandzhev Anant (IN),  
MASKARENAS Malkom (IN),  
KEhMBL Shrikant Gangadar (IN),  
REJTOS Mehggi Dzhajs (IN),  
DZhOShI Radzhendrakumar Dinanat (IN)**

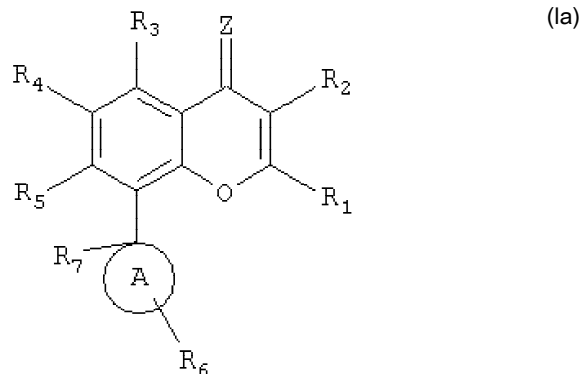
(73) Proprietor(s):

**NIKOLAS PAJRAMAL INDIJa LIMITED (IN)**(54) **CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITORS AND THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to new compounds for cyclin-dependent kinase inhibition, in particular, chromenone derivatives by formula Ic:

where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> and A take on

values specified in formula of invention. Invention also refers to technology of these compounds, as well as to application of these compounds for medicines intended for cyclin-dependent kinase inhibition and cell proliferation inhibition, used for treatment and prevention of various proliferative diseases. Invention also concerns compositions containing these compounds alone or in combination with other active agent, mixed or otherwise reacted with inert carrier, in particular, pharmaceutical compositions containing these compounds alone or in combination with other active agent, together with pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants.

EFFECT: production of new compounds for cyclin-dependent kinase inhibition used for cyclin-dependent kinase inhibition and cell proliferation inhibition used for treatment and prevention of various proliferative diseases.

21 cl, 6 dwg, 2 tbl, 149 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение касается новых ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDKs), способов их получения, применения в качестве активных ингредиентов в фармацевтических препаратах, в частности, для лечения пролиферативных заболеваний, а также содержащих их фармацевтических препаратов.

**Уровень техники**

Способность эукариотических клеток к пролиферации в ответ на сигнал роста жестко контролируется сложной сетью упорядоченных биохимических процессов, в совокупности известной как клеточный цикл. Митогенные сигналы побуждают клетки входить в серию регулируемых стадий клеточного цикла. Синтез ДНК (фаза S) и расхождение двух дочерних клеток (фаза M) – это главные особенности прохождения клеточного цикла. Фаза G1 разделяет фазы M и S и готовит клетку к удвоению ДНК после получения митогенных сигналов. Период между фазами S и M известен как фаза G2, во время которой клетки репарируют ошибки, возникшие при дубликации ДНК.

Регуляторы клеточного цикла приобрели широкое значение при пролиферативных заболеваниях. Циклин-зависимые киназы (CDKs) представляют собой семейство ферментов, активируемых на специфических фазах клеточного цикла. Киназы CDK состоят из каталитической субъединицы (самой циклин-зависимой киназы или CDK) и регуляторной субъединицы (циклина). Существует, по меньшей мере, девять CDK (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9 и т.д.) и 15 различных типов циклинов (циклин A, B1, B2, D1, D2, D3, E и т.д.). Предполагается, что каждая стадия клеточного цикла регулируется такими комплексами CDK: переход G1/S (CDK2/циклин A, CDK4/циклин D1-D3, CDK6/циклин D3) (Senderwicz A.M. and Sausville E.A., J. Natl. Cancer Inst. 2000, 376-387), фаза S (CDK2/циклин A), фаза G2 (CDK1/циклин A), переходная фаза G2/M (CDK1/циклины B).

Киназы CDK способны фосфорилировать многие белки, участвующие в процессах клеточного цикла, включая белки-супрессоры опухолей, такие как продукт гена ретинобластомы Rb. Rb участвует в переходе G1/S клеточного цикла и фосфорилирование его под действием CDKs ведет к инактивации (US-A-5 723 313), что в свою очередь приводит к высвобождению фактора транскрипции E2F и к активации E2F-зависимых генов, необходимых для перехода в фазу S.

Широкий набор заболеваний характеризуется неконтролируемой пролиферацией клеток, что происходит в результате каких-то ошибок в регуляторных путях клеточного цикла (например, повышения экспрессии циклинов или делеции генов, кодирующих SKIs, т.е. белки, ингибирующие CDK). Повышение экспрессии циклина D1 ведет к нарушению регуляции киназной активности CDK4-D1 и тем самым способствует неконтролируемой пролиферации клеток. С пониманием роли киназ CDK в регуляции клеточного цикла и открытием того, что около 90% случаев неоплазии связано с гиперактивацией CDKs, ведущей к инактивации Rb-зависимого пути, киназы CDK стали привлекательными мишенями для разработки противораковых препаратов.

Первой сильнодействующей молекулой, разрабатывавшейся в качестве эффективного ингибитора CDK, было соединение флавоноидного типа – флавопиридол [чис-{2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)-хромен-4-он-гидрохлорид}]. Известно, что флавопиридол ингибирует различные CDKs и проявляет антипролиферативную активность *in vitro* против широкого спектра раковых клеток человека. Дальнейшие исследования флавоноидов как класса соединений представляет собой потенциальный подход к антипролиферативной терапии. В результате этого аналоги флавопиридола стали предметом других публикаций. В US-A-5 733 920 описаны новые аналоги хромена как ингибиторы комплексов CDK/циклин. В US-A-5 849 733 раскрыты 2-тио- и 2-оксо-аналоги флавопиридола в качестве ингибиторов протеинкиназ для лечения пролиферативных заболеваний. В WO 01/83469 раскрыты производные 3-гидроксихромен-4-она в качестве ингибиторов циклин-зависимых киназ. В US-A-5 116 954 и US H1427 раскрыты флавоноидные соединения, обладающие антираковой и иммуномодуляторной активностью. В US-A-5 284 856 раскрыто применение производных бензопиран-4-она для контроля опухолевых заболеваний. В US-A-4 900 727 раскрыты противовоспалительные средства на основе производных бензопиран-4-она. Противовоспалительное производное бензопиран-4-она из *Dysoxylum binectariferum* описано в R.G. Naik et al., *Tetrahedron*, 1988, 44(7), 2081-2086.

Важная роль комплексов киназы CDK/циклин, в частности, комплексов киназа CDK4/циклин D в индукции пролиферации клеток и нарушения их регуляции в раковых опухолях делает их идеальными мишенями для разработки высокоспецифичных антипролиферативных препаратов.

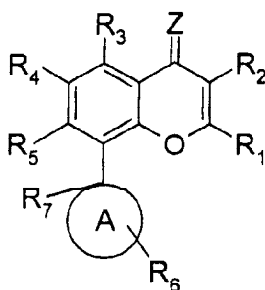
Однако существует очевидная необходимость в ингибиторах CDK, которые можно было бы применять в качестве антипролиферативных средств эффективным или более специфическим образом. Целенаправленное исследование ингибиторов CDK авторами настоящего изобретения привело к открытию новых флавоноидных аналогов, обладающих



структурными характеристиками, не предусмотренными предшествующим уровнем техники, в качестве эффективных ингибиторов CDK. Более того, соединения по изобретению эффективно ингибируют CDKs с большей избирательностью, чем известные ингибиторы CDK, которые сейчас проходят клинические испытания (Curr. Pharm. Biotechnol. 2000, July (1): 107-116), а также проявляют сравнительно низкую цитотоксичность на различные линии пролиферативных клеток. Следовательно, соединения по настоящему изобретению являются потенциальными средствами для лечения различных заболеваний, связанных с пролиферацией клеток.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение, в основном, касается соединений общей формулы Ia, их пролекарственных форм, таутомерных форм, стереоизомеров, оптических изомеров, фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов или полиморфов:



(Ia)

где  $R_1$  означает арил, гетероцикл,  $NR_9R_{10}$ ,  $OR_{11}$  или  $SR_{11}$ ;

$R_2$  – водород, алкил, арил, гетероцикл,  $OR_{11}$ , галоген, циано, нитро,  $NR_9R_{10}$  или  $SR_{11}$ ;

$R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, выбран из группы: водород, алкил, галоген,  $OR_{11}$ , арилалкокси, алкилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилкарбонилокси, карбокси, циано, нитро,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , арилалкилтио,  $SO_2$ -алкил,  $SO_2$ -арил,  $SO_2NR_9R_{10}$ , арил и гетероцикл;

$R_6$  – водород, алкил, ацил, гидроксил,  $NR_9R_{10}$ , алкилокси, алкилоксикарбонил, арилокси,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-R_{12}$ ,  $-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-R_{12}$ ,  $SR_{12}$  или  $S(O)_nR_{12}$ ;

$R_7$  – водород, алкил, алкилкарбонил или арилкарбонил;

$R_8$  – водород, алкил, арил, карбоксаид, сульфонаид,  $NR_9R_{10}$ , или  $OR_{11}$ ;

$R_9$  и  $R_{10}$ , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, арила, ацила, гетероцикла, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, арилкарбонила, гетероциклокарбонила, карбоксамида и сульфонида; или

$R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, которое может иметь, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы и фосфора, и которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим;

$R_{11}$  – водород, алкил, ацил, арил или алкоксикарбонил;

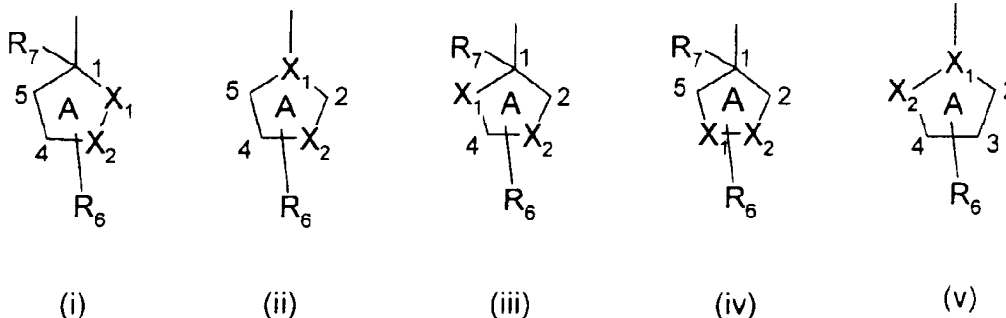
$R_{12}$  – водород, галоген, алкил, арил,  $NR_9R_{10}$ ,  $OR_9$  или гетероцикл;

$Z$  – атом кислорода, атом серы или  $NR_8$  при условии, что когда  $Z$  представлен атомом кислорода, то  $R_1$  не является  $OR_{11}$  или  $SR_{11}$ ;

$n$  – целое число 1 или 2;

$A$  – 5-, 6- или 7-членное кольцо, в котором:

(I) когда  $A$  – 5-членное кольцо, то оно насыщенное или ненасыщенное и представлено одной из следующих общих структур от (i) до (v):



в которых  $X_1$  и  $X_2$ , каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, выбранного из атома кислорода, атома серы,  $S(O)_p$ , атома азота, при условии, что, по меньшей мере, один из  $X_1$  и  $X_2$  является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода, алкила, низшего алкенила, арила, гидроксила, алкокси, алкилкарбонила, циано,  $SO_2R_{10}$  и  $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$ ;

$R_6$  – водород или приведенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме углерода в кольце;

$R_{14}$  – водород, алкил, гидроксил,  $NR_9R_{10}$ , галоген,  $-SH$ ,  $-S$ -алкил,  $-S$ -арил, гетероцикл или арил;

$R_7$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  определены выше;

$p$  – целое число 1 или 2;

$m$  – целое число от 0 до 6;

с условием, что:

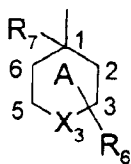
(a) в случае основных структур от (i) до (IV), если  $Z$  – атом кислорода,  $X_2$  представлен  $NR_{13}$ , где  $R_{13}$  – водород, алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил или арил, а  $X_1$  – атом углерода, то  $R_6$  не является водородом или заместителем на кольце в положении 5, выбранным из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонила, арилокси и  $NR_9R_{10}$ ;

(b) в основной структуре (iv), если  $Z$  – атом кислорода,  $X_1$  представлен  $NR_{13}$ , где  $R_{13}$  – водород, алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил или арил, а  $X_2$  – атом углерода, то  $R_6$  не является водородом или заместителем на кольце в положении 2, выбранным из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонила, арилокси и  $NR_9R_{10}$ ;

(c) если один из  $X_1$  и  $X_2$  представлен гетероатомом либо оба  $X_1$  и  $X_2$  представлены гетероатомами, а  $A$  ненасыщенно, то на кольце между положениями 1 и 2 или 1 и 5 имеется двойная связь; или

(d) в случае основной структуры (v), если в положении 5 находится  $S(O)_p$ , то  $R_6$  не является водородом;

(II) когда  $A$  – 6-членное кольцо, то оно насыщенное и представлено общей структурой (vi):



(vi)

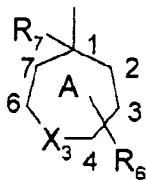
в которой  $X_3$  – атом кислорода, атом серы,  $S(O)_p$  или атом азота, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода, алкила, низшего алкенила, арила, гидроксила, алкокси, алкилкарбонила, циано,  $SO_2R_{10}$  и  $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$ ;

$R_6$  – водород или приведенная выше замещающая группа, по меньшей мере, на одном атоме кольца в любом из положений 2, 3, 5 или 6;

с условием, что если  $Z$  – атом кислорода и  $X_3$  представлен  $NR_{13}$ , где  $R_{13}$  – водород, алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил или арил, то  $R_6$  не является водородом или заместителем в 6-членном кольце  $A$  в положении 2 или 6, выбранным из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонила, арилокси и  $NR_9R_{10}$ ;

$R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$ ,  $p$  и  $m$  определены выше;

(III) когда  $A$  – 7-членное кольцо, то оно насыщенное и представлено общей структурой (vii):



(vii)

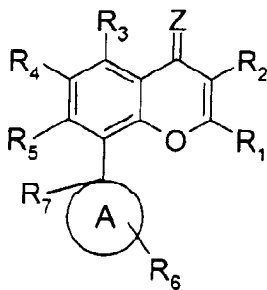
в которой  $X_3$  – атом кислорода, атом серы,  $S(O)_p$  или атом азота, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода, алкила, низшего алкенила, арила, гидроксила, алкокси, алкилкарбонила, циано,  $SO_2R_{10}$  и  $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$ ;

$R_6$  – водород или приведенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме кольца  $A$  в любом из положений 2, 3, 4, 6 или 7;

при условии, что если  $Z$  – атом кислорода и  $X_3$  представлен  $NR_{13}$ , где  $R_{13}$  – водород, алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил или арил, то  $R_6$  не является водородом или заместителем в 7-членном кольце  $A$  в положении 7, выбранным из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкилоксикарбонила, арилокси и  $NR_9R_{10}$ ;

$R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$ ,  $p$  и  $m$  определены выше.

Настоящее изобретение также касается подгруппы соединений формулы Ib, их пролекарственных форм, таутомерных форм, стереоизомеров, оптических изомеров, фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов или полиморфов:



(Ib)

где  $R_1$  означает арил, гетероцикл,  $NR_9R_{10}$ ,  $OR_{11}$  или  $SR_{11}$ ;

$R_2$  – водород, алкил, арил, гетероцикл,  $OR_{11}$ , галоген, циано, нитро,  $NR_9R_{10}$  или  $SR_{11}$ ;

$R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, галогена,  $OR_{11}$ , арилалкокси, алкилкарбониллокси, алкоксикарбониллокси, арилкарбониллокси, карбокси, циано, нитро,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , арилалкилтио,  $SO_2$ -алкила,  $SO_2$ -арила,  $SO_2NR_9R_{10}$ , арила и гетероцикла;

$R_6$  – водород, алкил, ацил, гидроксил,  $NR_9R_{10}$ , алкилокси, алкилоксикарбонил, арилокси,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-R_{12}$ ,  $-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-R_{12}$ ,  $SR_{12}$  или  $S(O)_nR_{12}$ ;

$R_7$  – водород, алкил, алкилкарбонил или арилкарбонил;

$R_8$  – водород, алкил, арил, карбоксамид, сульфонамид,  $NR_9R_{10}$  или  $OR_{11}$ ;

$R_9$  и  $R_{10}$ , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, арила, ацила, гетероцикла, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, арилкарбонила, гетероциклокарбонила, карбоксамида и сульфонамида; или

$R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим;

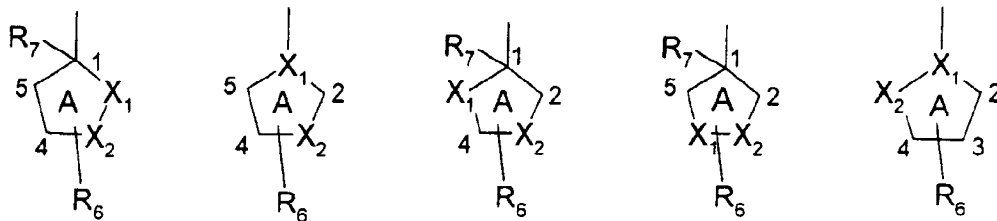
$R_{11}$  – водород, алкил, ацил, арил или алкоксикарбонил;

$R_{12}$  – водород, галоген, алкил, арил,  $NR_9R_{10}$ ,  $OR_9$  или гетероцикл;

$Z$  – атом кислорода, атом серы или  $NR_8$ ;

$n$  – целое число 1 или 2;

$A$  – насыщенное 5-членное кольцо, представленное одной из следующих общих структур от (i) до (v):



(i) (ii) (iii) (iv) (v)

в которых  $X_1$  и  $X_2$ , каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, причем гетероатом выбран из атома кислорода, атома серы и атома азота, при условии, что, по меньшей мере, один из  $X_1$  и  $X_2$  является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода, алкила, низшего алкенила, арила, гидроксила, алкокси, алкилкарбонила, циано,  $SO_2R_{10}$  и  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-R_{14}$ ;

$R_6$  – водород или приведенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме углерода в кольце;

$R_7$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  определены выше;

$R_{14}$  – водород, алкил, гидроксил,  $NR_9R_{10}$ , галоген,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}$ -алкил,  $-\text{S}$ -арил, гетероцикл или арил; а  $m$  – целое число от 0 до 6.

В одном из воплощений данные соединения являются ингибиторами комплексов CDK/циклин у млекопитающих, а также ингибиторами CDK-комплексов насекомых, растений и грибов. В другом воплощении данные соединения являются ингибиторами киназной активности комплексов CDK/циклин, например, комплексов CDK2/циклин E и комплексов CDK4/циклин D1.

Как описано более подробно ниже, настоящее изобретение также касается способов получения соединений формулы Ia или Ib, применения этих соединений в качестве активных ингредиентов в фармацевтических средствах и фармацевтических препаратах, содержащих их. Фармацевтические препараты могут применяться для ингибирования чрезмерной пролиферации эукариотических клеток, например, клеток млекопитающих, клеток насекомых, клеток растений и/или клеток грибов, и/или для предупреждения дедифференцировки таких клеток. Соответственно, данные соединения могут применяться при лечении пролиферативных заболеваний у млекопитающих, особенно у человека, отличающихся нежелательной пролиферацией эндогенной ткани.

#### **Краткое описание фигур**

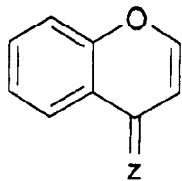
На фигурах 1–6 представлены предпочтительные способы получения типичных соединений по настоящему изобретению.

#### **Осуществление изобретения**

Данные соединения являются ингибиторами CDKs, в частности, комплексов CDK/циклин, и находят применение в антипролиферативной терапии заболеваний, отличающихся чрезмерным ростом клеток, таких как раковые заболевания, сердечно-сосудистые нарушения, нефрологические заболевания, псориаз, болезнь Альцгеймера, иммунологические заболевания, связанные с нежелательной пролиферацией лейкоцитов, рестеноз и другие пролиферативные заболевания гладких мышц, вирусные инфекции и грибковые инфекции.

Ниже приводятся определения различных терминов, используемых для описания соединений по настоящему изобретению. Эти определения относятся к терминам, которые применяются по всему описанию (если только они не ограничены иным способом в конкретных случаях), как сами по себе, так и в составе более широкой группы. Их не следует интерпретировать в буквальном смысле. Они не являются общими определениями и относятся только к данной заявке.

Термины “флавоон”, “хромон” и “бензопиранон” или их аналоги означают соединения, которые могут быть представлены следующей общей структурой:



10 где Z может означать атом кислорода, атом серы или  $NR_8$  (где  $R_8$  определен выше).

В применении к настоящему изобретению термин “алкил” означает радикалы насыщенных алифатических групп, включая алкильные группы с прямыми цепями, с разветвленными цепями, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. Кроме того, если не указано иначе, термин “алкил” охватывает как незамещенные алкильные группы, так и алкильные группы, замещенные одним или несколькими различными заместителями. В предпочтительных воплощениях алкилы с прямыми или разветвленными цепями имеют остов из 30 или менее атомов углерода (например,  $C_1$ - $C_{30}$  у прямых цепей,  $C_3$ - $C_{30}$  – у разветвленных цепей), более предпочтительно 20 или меньше. Аналогичным образом, предпочтительно циклоалкилы в структуре кольца имеют от 3 до 10 атомов углерода, более предпочтительно 5, 6 или 7 атомов углерода в кольцевой структуре. Примеры алкильных остатков, содержащих от 1 до 20 атомов углерода: метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, тетрадецил, гексадецил, октадецил и эйкосил, n-изомеры этих остатков, изопропил, изобутил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил, 2,2-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, изогексил, 2,3,4-триметилгексил, изодецил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

Примеры циклоалкильных остатков, содержащих в кольце 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, которые также могут быть замещенными. Термин «алкил» в применении к настоящему изобретению также включает циклоалкил-замещенные алкильные группы и алкил-замещенные циклоалкильные группы. Примеры циклоалкил-замещенных алкильных групп: циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, 1-циклопропилэтил, 1-циклобутилэтил, 1-циклопентилэтил, 1-циклогексилэтил, 1-циклогептилэтил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил, 2-циклогексилэтил, 2-циклогептилэтил, 3-циклопропилпропил, 3-циклобутилпропил, 3-циклопентилпропил, 3-циклогексилпропил, 3-циклогептилпропил и т.д., причем в этих группах циклоалкильная группа, также как и ациклическая группа, может быть замещенной.

Конечно, циклическая алкильная группа должна содержать, по меньшей мере, три атома углерода. Таким образом, следует иметь в виду, что группы типа (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкила включают, среди прочего, насыщенные ациклические (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкилы, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкилы, алкил-циклоалкильные группы или циклоалкил-алкильные группы, такие как (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкил, в которых общее число атомов углерода может варьировать от 4 до 8. Аналогичным образом, следует иметь в виду, что группы типа (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила включают, среди прочего, насыщенные ациклические (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкилы, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-циклоалкилы, циклопропил-метил- или метил-циклопропил.

Если не указано иначе, термин “алкил” предпочтительно включает ациклические насыщенные углеводородные остатки, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут быть как линейными, так и разветвленными, а также включает циклические алкильные группы, содержащие в кольце от 3 до 8 атомов углерода, в частности, от 3 до 6 атомов углерода. Особую группу насыщенных ациклических алкильных остатков образуют (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкильные остатки типа метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.

Если не указано иначе и независимо от любых конкретных заместителей, связанных с алкильными группами, указанными в определении соединений по формуле Ia или Ib, алкильные группы в общем случае могут быть незамещенными или замещенными одной или несколькими, к примеру, 1, 2, 3, 4 или 5 одинаковыми или различными заместителями. Заместители любого типа, присутствующие в замещенных алкильных остатках, могут находиться в любом желательном положении при условии, что замещение не ведет к нестабильности молекулы. Замещенный алкил означает алкильный остаток, у которого один или несколько, к примеру, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода замещены заместителями, к примеру, галогеном, гидроксилом, карбонилем, алкоксилем, сложным эфиром, простым эфиром, циано-, amino-, амидо-, иминогруппой, сульфгидрилом, алкилтиолом, тиозфиром, сульфонилом, нитрогруппой, азидогруппой, ацилоксилем, гетероциклом, аралкилом либо арильной или гетероарильной группой. Углеродный остов алкильной группы может быть нарушен гетероатомами, такими как кислород, сера или азот. Примеры замещенных ациклических алкилов: гидроксиметил, гидроксипропил, 2-гидроксипропил, аминопропил или морфолиноэтил. Примеры замещенных циклоалкильных групп: циклоалкильные группы, несущие в качестве заместителей одну или несколько, к примеру, 1, 2, 3, 4 или 5 одинаковых или различных ациклических алкильных групп, например, ациклических (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкильных групп типа метильных групп. Примеры замещенных циклоалкильных групп: 4-метилциклогексил, 4-*трет*-бутилциклогексил или 2,3-диметилциклопентил.



Специалистам в данной области должно быть ясно, что замещаемые группы на углеводородной цепи сами быть могут замещенными, при необходимости. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы

5 аминок-, имино-, амидогрупп, сульфонилов (включая сульфонат и сульфонамид), а также простых эфиров, алкилтио, карбонилов (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры),  $-CF_3$ , CN и т.п. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены

10 алкилом, алкенилом, алкоксилем, алкилтио, аминокалкилами, карбонил-замещенным алкилом,  $-CF_3$ , цианогруппой (CN) и т.п.

Термины “алкоксил” или “алкокси” в применении к настоящему изобретению относятся к определенной выше алкильной группе с прикрепленным к ней кислородным радикалом. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропокси, *трет*-бутокси и т.п.

15

Термин “аралкил” в применении к настоящему изобретению относится к определенной выше алкильной группе, замещенной арильной или гетероарильной группой (определенной ниже). Примеры аралкильных групп включают бензил,  $-(CH_2)$ -пиридил и т.п.

20

Термины “алкенил” и “алкинил” относятся к ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащим, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь, соответственно, к примеру, 1, 2 или 3 двойные связи и/или тройные связи, при условии, что двойные связи не располагались внутри циклической алкильной группы таким образом, чтобы могла

25 получиться ароматическая система. Примеры алкенильных групп включают винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-1-пропенил или 3-метил-2-бутенил. Примеры алкинильных групп включают этинил, 2-пропинил, 2-бутинил или 3-бутинил. Алкильные группы также могут быть ненасыщенными, когда они подвергаются замещению.

30

Кроме того, если не указано иначе, термины “алкенил” и “алкинил” включают незамещенные алкенильные или алкинильные группы, а также алкенильные и алкинильные группы, замещенные одной или несколькими, например, 1, 2, 3, 4 или 5

35 одинаковыми или различными группами, указанными выше для алкила, например, аминокалкенил, аминокалкинил, амидоалкенил, амидоалкинил, иминоалкенил, иминоалкинил, тиоалкенил, тиоалкинил, карбонил-замещенный алкенил или алкинил, алкеноксил или алкиноксил.

40

Если число атомов углерода не определено иным образом, термин “низший” в применении к настоящему изобретению означает, что описываемая этим термином группа содержит в своем остове до 10 атомов углерода, более предпочтительно до 6 атомов

45

углерода. Например, “низший алкенил” означает определенную выше алкенильную группу, содержащую от 2 до 10 или, более предпочтительно, от 2 до 6 атомов углерода.

5 Термин “арил” в применении к настоящему изобретению относится к моноциклическим или полициклическим углеводородным группам, содержащим в кольце до 14 атомов углерода, в которых имеется, по меньшей мере, одно карбоциклическое кольцо с конъюгированной системой  $\pi$ -электронов. Примеры ( $C_6$ - $C_{14}$ )-арильных остатков: фенил или нафтил. Если не указано иначе и независимо от любых конкретных заместителей, связанных с арильными группами, которые указаны в определении соединений по формуле Ia или Ib, арильные остатки, к примеру, фенил, нафтил или фторенил, в общем, могут быть незамещенными или замещенными одним или 10 несколькими, например, 1, 2, 3, 4 или 5 идентичными или различными заместителями. Если не указано иначе, в замещенных арильных группах могут быть следующие заместители: F, Cl, Br, I, алкил, алкенил, алкинил,  $CF_3$ , гидроксил, арилокси, amino-, циано-, нитрогруппа, тиол, имин, амид или карбонил (к примеру, карбоксил, формиат, карбамид, эфир, кетон или альдегид), сульфгидрил, силиловый эфир, тиокарбонил (к 15 примеру, тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), сульфонил, аминокислотный эфир или гетероциклическая группа – насыщенная, частично ненасыщенная или ароматическая. Арильные остатки могут присоединяться через любое желаемое положение и в замещенных арильных остатках заместители могут находиться в любом желаемом положении. Например, в однозамещенных фенильных остатках заместитель может находиться в положении 2, в положении 3, в положении 4 или в положении 5, 20 предпочтительно в положении 2. Если фенильная группа несет два заместителя, то они могут находиться в положении 2,3, в положении 2,4, в положении 2,5, в положении 2,6, в положении 3,4 или 3,5.

35 Термины “гетероцикл” или “гетероцикло” относятся к насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим моноциклическим или полициклическим гетероциклическим кольцевым системам, содержащим 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце, из которых 1, 2, 3 или 4 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из ряда, состоящего из азота, кислорода, серы и фосфора. 40 Гетероциклическая группа может, к примеру, содержать 1 или 2 атома кислорода и/или 1 или 2 атома серы, от 1 до 4 атомов азота и/или 1 или 2 атома фосфора в кольце. В моноциклических группах гетероциклы предпочтительно представлены 3-членным, 4-членным, 5-членным, 6-членным или 7-членным кольцом, предпочтительно 5-членным или 6-членным кольцом. Примерами таких гетероциклических групп являются пиперазинил и пиперидинил. В полициклических группах гетероциклы могут содержать 45 50

как слитые кольца, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух соседних колец, так и кольца, соединенные мостиками, когда кольца соединяются не через соседние атомы. В полициклических группах гетероциклы предпочтительно содержат два слитых кольца (бициклические), одно из которых представлено 5-членным или 6-членным гетероциклическим кольцом, а другое – 5-членным или 6-членным гетероциклическим кольцом. Примеры бициклических и трициклических гетероциклических групп включают бензоксазолил, хинолил, изохинолил, карбазолил, индолил, изоиндолил, феноксазинил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил и бензофуразанил.

Гетероатомы кольца могут присутствовать в любом желаемом количестве и в любом положении относительно друг друга при условии, что образуется известная в данной области и стабильная гетероциклическая система, подходящая в качестве подгруппы в лекарственном веществе. Предпочтительны гетероциклические группы с 1 или 2 идентичными или различными гетероатомами из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры таких гетероциклических групп: пирролил, фурил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, пиразолил, пиридилил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, азепинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, лактамы, пирролидинил, азетидинил.

Гетероциклические группы могут присоединяться через любой атом углерода в кольце, а в случае гетероциклов, содержащих азот, – через любой атом азота в кольце. Так, например, пирролиловый остаток может представлять собой 1-пирролил, 2-пирролил или 3-пирролил, а пирролидиниловый остаток может представлять собой 1-пирролидинил (=пирролидино), 2-пирролидинил или 3-пирролидинил, и имидазолил может представлять собой 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил или 5-имидазолил.

В группе  $-NR_9R_{10}$  остатки  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовать гетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов. Подходящими примерами гетероциклических колец, образованных  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут служить пиперидин, пирролидин, морфолин, пиперазинил или имидазол, которые могут быть незамещенными или замещенными, как указано ниже.

Гетероциклы включают насыщенные гетероциклические кольцевые системы, не содержащие никаких двойных связей внутри кольца, а также мононенасыщенные и полиненасыщенные гетероциклические кольцевые системы, содержащие одну или несколько, например, 1, 2, 3, 4 или 5 двойных связей внутри колец, при условии, что

образуется стабильная система. Ненасыщенные кольца могут быть неароматическими или ароматическими. Ароматические гетероциклические группы также можно обозначать привычным термином “гетероарил”, к которому применимы все определения и разъяснения, приведенные выше и ниже в отношении гетероциклов.

Если не указано иначе и независимо от любых заместителей, присоединенных к гетероциклам и указанным в определении соединений формулы Ia или Ib, гетероциклы могут быть незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими, например, 1, 2, 3, 4 или 5 идентичными или различными заместителями. Любой подходящий атом азота в кольце в гетероцикле может независимо от других быть незамещенным, то есть нести атом водорода, или быть замещенным. Примеры заместителей для атомов углерода и атомов азота в кольце: (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкил, в частности, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, алкоксил, галоген, гидроксил, гидроксид-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, к примеру, гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, алкенил, алкинил, CF<sub>3</sub>, арилокси, amino-, циано-, нитрогруппа, тиол, имин, амид или карбонил (такой, как карбоксил, формиат, карбамид, сложный эфир, кетон или альдегид), силил, простой эфир, тиокарбонил (к примеру, тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), сульфонил, аминокислотный эфир, гетероцикл, арил и др. Заместители могут быть представлены в одном или нескольких положениях при условии, что образуется стабильная молекула.

Термин “гетероатом” в применении к настоящему изобретению означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород, сера и фосфор.

К галогенам относятся фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор или бром.

Следует иметь в виду, что “замещение” или “замещенный (чем-то)” включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещаемого атома, а заместитель также является стабильным соединением, которое не так легко подвергается трансформации типа перераспределения, циклизации, элиминации и т.д.

Следует отметить, что гетероатом с незанятой валентностью, как предполагается, будет иметь атом водорода, занимающий эту валентность.

“Специфические ингибиторы” или “специфическое ингибирование” означает избирательность препарата в отношении его ингибирующего эффекта на определенный комплекс CDK-циклин.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде особых геометрических или стереоизомерных форм. Центры асимметрии в соединениях

формулы Ia и Ib, все независимо друг от друга, имеют S- или R-конфигурацию. Настоящее изобретение включает все возможные энантимеры и диастереомеры в чистом или практически чистом виде и смеси из двух или нескольких стереоизомеров, к примеру, смеси энантимеров и/или диастереомеров в любых соотношениях. Так, соединения по настоящему изобретению, которые могут существовать в виде энантимеров, могут присутствовать в виде чистых энантимеров, как левовращающих, так и правовращающих, в виде рацематов и в виде смесей из двух энантимеров в любых соотношениях. В случае *цис/транс*-изомерии изобретение включает и *цис*-формы, и *транс*-формы, а также смеси этих форм во всех соотношениях. При желании индивидуальные стереоизомеры можно получить разделением смеси стандартными методами. Например, рацемические формы можно разделить физическими методами, такими как дробная кристаллизация или хиральная колоночная хроматография. Индивидуальные оптические изомеры можно синтезировать в оптически чистом виде при помощи ферментов или асимметрическим синтезом. Определенный энантиомер соединения по настоящему изобретению можно получить при обработке вспомогательным хиральным реагентом с последующим разделением полученной диастереомерной смеси и отщеплением вспомогательной группы реагента для получения требуемого чистого энантиомера. С другой стороны, если соединение содержит функциональную основную группу типа аминокруппы или кислую функциональную группу типа карбоксила, диастереомерные соли получают при реакции соединения с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, соответственно. Полученные при этом диастереомерные соли разделяют при помощи дробной кристаллизации или хроматографическими методами, хорошо известными в этой области, а затем отделяют чистые энантимеры от диастереомерных солей. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на стадии соединений по формуле Ia или Ib или на промежуточной стадии во время синтеза. Настоящее изобретение также включает все таутомерные формы соединений формулы Ia или Ib. В таких заместителях, как алкильные группы, могут быть асимметричные дополнительные атомы углерода. Все эти изомеры, а также их смеси, охватываются настоящим изобретением.

В случае если соединения по формуле Ia или Ib содержат одну или несколько кислых или основных групп, изобретение также охватывает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их фармацевтически применимые соли.

Соединения формулы Ia и Ib, содержащие одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут находиться и могут применяться по

изобретению в виде их солей, образованных с нетоксическими неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих неорганических кислот: борная кислота, хлорная кислота, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и другие неорганические кислоты, известные специалисту в этой области. Примеры подходящих органических кислот: уксусная кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, гликолевая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, пальмитиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, фенилуксусная кислота, глутаминовая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, сульфаниловая кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, фумаровая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, щавелевая кислота, изетионовая кислота, кетоглутаровая кислота, бензолсульфоновая кислота, глицерофосфорная кислота и другие органические кислоты, известные специалистам в этой области. Соединения формулы Ia и Ib, содержащие кислые группы, могут применяться по изобретению, к примеру, в виде солей щелочных металлов, таких как соли Li, Na и K, солей щелочноземельных металлов, таких как соли Ca, Mg, солей алюминия, солей органических оснований, таких как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин, холин, трометамин, или солей аммония. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы общепринятыми химическими методами из рассматриваемого соединения, содержащего основную или кислую часть. Как правило, соли получают при обработке свободного основания или кислоты стехиометрическим количеством или избытком требуемой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или диспергаторе, либо путем обмена анионов или обмена катионов с другими солями. Подходящими растворителями являются, к примеру, этилацетат, эфир, спирты, ацетон, тетрагидрофуран (THF), диоксан или смеси этих растворителей.

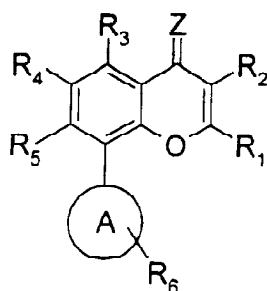
Настоящее изобретение также включает все сольваты соединений по формуле Ia или Ib, например, гидраты или продукты соединения (аддукты) со спиртами, а также производные и пролекарственные формы соединений по формуле Ia или Ib, содержащих физиологически допустимые и расщепляемые группы, к примеру, эфиры и амиды.

Различные полиморфы соединений общей формулы Ia или Ib, входящих в состав данного изобретения, можно получить путем кристаллизации соединений формулы Ia или Ib в различных условиях. Например, используя для кристаллизации различные общепринятые растворители или их смеси; кристаллизация при различных температурах;

различные режимы охлаждения, от очень быстрого до очень медленного, в процессе кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены при нагревании или плавлении соединения с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов можно определить методом ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии с твердым зондом, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей в порошке или другими подобными методами.

Предпочтительны такие соединения, у которых одна или несколько входящих в их состав групп принимают значения, приведенные ниже, при этом все комбинации определений предпочтительных заместителей являются предметом настоящего изобретения. В отношении всех предпочтительных соединений формулы Ia или Ib настоящее изобретение также охватывает все стереоизомерные формы и их смеси во всевозможных соотношениях и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, все предпочтительные соединения формулы Ia или Ib также являются предметом настоящего изобретения в виде пролекарственных форм и других производных, например, в виде эфиров и амидов.

В первом предпочтительном воплощении настоящее изобретение касается соединений общей формулы Ic, их пролекарственных форм, таутомерных форм, стереоизомеров, оптических изомеров, фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов или полиморфов:



(Ic)

где R<sub>1</sub> означает арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-алкинила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл является незамещенным или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-алкинила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>,

трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или SR<sub>11</sub>;

R<sub>2</sub> – водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из: азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл является незамещенным или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; OR<sub>10</sub>; галоген; цианогруппа; нитрогруппа; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или SR<sub>11</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; галогена; OR<sub>11</sub>; арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонилокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонилокси; арилкарбонилокси; карбокси; цианогруппы; нитрогруппы; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; SR<sub>11</sub>; арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио; SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; SO<sub>2</sub>-арила; SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; арила; и насыщенных, частично ненасыщенных или ароматических гетероциклов, содержащих 1, 2, 3 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора;

R<sub>6</sub> – C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленOR<sub>11</sub>;

R<sub>8</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, арил, карбоксамид, сульфонамид, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или OR<sub>11</sub>;

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый независимо, выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; арила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила; гетероцикла, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила; арилкарбонила; гетероциклического карбонила, у которого гетероцикл содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора; карбоксамида и сульфонамида; причем арил и гетероцикл или гетероцикло могут быть незамещенными или замещены, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; либо

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, которое может содержать, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, причем гетероциклическое кольцо может



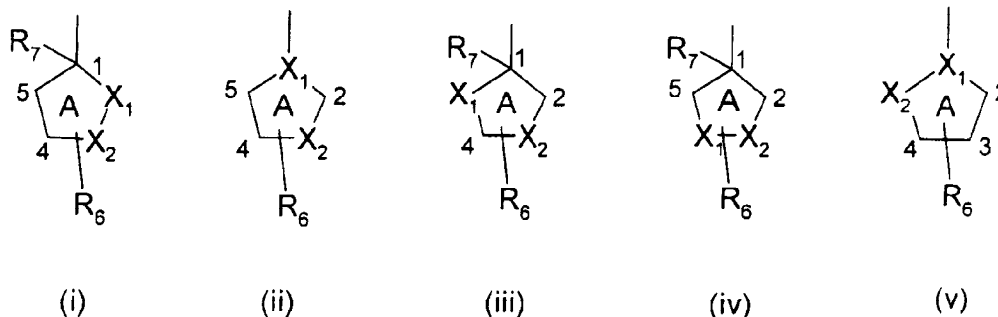
быть незамещенным или замещено, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

R<sub>11</sub> – водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонил;

Z – атом кислорода, атом серы или NR<sub>8</sub>;

A – 5-, 6- или 7-членное кольцо, где:

(I) 5-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, представлено одной из следующих общих структур от (i) до (v):



в которых X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub>, каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, выбранного из атома кислорода, атома серы, S(O)<sub>p</sub> и атома азота при условии, что в структурах (i), (iii) и (iv), по меньшей мере, один из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: галогена, гидроксила, карбоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, аминогруппы, нитрогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, сульфгидрила и сульфонила; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: галогена, гидроксила, карбоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, аминогруппы, нитрогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, сульфгидрила и сульфонила; арила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; гидроксила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила; цианогруппы; SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> и -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>14</sub>;

$R_6$  – определенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме углерода в кольце;

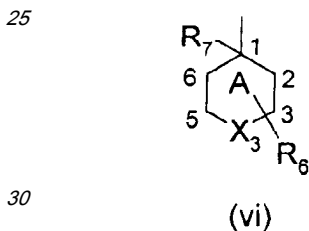
$R_7$  – водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонил или арилкарбонил;

5  $R_{14}$  – водород;  $C_1$ - $C_4$ -алкил; гидроксил;  $NR_9R_{10}$ ; галоген;  $-SH$ ;  $-S-C_1-C_4$ -алкил;  $-S$ -арил; арил, причем арил незамещен или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; гетероцикл, содержащий  
10 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл незамещен или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным  
15 из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила;

20  $p$  – целое число 1 или 2; и

$m$  – целое число от 0 до 6;

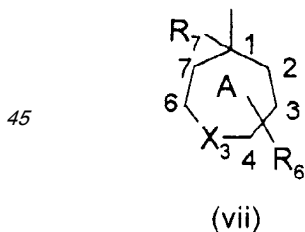
(II) 6-членное кольцо насыщенное и представлено общей структурой (vi):



в которой  $X_3$  – атом кислорода, атом серы,  $S(O)_p$  или атом азота, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  определен выше;

35  $R_6$  – определенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме кольца в любом из положений 2, 3, 5 или 6;  $R_7$  – водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонил или арилкарбонил; и

40 (III) 7-членное кольцо насыщенное и представлено общей структурой (vii):



в которой  $X_3$  – атом кислорода, атом серы,  $S(O)_p$  или атом азота, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  определен выше;

$R_6$  – определенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме кольца в любом из положений 2, 3, 4, 6 или 7; а  $R_7$  – водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонил или арилкарбонил.

Во втором предпочтительном воплощении соединений по вышеприведенной формуле Ic обозначения  $R_1$ - $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ - $R_{11}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $Z$  и  $A$ , независимо друг от друга, принимают предпочтительные значения, приведенные ниже:

$R_1$  – фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -нитро,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, циано, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; либо гетероцикл, представляющий собой замещенное, частично замещенное или ароматическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов в кольце, из которых 1, 2 или 3 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила;

$R_2$  – водород;  $C_1$ - $C_6$ -алкил; фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила;  $OR_{11}$ ; галоген; цианогруппа; нитрогруппа;  $NR_9R_{10}$  или  $SR_{11}$ ;

$R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, выбран из водорода,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена,  $OR_{11}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонилокси,  $NR_9R_{10}$ ,  $SO_2NR_9R_{10}$ , карбоксила, цианогруппы и нитрогруппы;

$Z$  – атом кислорода или серы;

$A$  – 5- или 6-членное кольцо, в котором:

– в 5-членном насыщенном или ненасыщенном кольце, представленном одной из основных структур от (i) до (v),  $X_1$  и  $X_2$ , каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, выбранного из кислорода, серы и азота, при условии, что в структурах (i), (iii) и (iv), по меньшей мере, один из  $X_1$  и  $X_2$  является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода, незамещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила или замещенного галогеном, гидроксилем или карбоксилем,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,

гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила, толуолсульфонила, цианогруппы, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>14</sub> и фенила, который незамещен или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; а R<sub>7</sub> – водород;

– в 6-членном насыщенном кольце, представленном основной структурой (vi), X<sub>3</sub> – атом кислорода, атом серы или атом азота, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> выбран из водорода, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила или замещенного галогеном, гидроксилом или карбоксилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила, толуолсульфонила, цианогруппы, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>14</sub> и фенила, который незамещен или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; а R<sub>7</sub> – водород;

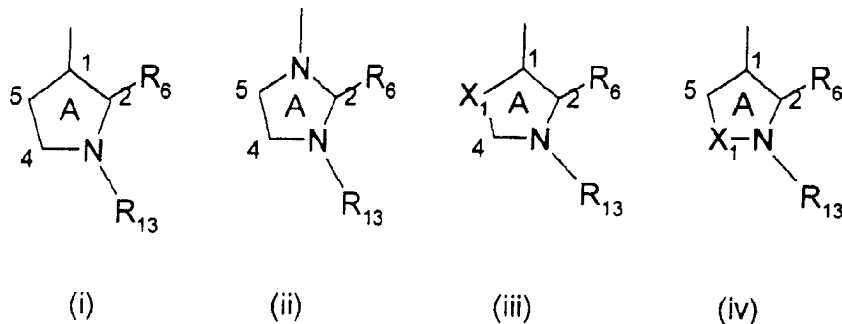
R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый независимо, выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила, карбоксамида и сульфонамида; либо

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, при этом кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, а также незамещенным или замещенным, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

R<sub>11</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонил; и

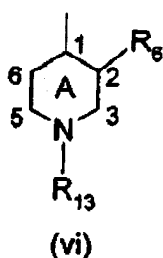
R<sub>14</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, гидроксил, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, галоген, -SH или -S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил.

В третьем предпочтительном воплощении соединения общей формулы Ic A – 5-членное, насыщенное или ненасыщенное кольцо и представлено любой из общих структур от (i) до (iv):



в которых  $X_1$  означает атом углерода или гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, но в структуре (iv)  $X_1$  – атом углерода или атом азота; а  $R_6$  и  $R_{13}$  определены выше;

либо 6-членное насыщенное кольцо, представленное общей структурой (vi):



в которой  $R_6$  и  $R_{13}$  определены выше.

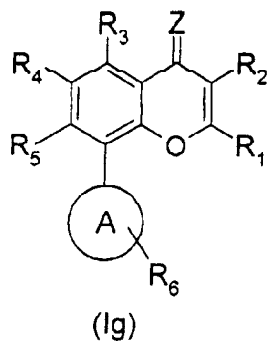
В четвертом воплощении соединений формулы Ic  $R_1$  означает фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; либо гетероцикл, представляющий собой замещенное, частично замещенное или ароматическое кольцо, содержащее 6 атомов в кольце, из которых 1, 2 или 3 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, причем гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила;

$R_2$  и  $R_4$  представлены водородом; и

$R_3$  и  $R_5$ , каждый независимо, выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонилокси.

В первом альтернативном воплощении настоящее изобретение касается соединений общей формулы Ig, их пролекарственных форм, таутомерных форм,

стереоизомеров, оптических изомеров, фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов или полиморфов:



15 где R<sub>1</sub> означает арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-алкинила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3

20 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл является незамещенным или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-алкинила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или SR<sub>11</sub>;

30 R<sub>2</sub> – водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3

35 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл является незамещенным или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; OR<sub>11</sub>; галоген; цианогруппа; нитрогруппа; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или SR<sub>11</sub>;

45 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; галогена; OR<sub>11</sub>; арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонилокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонилокси; арилкарбонилокси; карбокси; цианогруппы; нитрогруппы; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; SR<sub>11</sub>; арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио; SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; SO<sub>2</sub>-арила; SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; арила; и насыщенных, частично

50

ненасыщенных или ароматических гетероциклов, содержащих 1, 2, 3 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора;

$R_6$  – водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил, гидроксил,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксил,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленOR<sub>11</sub>,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгалоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленC(O)OR<sub>9</sub>, фенокси, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>12</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, C(O)R<sub>12</sub> или C(S)R<sub>12</sub>;

$R_8$  – водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил, арил,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил, карбоксамида, сульфонамида, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или OR<sub>11</sub>;

$R_9$  и  $R_{10}$ , каждый независимо, выбран из водорода;  $C_1$ - $C_6$ -алкила; арила;  $C_1$ - $C_4$ -алканоила; гетероцикла, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора;  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила;  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонила; арилкарбонила; гетероциклокарбонила, у которого гетероцикло содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и фосфора; карбоксамида; и сульфонамида; причем арил и гетероцикл или гетероцикло могут быть незамещенными или замещены, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; или

$R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, которое может содержать, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, причем гетероциклическое кольцо может быть незамещенным или замещено, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила;

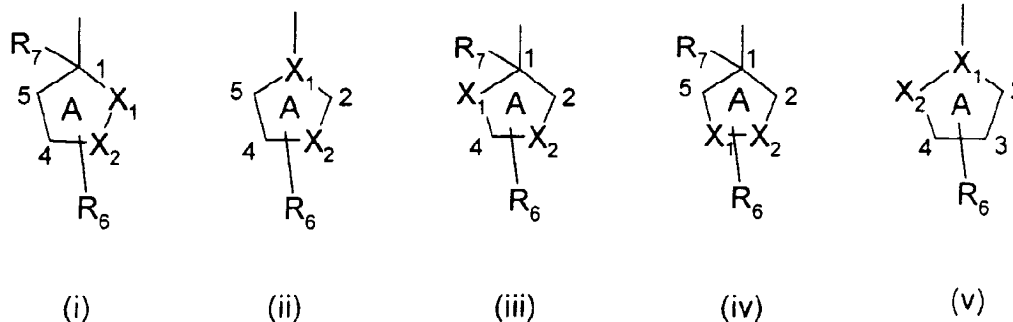
$R_{11}$  – водород;  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $C_1$ - $C_4$ -алканоил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; или  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил;

$R_{12}$  – водород; галоген;  $C_1$ - $C_6$ -алкил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила,  $C_3$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_4$ -алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; OR<sub>9</sub>; или гетероцикл, незамещенный или замещенный, по

меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

Z – атом кислорода, атом серы или NR<sub>8</sub>;

A – 5-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, представленное одной из следующих общих структур от (i) до (v):



в которых X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub>, каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, выбранного из атома кислорода, атома серы, S(O)<sub>p</sub> и атома азота, при условии, что, по меньшей мере, один из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, карбоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, аминогруппы, нитрогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, сульфгидрида и сульфонила; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, карбоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, аминогруппы, нитрогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, сульфгидрида и сульфонила; арила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; гидроксила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила; цианогруппы; SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> и –CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>14</sub>;

R<sub>6</sub> – определенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме углерода в кольце;

R<sub>14</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, гидроксил, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, галоген, -SH или -S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

p – целое число 1 или 2; и

m – целое число от 0 до 6;

n – целое число 1 или 2.

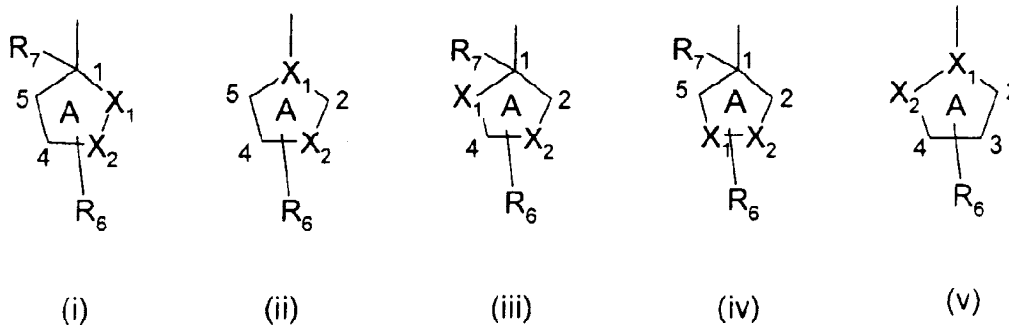


Во втором воплощении соединений по общей формуле Ig R<sub>1</sub> означает фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; или гетероцикл, представляющий собой замещенное, частично незамещенное или ароматическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов в кольце, из которых 1, 2 или 3 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из азота, кислорода, серы и фосфора, причем гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

R<sub>2</sub> – водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; фенил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; OR<sub>11</sub>; галоген; цианогруппа; нитрогруппа; NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или SR<sub>11</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, галогена, OR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонилокси, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, карбоксила, цианогруппы и нитрогруппы;

A – 5-членное насыщенное кольцо, представленное одной из следующих общих структур от (i) до (v):



в которых X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub>, каждый независимо, выбран из атома углерода и гетероатома, выбранного из кислорода, серы и азота, при условии, что, по меньшей мере, один из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> является гетероатомом, причем атом азота, по меньшей мере, монозамещен R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> выбран из водорода; незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила или замещенного галогеном, гидроксилем или карбоксилем; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила; гидроксила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила; толуолсульфонила; цианогруппы; SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>14</sub>; и фенила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями,

выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

5 R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый независимо, выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила, карбоксамида и сульфонида; либо

10 R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь, по меньшей мере, еще один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, при этом кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, а также незамещенным или замещенным, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алканоила, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

20 R<sub>11</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонил;

R<sub>12</sub> – водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или OR<sub>9</sub>;

R<sub>14</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, гидроксил, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, галоген, -SH или -S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

Z – атом кислорода или атом серы.

25

В третьем воплощении соединения формулы Ig R<sub>1</sub> может означать фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила; либо гетероцикл, представляющий собой замещенное, частично незамещенное или ароматическое кольцо, содержащее 6 атомов в кольце, из которых 1, 2 или 3 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, причем гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитрогруппы, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>11</sub>, трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленгидроксила;

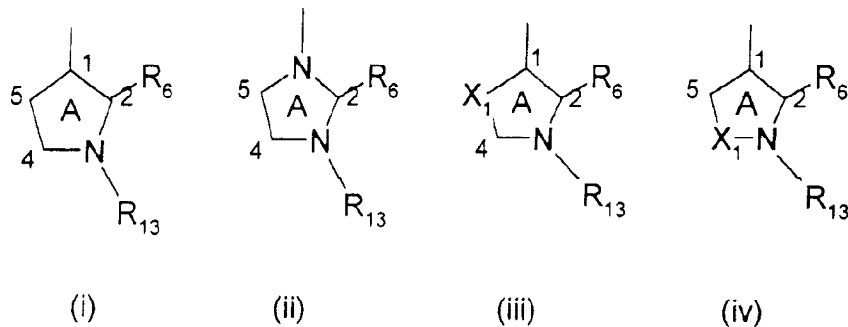
40

R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> представлены водородом; и

45 R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбран из гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонилокси.

50

В четвертом воплощении соединения формулы Ig кольцо A может быть представлено любой из общих структур от (i) до (iv):



в которых  $X_1$  представлен атомом углерода или гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, причём в структурах (ii) и (iv)  $X_1$  представлен атомом углерода или атомом азота,  $R_{13}$  выбран из водорода; незамещённого  $C_1$ - $C_6$ -алкила или замещённого галогеном, гидроксилом или карбоксилем;  $C_2$ - $C_6$ -алкенила; гидроксила;  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонила; толуолсульфонила; цианогруппы;  $SO_2R_{10}$ ;  $-CO(CH_2)_m-R_{14}$ ; и фенила, незамещённого или замещённого 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитрогруппы,  $NR_9R_{10}$ ,  $SR_{11}$ , трифторметила, гидроксила, цианогруппы, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила.

В следующем воплощении настоящее изобретение касается соединений общей формулы Ic или Ig, в которых  $R_1$  означает фенил или пиридинил, замещённый 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена и нитрогруппы;  $R_2$  и  $R_4$  представлены водородом;  $R_3$  и  $R_5$  представлены гидроксилом; A – насыщенное 5-членное кольцо, представленное любой из основных структур от (i) до (v), в которых  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  и  $R_{13}$  определены выше. Более предпочтительно  $X_1$  – углерод,  $X_2$  – азот,  $R_6$  –  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксил,  $R_{13}$  –  $C_1$ - $C_4$ -алкил и Z – атом кислорода.

В альтернативных соединениях формулы Ia или Ib заместители  $R_1$ - $R_7$ , A и Z, а также арильные группы и гетероциклы и гетероцикло, независимо друг от друга, принимают следующие ниже значения. Поэтому один или несколько заместителей  $R_1$ - $R_7$ , A, Z могут принимать предпочтительные или особенно предпочтительные значения, приведенные ниже.

$R_1$  может быть выбран из арила и гетероцикло, причём каждый из них может быть незамещённым, моно- или полизамещённым галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксилем, гидроксилом, карбоксилем, COO-алкилом,  $CONH_2$ ,  $CONHOH$ ,  $CONH$ -алкилом,  $CON$ (алкил) $_2$ , нитро, трифторметилом, амино,  $C_1$ - $C_4$ -алкиламино, ди- $C_1$ - $C_4$ -алкиламино или фенилом. В одном воплощении гетероцикло может представлять собой ненасыщенное

5- или 6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, незамещенных либо моно- или полизамещенных, как указано выше. В другом воплощении R<sub>1</sub> может быть выбран из незамещенного фенила; фенила, моно- или полизамещенного посредством галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, гидроксила, карбоксила, COO-алкила, CONH<sub>2</sub>, CONH-алкила, CON(алкил)<sub>2</sub>, нитро, трифторметила, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламино, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламино или фенила; и пиридила, моно- или полизамещенного посредством заместителей, указанных выше для фенила. В следующем воплощении R<sub>1</sub> может быть выбран из фенила, хлорфенила, дихлорфенила, хлорфторфенила, дихлорфторфенила, хлоргидроксифенила, хлоркарбоксифенила, хлорнитрофенила, амиохлорфенила, N-гидроксикарбоксихлорфенила, цианохлорфенила, бромфенила, дибромфенила, бромфторфенила, бромгидроксифенила, бромкарбоксифенила, бромнитрофенила, аминобромфенила, N-гидроксикарбоксибромфенила, бромцианофенила, фторфенила, дифторфенила, фторгидроксифенила, пиридила, хлорпиридила, дихлорпиридила, хлорфторпиридила, хлоргидроксипиридила, бромпиридила, дибромпиридила, бромфторпиридила, бромгидроксипиридила, фторпиридила, дифторпиридила, фторгидроксипиридила и бис-трифторметилфенила.

R<sub>2</sub> может быть выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксила, гидроксила, нитрогруппы, аминогруппы и галогена.

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> могут быть выбраны из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, незамещенного или замещенного галогеном, гидроксилем или карбоксилем; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксила; гидроксила; карбоксила; нитро; amino; и O-ацила. В одном воплощении R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> представлены гидроксилем или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонилем, а R<sub>4</sub> – водородом.

R<sub>6</sub> может быть выбран из водорода; гидроксила; незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного галогеном, гидроксилем или карбокси; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонила; арилокси; amino; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино; ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино; и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила. R<sub>6</sub> может быть представлен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен-OH, предпочтительно -CH<sub>2</sub>OH.

R<sub>7</sub> может быть представлен атомом водорода.

Z может быть представлен атомом кислорода.

В формуле Ia или Ic кольцо A может быть представлено насыщенным или ненасыщенным 5-членным кольцом или насыщенным 6-членным кольцом, содержащим, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо может быть незамещенным или, по меньшей мере, монозамещенным посредством R<sub>6</sub>. Ненасыщенное 5-членное кольцо может содержать одну или две двойные связи в

структуре кольца. В формуле Ia, Ib, Ic или Ig кольцо A предпочтительно может быть представлено насыщенным 5-членным кольцом, содержащим 1 или 2 атома азота, а в формуле Ia или Ic – насыщенным 6-членным кольцом, содержащим один атом азота, причем в обоих случаях кольцо либо незамещено, либо, по меньшей мере, монозамещено посредством R<sub>6</sub>.

Когда A представлено 5-членным кольцом основной структуры от (i) до (v) и оба X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо представлены гетероатомом, выбранным из азота, кислорода и серы, то применимы следующие условия:

(a) A может быть ненасыщенным, если это позволяет валентность и стабильность,

(b) X<sub>1</sub> может быть только гетероатомом азота в основных структурах (ii) и (v), а X<sub>2</sub> может быть любым из гетероатомов, указанных выше,

(c) R<sub>6</sub> может присоединяться к атому углерода в кольце в положении 4 или 5, если A представлено основной структурой (i),

(d) R<sub>6</sub> может присоединяться к атому углерода в кольце в положении 2, 4 или 5, если A представлено основной структурой (ii),

(e) R<sub>6</sub> может присоединяться к атому углерода в кольце в положении 2 или 4, если A представлено основной структурой (iii),

(f) R<sub>6</sub> может присоединяться к атому углерода в кольце в положении 2 или 5, если A представлено основной структурой (iv),

(g) R<sub>6</sub> может присоединяться к атому углерода в кольце в положении 2, 3 или 4, если A представлено основной структурой (v).

В следующем воплощении соединения формулы Ia, Ib или Ig представляют собой соединения, в которых A – насыщенное 5-членное кольцо, X<sub>2</sub> – NR<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или ацил, X<sub>1</sub> – атом углерода, R<sub>6</sub> выбран из водорода, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного галогеном, гидроксилом или карбоксилом, и R<sub>7</sub> – водород.

В следующем воплощении соединения формулы Ia представляют собой соединения, в которых A – 6-членное кольцо, X<sub>3</sub> – NR<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или ацил, R<sub>6</sub> выбран из водорода, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного галогеном, гидроксилом или карбоксилом, и R<sub>7</sub> – водород.

В следующем воплощении соединения формулы Ia представляют собой соединения, в которых A – 7-членное кольцо, X<sub>3</sub> – NR<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> – водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или ацил, R<sub>6</sub> выбран из водорода, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного галогеном, гидроксилом или карбоксилом, и R<sub>7</sub> – водород.

R<sub>6</sub> может представлять собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен-ОН.

R<sub>13</sub> может представлять собой -CH<sub>3</sub>.

В следующем воплощении соединения формулы Ia или Ib представляют собой соединения, в которых R<sub>2</sub> – водород, галоген, нитро, циано, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> определены выше, или OR<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> – водород или алкил; R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, выбраны из водорода и OR<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> – водород, алкил, ацил или арил; R<sub>4</sub> – водород; Z – атом кислорода, атом серы или NR<sub>8</sub>, где R<sub>8</sub> – водород, алкил, арил, карбоксамид, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> или OR<sub>11</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый независимо, выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероцикла, алкоксикарбонила, карбоксиамида и сульфоамида, а R<sub>11</sub> выбран из водорода, алкила и ацила.

В следующем воплощении соединения формулы Ia или Ib представляют собой соединения, в которых R<sub>1</sub> – арил или гетероцикл; R<sub>2</sub> – водород; по меньшей мере, один из R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> представлен OR<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> – водород или алкил; R<sub>4</sub> – водород; R<sub>6</sub> – гидроксиметил, алкоксиметил или алкилкарбонилкоксиметил; R<sub>7</sub> – водород; и Z – атом кислорода.

Ниже перечислены примеры предпочтительных соединений по настоящему изобретению:

1. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
2. (+)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
3. (+)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
4. (-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
5. (-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
6. (+)-*транс*-2-(2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
7. (+)-*транс*-2-(2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
8. (+)-*транс*-2-(4-бромфенил)-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
9. (+)-*транс*-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он;

10. (+)-*транс*-2-(4-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 5 11. (+)-*транс*-2-(3-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
12. (+)-*транс*-2-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он;
- 10 13. (+)-*транс*-2-(3-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
14. (+)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-йодфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 15 15. (+)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-йодфенил)-хромен-4-он;
16. (+)-*транс*-2-(2-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 20 17. (+)-*транс*-2-(2-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 25 18. (+)-*транс*-2-(3-фторфенил)-5,7-диметокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
19. (+)-*транс*-2-(3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 30 20. (+)-*транс*-2-(2,6-дифторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
21. (+)-*транс*-2-(2,6-дифторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 35 22. (+/-)-*транс*-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
23. (+/-)-*транс*-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- 40 24. (+)-*транс*-4-{8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]}-бензонитрил;
- 45 25. (+)-*транс*-4-{5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]}-бензонитрил;
26. (+/-)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
- 50

27. (+/-)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
28. (+)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-  
5 (4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
29. (+)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-  
10 (4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
30. (-)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-  
10 (4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
31. (-)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-  
15 (4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
32. (+)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-  
15 фенилхромен-4-он;
33. (+)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-  
20 фенилхромен-4-он;
34. (+)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-  
20 тиофен-2-илхромен-4-он;
35. (+)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-  
25 тиофен-2-илхромен-4-он;
36. (+)-*транс*-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-  
4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил;
37. (+)-*транс*-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-  
30 4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил;
38. (+/-)-*транс*-2-[2-бром-5-метоксифенил]-8-(2-гидроксиметил-1-  
метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 35 39. (+/-)-*транс*-2-[2-бром-5-метоксифенил]-5,7-дигидрокси-8-(2-  
гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
40. (+)-*транс*-2-[2-бром-5-метоксифенил]-8-(2-гидроксиметил-1-  
40 метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
41. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-  
1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
42. (+/-)-*транс*-2-(2-бром-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-  
45 гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
43. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-  
1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 50



44. (+/-)-*транс*-2-[(3,5-бис-трифторметил)-фенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 5 45. (+/-)-*транс*-2-[(3,5-бис-трифторметил)-фенил]-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-хромен-4-он;
46. (+)-*транс*-2-(2-хлор-5-метилфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 10 47. (+)-*транс*-2-(2-хлор-5-метилфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
48. (+)-*транс*-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 15 49. (+/-)-*транс*-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-дигидроксихромен-4-он;
50. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 20 51. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
52. (+/-)-*транс*-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 25 53. (+)-*транс*-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 30 54. (+/-)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-нитрофенил)-4Н-хромен-4-он;
55. (+/-)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-нитрофенил)-хромен-4-он;
- 35 56. (+/-)-*транс*-2-(4-аминофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
57. (+/-)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(2-метоксифенил)-хромен-4-он;
- 40 58. (+/-)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-гидроксифенил)-хромен-4-он;
- 45 59. (+)-*транс*-3-хлор-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
60. (+)-*транс*-3-хлор-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- 50

61. (+)-*транс*-2-(4-бром-2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 5 62. (+)-*транс*-2-(4-бром-2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
63. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-диметиламинофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 10 64. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-метиламинофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
65. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 15 66. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-хромен-4-он;
67. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 20 68. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
69. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 25 70. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 30 71. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
72. (+/-)-*транс*-8-(2-азидометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 35 73. (+/-)-*транс*-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
74. (+/-)-*транс*-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидроксихромен-4-он;
- 40 75. (+/-)-*транс*-3-{2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил}-1-метилпирролидин-2-ил}-ацетонитрил;
- 45 76. (+/-)-*транс*-{3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-ил}-ацетонитрил;
77. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(2-имидазол-1-илметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 50

78. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-имидазол-1-илметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

79. (+/-)-*транс*-2-[2-хлорфенил-8-(2-меркаптометил-1-метилпирролидин-3-ил)]-5,7-диметоксихромен-4-он;

80. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-меркаптометил-1-метилпирролидин-3-ил)]-хромен-4-он;

81. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-[3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)пиперидин-4-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;

82. (+/-)-*транс*-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-илметилловый эфир уксусной кислоты;

83. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;

84. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил) пирролидин-3-ил]-хромен-4-он;

85. (+/-)-*транс*-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-пропилпирролидин-2-илметилловый эфир уксусной кислоты;

86. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-[2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;

87. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

88. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-нитрофенил)-5,7-дигидрокси-8-2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

89. (+/-)-*транс*-2-(2-бром-4-нитрофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

90. (+/-)-*транс*-3-хлор-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензойная кислота;

91. (+/-)-*транс*-3-бром-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензойная кислота;

92. (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

93. (+/-)-*транс*-2-(4-амино-2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

94. (+/-)-*транс*-2-(2-бром-4-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

95. (+/-)-*транс*-2-(4-амино-2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
96. (+/-)-*транс*-4-хлор-3-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензойная кислота;
97. (+/-)-*транс*-4-бром-3-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензойная кислота;
98. (+/-)-*транс*-4-бром-3-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-N-гидроксибензамид;
99. (+/-)-*транс*-4-хлор-3-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-N-гидроксибензамид;
100. (+/-)-*транс*-3-хлор-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-N-гидроксибензамид;
101. (+/-)-*транс*-3-бром-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-N-гидроксибензамид;
102. (+/-)-*транс*-2-(2,4-дифторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
103. (+)-*транс*-2-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
104. (+)-*транс*-2-(2-хлор-3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
105. (+)-*транс*-2-(2-бром-3-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
106. (+)-*транс*-2-(2-бром-3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
107. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
108. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
109. (+)-*транс*-2-(2-хлор-5-йодфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
110. (+)-*транс*-2-(2-хлор-5-йодфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
111. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

112. (+)-*транс*-2-(2-бром-5-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

113. (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилокси-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

114. (+)-*транс*-2-(2-бром-4-нитрофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

115. (+)-*транс*-2-(2-бром-4-нитрофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

116. (+)-*транс*-2-(4-амино-2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

117. (+)-*транс*-2-(4-бром-4-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

118. (+)-*транс*-2-(2-бром-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

119. (+)-*транс*-2-(2-бром-4-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

120. (+)-*транс*-2-(2-бром-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

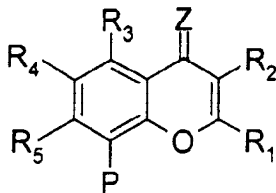
121. (+)-*транс*-8-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-4Н-хромен-7-иловый эфир уксусной кислоты;

122. (+)-*транс*-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он; и

123. (+)-*транс*-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

включая фармацевтически приемлемые соли вышеперечисленных соединений.

Настоящее изобретение также касается способов получения соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig либо их фармацевтически приемлемых солей. Один из таких способов включает проведение реакции между бензопираноном формулы II:



II

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  принимают значения, определенные выше, а  $P$  – функциональная группа, и соединением формулы III:



III

10 где  $A$  замещено  $R_6$  и  $R_7$ , причем  $A$ ,  $R_6$  и  $R_7$  принимают значения, определенные выше, за исключением того, что  $A$  не является 5-членным кольцом указанной выше основной структуры (ii) или (v), где  $X_1$  – атом азота;  $Q$  – функциональная группа, связанная с насыщенным или ненасыщенным атомом углерода в кольце  $A$ , причем  $P$  и  $Q$

15 способны к образованию связи C-C между соответствующими атомами углерода, к которым они присоединены, и

i) если группа  $Q$  образует связь с ненасыщенным атомом углерода, то реакция проводится в присутствии металлического катализатора, органического или

20 неорганического основания и органического или неорганического растворителя, после чего следует обработка восстановителем для восстановления двойной связи между положениями 1 и 2 или 1 и 5 в 5-членном кольце  $A$ , между положениями 1 и 6 или 1 и 2 в 6-членном кольце  $A$  и между положениями 1 и 2 или 1 и 7 в 7-членном кольце  $A$  до

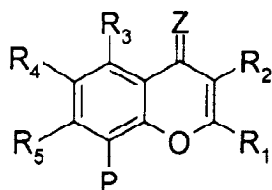
25 ординарной связи, и

ii) если группа  $Q$  образует связь с насыщенным атомом углерода, то реакция проводится в присутствии соответствующего лиганда или катализатора и отщепляемой

30 группы,

и, при необходимости, превращения образовавшегося соединения формулы Ia, Ib, Ic или Ig в фармацевтически приемлемую соль.

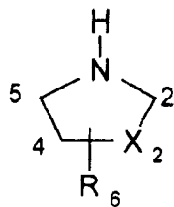
35 В другом способе получения соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig либо их фармацевтически приемлемых солей бензопиранон формулы II:



II

45 где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  принимают значения, определенные выше, а  $P$  – функциональная группа, подвергается реакции с соединением формулы IIIA:

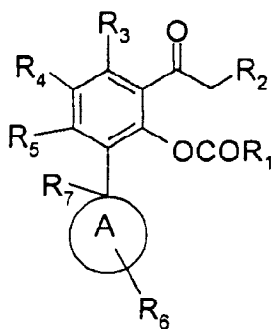
50



III A

где  $X_2$  и  $R_6$  принимают значения, определенные выше, в присутствии  
 металлического катализатора, органического или неорганического основания и  
 органического или неорганического растворителя, с образованием связи N-C между  
 углеродом соединения формулы II, к которому присоединена группа P, и азотом  
 соединения формулы IIIA, и, при необходимости, превращения образовавшегося  
 соединения формулы Ia, Ib, Ic или Ig в фармацевтически приемлемую соль.

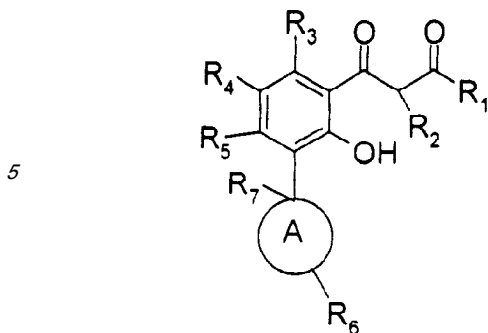
В качестве альтернативы соединения формулы Ia, Ib, Ic или Ig либо их  
 фармацевтически приемлемые соли могут быть получены реакцией соединения формулы  
 XA:



XA

где в обоих случаях  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и A определены выше, с органическим  
 или неорганическим основанием, с последующим добавлением в реакционную смесь  
 кислоты, способной осуществить циклизацию, после чего добавляют органическое или  
 неорганическое основание и, при необходимости, превращают образовавшееся  
 соединение формулы Ic в фармацевтически приемлемую соль;

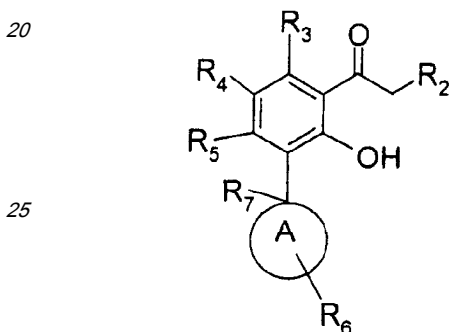
или реакцией соединения формулы XIIA:



XII A

10  
15  
где в обоих случаях  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $A$  определены выше, с кислотой, способной осуществить циклизацию, после чего к реакционной смеси добавляют органическое или неорганическое основание и, при необходимости, превращают образовавшееся соединение формулы Ic в фармацевтически приемлемую соль.

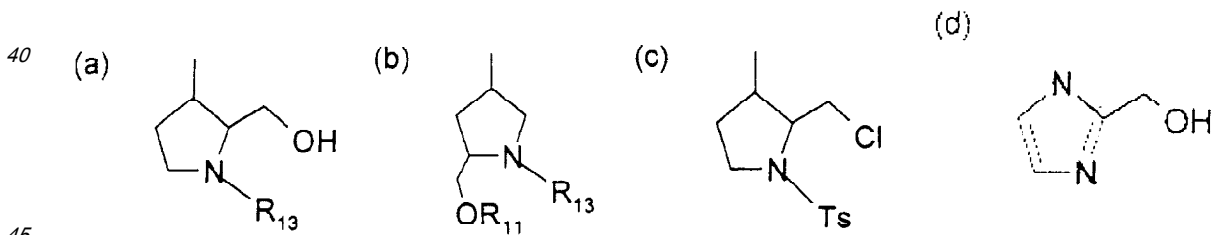
20  
Соединения формулы XIIA получают из соединений формулы XIA:



XIA

30  
35  
путем обработки эфиром соответствующей карбоновой кислоты типа  $R_1COOMe$ ,  $R_1COOEt$  и др. или хлорангидридом типа  $R_1COX$ , где  $X$  – галоген, либо активированным эфиром типа ангидрида в присутствии основания типа  $NaH$  в растворителе типа DMF, THF или 1,4-диоксана.

40  
В этом способе  $A$  может быть выбрано из структур a, b, c и d:

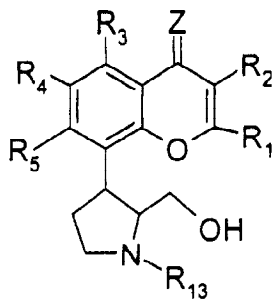


в которых  $R_{11}$  может представлять собой водород и/или  $R_{13}$  – метил.

Способ получения соединений формулы XIIIA либо их фармацевтически приемлемых солей:

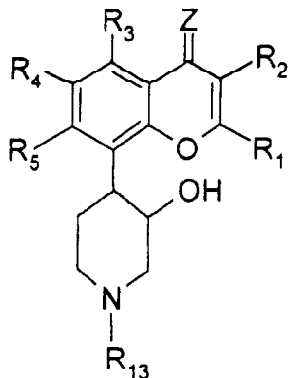
50





XIII A

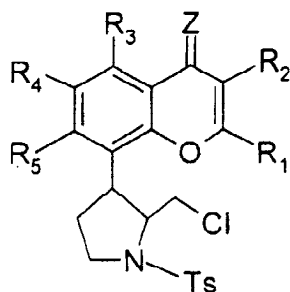
10 где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>13</sub> и Z определены выше, включает проведение реакции между соединением формулы VII A:



VII A

25 где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>13</sub> и Z определены выше, и реагентом, способным осуществить замещение группы -ОН на пиперидиновом кольце легко отщепляемой группой, в присутствии органического или неорганического основания, с последующим  
30 добавлением подходящего органического основания в присутствии подходящего органического растворителя для осуществления замыкания пиперидинового кольца и, при необходимости, превращения образовавшегося соединения формулы XIII A в  
35 фармацевтически приемлемую соль.

Способ получения соединений формулы XXXIA либо их фармацевтически приемлемых солей:

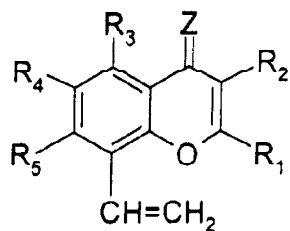


XXXIA

50

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены выше, включает проведение реакции между бензопираноном формулы XXXA:

5



10

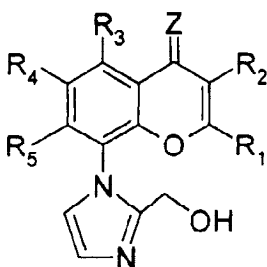
XXXA

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены выше, и N-аллил-N-хлортозиламидом в присутствии алкилборана и, при необходимости, превращения образовавшегося соединения формулы XXXIA в фармацевтически приемлемую соль.

15

Способ получения соединений по формуле XXXVII:

20

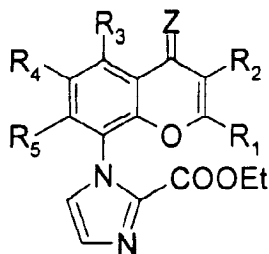


25

XXXVII

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены выше, включает проведение реакции между соединением формулы XXXVI:

30



35

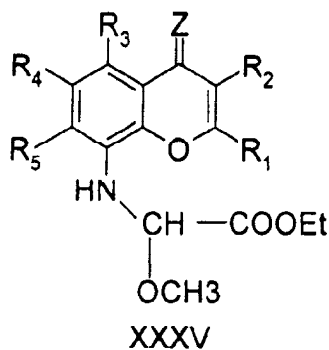
XXXVI

40

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены выше, и соответствующим восстановителем, способным к превращению сложноэфирной группы  $-C(O)OEt$  на кольце имидазолила в группу  $-CH_2OH$  и, при необходимости, превращения образовавшегося соединения формулы XXXVII в фармацевтически приемлемую соль. Соединения вышеприведенной формулы XXXVI получают реакцией соединения формулы XXXV:

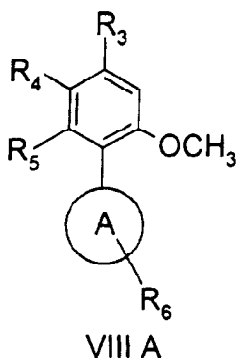
45

50



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены выше, с изоцианидом в присутствии неорганического основания в органическом растворителе.

15 Настоящее изобретение также касается способа разделения соединений общей формулы VIII A либо их фармацевтически приемлемых солей:



где  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $A$  определены выше, причем данный способ включает проведение реакции между рацемическим соединением формулы VIII A и хиральным вспомогательным реагентом в присутствии растворителя, кристаллизацию требуемой соли диастереомера и последующую обработку основанием для получения требуемого энантиомера соединения формулы VIII A.

35 Соединения общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig и их промежуточные продукты могут быть получены по любой из общих схем, приведенных ниже и представленных на фиг. 1-6. Если не указано иначе, группы  $A$ ,  $Z$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$  и  $R_{13}$  соответствуют определениям, приведенным выше в отношении общих формул Ia, Ib, Ic или Ig.

#### 40 **Схема 1 (фиг. 1)**

Соединения настоящего изобретения образуются по схеме 1 с помощью катализируемой металлами реакции образования связи C-C, хорошо известной в данной области. У соединений формулы II  $R$  означает функциональную группу, к примеру, Li, галоген типа Cl, Br или I, трифлат или *p*-фторбензолсульфонат. У соединений формул I и III A может представлять собой необязательно замещенное 5-, 6- или 7-членное кольцо, определенное выше. В случае 5-членного кольца основной структуры (i), (iii) или (iv), 6-

50

членного кольца основной структуры (vi) и 7-членного кольца основной структуры (vii) группа Q присоединена к ненасыщенной связи в положении C<sub>1</sub> кольца A и представляет собой галоген или функциональную группу, подходящую для образования связи с соединением формулы II при помощи металлоорганических катализаторов. Если Q – трифлат, то R выбирают из Cl, Br или I, и наоборот. Для образования связи могут применяться металлоорганические катализаторы типа комплексных соединений палладия, например, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> и Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>. Образование связи происходит в присутствии таких оснований, как карбонат натрия, карбонат калия, пиперидин и пирролидин, с использованием растворителей типа DMF. Двойная связь в положении C<sub>1</sub> после образования связи может подвергаться восстановлению стандартными методами типа гидроборирования или каталитической гидрогенизации с помощью таких катализаторов, как палладий или платина.

Если группа Q присоединена к углероду –1, несущему ординарную связь, то образование связи между R и Q может осуществляться с помощью соответствующего органостаннана (при этом Q может соответствовать станнату) и такого лиганда/катализатора, как 1,3-бис(дифенилфосфин)пропан, диацетат палладия, хлорид лития и дифенилметилфосфин, и такой отщепляемой группы, как арил-*p*-фторбензолсульфонат (см. Badone, Cecchi et al., Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol. 57, 6321-6323).

Если A – 5-членное кольцо общей структуры (ii) или (v), в которой X<sub>1</sub> представлен N, то 5-членный гетероцикл можно непосредственно подвергнуть сочетанию с соединением формулы II при помощи подходящего катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> и CuI. Реакция проводится в присутствии оснований типа карбоната натрия, карбоната калия, пиперидина и пирролидина с использованием таких растворителей, как DMF.

#### Схема 2 (фиг. 2)

В качестве альтернативы получение соединений общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig (обозначаемых как соединения формулы XIII), где Z означает O, A – 5-членное кольцо, соответствующее общей структуре (i), (iii) или (iv), в которой X<sub>1</sub> означает C, X<sub>2</sub> – NR<sub>13</sub>, R<sub>6</sub> – гидроксилалкил, R<sub>7</sub> – водород (причем оба R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> являются заместителями на A, как определено выше), может осуществляться в соответствии со стадиями, представленными на схеме фиг. 2.

У соединений формул от VI до XIII группа R<sub>13</sub>, приведенная на схеме 2, предпочтительно представлена алкилом. Как показано на схеме 2, стадии вплоть до получения соединений формулы VII исходя из соединений общей формулы IV описаны в US-A-4 900 727, который включен в настоящее изобретение путем ссылки. При

превращении соединения формулы VII в соединение формулы VIII на схеме 2 гидроксильная группа на пиперидиновом кольце может быть превращена в легко отщепляемую группу типа тозила, мезила, трифлата или галида при обработке соответствующими реагентами типа *p*-толуолсульфонилхлорида, метансульфонилхлорида, ангидрида трифлата или  $PCl_3$  в присутствии соответствующего органического или неорганического основания типа триэтиламина, пиридина,  $K_2CO_3$  или  $Na_2CO_3$ , с последующим замыканием кольца при помощи такого основания, как ацетат натрия, в таком растворителе, как изопропанол. Замыкание кольца на этой стадии может осуществляться перед образованием флавона, как показано на схеме 2, или после получения флавона с требуемыми заместителями. Соединение общей формулы VIII можно разделить при реакции с таким хиральным вспомогательным реагентом, как (+)-дибутилвинная кислота, (+)-кетопиновая кислота, (+)-камфор-10-сульфоновая кислота или (+)-камфорная кислота в присутствии такого растворителя, как метанол, изопропанол, диизопропиловый эфир, этилацетат или хлороформ, подвергая кристаллизации соль требуемого диастереомера, а затем обрабатывая таким основанием, как  $NaHCO_3$ ,  $Na_2CO_3$  или  $K_2CO_3$  для получения требуемого энантиомера соединения формулы VIII. Затем соединение формулы VIII можно обработать таким ацилирующим реагентом, как карбоновая кислота, хлорангидрид кислоты, ангидрид кислоты или любая активированная форма кислоты, в присутствии такого кислотного катализатора Льюиса, как  $BF_3$ ,  $Et_2O$ ,  $ZnCl_2$ ,  $AlCl_3$  или  $TiCl_4$ , получая соответствующее ацилированное соединение формулы IX. После этого соединение формулы IX можно превратить в соединение формулы X обработкой его реагентом типа хлорангидрида  $R_1COCl$ , ангидрида  $(R_1CO)_2O$ , эфира  $R_1COOCH_3$  или любого подобного реагента, у которого  $R_1$  определен выше. Данное превращение также может осуществляться при обработке соединения формулы IX кислотой типа  $R_1COOH$  и оксихлоридом фосфора в присутствии поглотителя кислоты типа пиридина, получая хлорангидрид *in situ* в нейтральных условиях. Превращение соединения формулы IX в соединение формулы X также может осуществляться при помощи комбинации  $R_1COOH$  и полифосфорной кислоты. Соединение формулы IX может быть превращено в соединение формулы X стандартным методом гидролиза эфира с помощью таких оснований, как  $KOH$  или  $NaOH$  в водном этаноле или метаноле. Образовавшийся спирт формулы XI может быть превращен в  $\beta$ -дикетон формулы XII при обработке соответствующим эфиром карбоновой кислоты типа  $R_1COOMe$ ,  $R_1COOEt$  и др. или хлорангидридом типа  $R_1COX$ , где X – галоген, либо активированным эфиром типа ангидрида в присутствии основания типа  $NaNH$  в таком растворителе, как DMF, THF или 1,4-диоксан. Наконец,  $\beta$ -дикетон формулы XII может быть превращен в требуемый

флаван формулы XIII при обработке сильной кислотой типа концентрированной HCl и последующей обработки слабым основанием типа Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. С другой стороны, промежуточное соединение формулы X может быть превращено во флаван формулы XIII при обработке основанием типа NaN с последующей циклизацией с помощью сильной кислоты типа концентрированной HCl и последовательной обработки слабым основанием типа Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Альтернативный метод получения соединений формулы VIII, которые являются ключевыми промежуточными продуктами при получении соединений общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig, представлен фиг. 6 (соединение формулы XXXXIII).

### Схема 3 (фиг. 3)

На схеме 3 показано получение промежуточного соединения формулы XVIII, которое затем подвергается превращению в соединение формулы XXII, следуя аналогичным стадиям процесса, представленным на схеме 2 для превращения соединения формулы VIII в соединение формулы XIII. Полученное при этом соединение формулы XXII представляет собой соединение вышеприведенной общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig, где Z означает O, A – 5-членное кольцо, соответствующее общей структуре (i), (iii) или (iv), в которой X<sub>1</sub> означает C, X<sub>2</sub> – NR<sub>13</sub>, а замещения R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> на A представляют собой -CH<sub>2</sub>-OR<sub>11</sub> и H, соответственно.

Как показывает схема 3, соединение формулы XVIII получают в три стадии, начиная с альдегида формулы XIV. Сначала соединение формулы XIV превращают в соединение формулы XVII в две стадии, включающие конденсацию соединения формулы XIV с соответствующим кетоном в реакции Knoevenagel и последующую реакцию Michael полученного промежуточного продукта формулы XV с нитрометаном в присутствии основания, получая соединение формулы XVII. Реакция Michael в присутствии хирального основания типа пролина ведет к хиральному соединению формулы XVII. С другой стороны, соединение формулы XVII может быть получено путем превращения сначала альдегида XIV в производное нитростирена формулы XVI, которое, в свою очередь, подвергают реакции с соответствующим кетоном по Michael с использованием основания, как описано выше.

Полученное соединение формулы XVII затем подвергают нескольким реакциям, включающим избирательное восстановление нитрогруппы известными методами типа обработки с помощью олова/HCl или железа/HCl с последующей циклизацией, а затем восстановлением, получая соединение формулы XVIII. С другой стороны, при восстановительной циклизации соединения формулы XVII с помощью катализатора типа никеля Raney прямо образуется соединение формулы XVIII. Затем этот ключевой

промежуточный продукт превращают в соединение формулы XXII, как показано на схеме 3. Стадии процесса от соединения формулы XVIII до соединения формулы XXII такие же, как описано для превращения соединения формулы VIII в соединение формулы XIII на схеме 2.

#### 5 Схема 4 (фиг. 4)

10 Другой способ получения соединений общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig (обозначаемой как формула XXXI), где Z означает O, A – 5-членное кольцо, представленное общей структурой (i), (iii) или (iv), в которой  $X_1 = C$  и  $X_2 = NR_{13}$ , где  $R_{13}$  означает *p*-толуолсульфонил (Ts),  $R_6$  – галоалкильная группа, причем атом галогена предпочтительно Cl, и  $R_7 = H$ , представлен на схеме 4.

15 Как показывает схема 4, соединение формулы XXXI получают, исходя из альдегида формулы XXIII. Соединение формулы XXIII подвергают реакции Wittig, превращая в соответствующий стирен формулы XXIV, который, в свою очередь, подвергается превращению в соединение формулы XXV путем присоединения циклов [3 + 2] с помощью N-аллил-N-хлортозиламида в присутствии алкилборанов типа триэтилборана ( $Et_3B$ ) (Oshima et al., Org. Lett., 2001, 3, 2709-2711). Затем соединение 20 формулы XXV превращают в соединение формулы XXXI через соединения формул XXVI, XXVII и XXVIII, как показано на схеме 2. Использование альтернативного промежуточного продукта формулы XXIX также ведет к соединению формулы XXXI при следовании вышеуказанным путем присоединения циклов.

#### 30 Схема 5 (фиг. 5)

Получение предпочтительного соединения общей формулы Ia или Ic (обозначенного как соединение формулы XXXVII), где A – 5-членное кольцо, соответствующее общей структуре (ii), в которой  $X_1 = N$ ,  $X_2 = N$ , A – ненасыщенное 35 кольцо и замещение  $R_6$  на A представляет собой  $-CH_2OH$ , показано на схеме 5.

40 Как показывает схема 5, соединение формулы XXXVI получают, исходя из соединения формулы XXXII. При нитровании соединения формулы XXXII образуется соединение формулы XXXIII, при восстановлении которого образуется соответствующий амин формулы XXXIV (Larget et al., Bioorganic Med. Chem. Lett., 2000, 10, 835). Превращение аминифлавона формулы XXXIV в соединение формулы XXXV можно 45 осуществить при обработке этилгликолатом в метаноле. Дальнейшее превращение промежуточного продукта формулы XXXV в соединение формулы XXXVI можно осуществить, используя метод, описанный в литературе (Tet. Lett., 2000, 41, 5453) для превращения  $\alpha$ -анилино- $\alpha$ -алкоксиацетатов в имидазолы с помощью тозилметилизоцианида (TosMIC) в присутствии основания типа  $Na_2CO_3$  или  $K_2CO_3$  в 50

таком растворителе, как этанол или метанол. Затем соединение формулы XXXVI можно превратить в требуемое окончательное соединение формулы XXXVII восстановлением с помощью реагента типа гидрида лития-алюминия.

5           **Схема 6 (фиг. 6)**

Как указано выше в отношении схемы 2, ключевой промежуточный продукт формулы VIII, который соответствует соединению формулы XXXIII фиг. 6, может быть получен по альтернативным стадиям процесса, представленным на схеме 6. Соединение формулы XXXIII может быть получено исходя из хирального соединения формулы XXVIII, которое в свою очередь получают в соответствии с методикой, описанной в Syn. Commun., 1993, 23(20), 2839-2844. Соединение формулы XXVIII при реакции с триметоксибензолом (формула XXXIX) в условиях Friedel-Crafts образует соответствующий кетон формулы XXXX, который при обработке  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$  в условиях Wittig дает соединение формулы XXXXI. При размыкании кольца с помощью слабого водного основания и последующей циклизации в присутствии основания типа гидрида натрия образуется соединение формулы XXXXII. Последующая гидрогенизация двойной связи в 5-членном кольце с помощью стандартного восстановителя дает соответствующее соединение формулы XXXXIII (оно соответствует соединению формулы VIII на схеме 2), которое затем может быть превращено в соединение формулы XIII (соответствующее соединению общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig), следуя тем же стадиям процесса, которые приведены на схеме 2 для превращения соединения формулы VIII в соединение формулы XIII.

30           Промежуточные соединения по данному изобретению также могут быть получены способом, раскрытым в предшествующем уровне техники, или модификацией способа, описанного в US-A 4 900 727, который включен в настоящее изобретение путем ссылки.

35           Соединения общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig могут применяться для ингибирования активности различных циклин-зависимых киназ и являются полезными фармацевтическими соединениями для лечения различных заболеваний. В контексте настоящего изобретения лечение охватывает как терапию, так и профилактику соответствующих заболеваний.

40           В одном из воплощений соединения по настоящему изобретению предназначаются для применения при регулировании пролиферации клеток. Соединения по настоящему изобретению способны ингибировать пролиферацию клеток, и поэтому они полезны при лечении таких заболеваний, которые вызваны чрезмерным или ненормальным ростом клеток.

50



Существует широкий спектр патологических состояний с чрезмерной или ненормальной пролиферацией клеток, против которых могут действовать соединения по изобретению и оказывать терапевтическую пользу. Примеры таких патологических состояний охватывают:

а) различные виды рака и лейкемии, включая следующие (но, не ограничиваясь этим):

i) карциномы, в том числе карциномы мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почек, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, кожи;

ii) гематопоетические опухоли лимфоидного происхождения, в том числе острую лимфоцитарную лейкемию, В-клеточную лимфому и лимфому Беркитта;

iii) гематопоетические опухоли миелоидного происхождения, в том числе острую и хроническую миелогенную лейкемию и промиелоцитарную лейкемию;

iv) опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;

v) другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, нейробластому и глиому;

b) вызванные химиотерапией и/или лучевой терапией побочные эффекты, связанные с эпителиальной цитотоксичностью, такие как облысение;

c) дерматологические (псориаз);

d) костные заболевания;

e) воспаление и артрит;

f) фибропролиферативные заболевания типа тех, что затрагивают соединительные ткани, атеросклероз и другие гладкомышечные пролиферативные заболевания, а также хроническое воспаление;

g) сердечно-сосудистые патологии (рестеноз, раковый ангиогенез, атеросклероз);

h) нефрологические (гломерулонефрит);

i) паразитологические (одноклеточные паразиты, такие как Plasmodium, Trypanosoma, Toxoplasma и др.);

j) неврологические (болезнь Альцгеймера, инсульт);

k) вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, герпес);

l) грибковые инфекции.

Наряду с пролиферативными заболеваниями, данные соединения могут применяться при лечении нарушений дифференцировки, возникающих, к примеру, при

дифференцировке ткани и необязательно сопровождающихся патологическим возобновлением митоза. Такие дегенеративные нарушения включают хронические нейродегенеративные заболевания нервной системы, включая болезнь Альцгеймера, о чем свидетельствуют данные о том, что CDK5 участвует в фосфорилировании белка тау (J. Biochem. 1995, 117, 741-749), болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, амиотрофический латеральный склероз и др., а также спинномозговая дегенерация. Другие нарушения дифференцировки включают, к примеру, нарушения, связанные с соединительной тканью типа тех, что возникают при дифференцировке хондроцитов или остеоцитов, а также сосудистые заболевания, связанные с дифференцировкой эндотелиальной ткани гладкомышечных клеток, язвы желудка, отличающиеся дегенеративными изменениями железистых клеток, и почечные заболевания, отмеченные нарушением дифференцировки, например, опухоли Вильма.

Наряду с терапевтическим применением (как для человека, так и ветеринарии), следует иметь в виду, что соединения по настоящему изобретению могут применяться как добавки в клеточные культуры для контроля пролиферативного состояния и/или дифференцировки клеток *in vitro*, а также могут применяться для получения ткани *ex vivo*, например, для усиления образования тканевых протезов для имплантации типа тех, что описаны в US-A-5 733 920, который включен в настоящее изобретение путем ссылки.

Для отбора тех соединений по настоящему изобретению, которые специфичны в отношении ферментов CDK не у человека, могут использоваться методы дифференциального скрининга, известные в этой области. Так, из рассматриваемых соединений общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig могут быть отобраны соединения, действующие специфически на патогены эукариот, например, противогрибковые или противопаразитарные средства. Такие ингибиторы полезны у тех пациентов, у которых особую проблему составляют грибковые инфекции, как у больных лейкемией и лимфомой, сахарным диабетом, СПИД, или у лиц, подвергающихся иммунодепрессивной терапии.

Композиции, содержащие ингибиторы, отобранные для противогрибкового применения, могут содержать такие ингибиторы, которые ингибируют циклин-зависимый киназный комплекс патогена человека со значением  $IC_{50}$ , по меньшей мере, на порядок меньше, чем  $IC_{50}$  для ингибирования циклин-зависимого киназного комплекса у человека, еще более предпочтительно, по меньшей мере, на два или три порядка меньше.

Аналогичным образом, некоторые соединения настоящего изобретения могут быть отобраны на основании специфичности ингибирования в отношении CDK насекомых или растений по сравнению с ферментом млекопитающих при дифференциальном

скринировании. Такие ингибиторы CDK насекомых или растений по настоящему изобретению находят применение в области инсектицидов и сельского хозяйства, соответственно.

5 Таким образом, настоящее изобретение также касается соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их фармацевтически приемлемых солей и/или пролекарственных форм, предназначенных для применения в качестве фармацевтических препаратов (или  
10 медикаментов), применения соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их фармацевтически приемлемых солей и/или пролекарственных форм для получения фармацевтических препаратов для ингибирования пролиферации клеток или для терапии или профилактики заболеваний, указанных выше, например, для получения  
15 фармацевтических препаратов для терапии или профилактики рака, воспаления и артрита, псориаза, костных заболеваний, грибковых или вирусных инфекций, сердечно-сосудистых нарушений, болезни Альцгеймера и др., а также способов лечения, направленных на решение таких задач, включая способы терапии и профилактики. Кроме того, настоящее  
20 изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или его физиологически допустимых солей и/или пролекарственных форм вместе с общепринятым фармацевтически приемлемым носителем, а также способа получения  
25 фармацевтических препаратов, который включает введение, по меньшей мере, одного соединения формулой Ia, Ib, Ic или Ig в соответствующую лекарственную форму с использованием фармацевтически и физиологически допустимого наполнителя и, при  
30 необходимости, других подходящих активных соединений, добавок или вспомогательных веществ. Фармацевтический препарат содержит соединение формулы Ia, Ib, Ic или Ig в количестве, достаточном для ингибирования пролиферации эукариотических клеток, которыми могут быть клетки млекопитающих, патогены человека типа *Candida albicans*,  
35 *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor pusillus*, клетки насекомых или клетки растений.

Настоящее изобретение также касается способа получения медикаментов для  
40 лечения или профилактики нарушений, связанных с чрезмерной пролиферацией клеток, который отличается тем, что в качестве фармацевтически активного вещества используется, по меньшей мере, одно соединение общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig.

45 Фармацевтические препараты могут применяться перорально, например, в виде пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, гранул или эликсиров. Они также могут применяться и ректально, например, в виде свечей, или парентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно, в виде стерильных растворов или суспензий

50

для инъекций, либо наружно, например, в виде растворов или трансдермальных пластырей, или иным способом, например, в виде аэрозолей или распылителей.

5 Фармацевтические препараты по изобретению получают способами, известными сами по себе и специалистам в этой области. Вместе с соединениями формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их физиологически допустимыми солями и/или пролекарственными формами можно использовать фармацевтически приемлемые инертные неорганические и/или органические носители и/или добавки. Для получения пилюль, таблеток, таблеток с 10 покрытием и твердых желатиновых капсул можно использовать, к примеру, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, гуммиарабик, окись магния или глюкозу и т.п. Носители для мягких желатиновых капсул и свечей представляют собой, к примеру, жир, 15 воск, натуральное или отвержденное масло и т.д. Подходящие носители для получения растворов, например, растворов для инъекций, либо эмульсий или сиропов – вода, физиологический раствор NaCl или спирт, например, этанол, пропанол или глицерин, растворы сахаров типа растворов глюкозы или маннита, либо смеси из различных 20 растворителей, указанных ранее.

Фармацевтические препараты обычно содержат примерно от 1 до 99%, предпочтительно от 5 до 70%, наиболее предпочтительно от 10 до 30% по весу 25 соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их физиологически допустимых солей и/или пролекарственных форм. Содержание активного ингредиента формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или его физиологически допустимых солей и/или пролекарственных форм в фармацевтических препаратах обычно составляет от 5 до 500 мг. Дозировка вводимых 30 соединений по изобретению может охватывать большой диапазон. При ежедневном применении выбирают дозу так, чтобы она соответствовала требуемому эффекту. Предпочтительно применяют от 20 до 1000 мг в день на пациента. При необходимости можно применять и большие или меньшие дозировки. Действительный уровень дозы 35 активного ингредиента в фармацевтических композициях по изобретению можно варьировать с тем, чтобы получить такое количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического эффекта у конкретного 40 пациента, причем композиция и способ ее применения не должны быть токсичными для пациента.

Выбор дозировки зависит от ряда факторов, включая активность конкретного соединения по настоящему изобретению либо его эфира, соли или амида, способ 45 применения, время применения, скорость выведения данного соединения, продолжительность лечения, применение других лекарств, соединений и/или материалов в сочетании с данными соединениями, возраст, пол, вес, заболевание, общее состояние и 50

предыдущая история болезни подлежащего лечению пациента и прочие факторы, хорошо известные в области медицины.

Фармацевтические препараты, наряду с активными ингредиентами формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их физиологически приемлемыми солями и/или пролекарственными формами и веществами-носителями, могут содержать такие добавки, к примеру, как наполнители, антиоксиданты, диспергаторы, эмульгаторы, противоположные добавки, ароматизаторы, консерванты, солюбилизаторы или красители. Они также могут содержать два или несколько соединений формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или их физиологически допустимых солей и/или пролекарственных форм. Кроме того, наряду с, по меньшей мере, одним соединением формулы Ia, Ib, Ic или Ig и/или его физиологически приемлемыми солями и/или пролекарственными формами, фармацевтические препараты также могут содержать один или несколько других терапевтически или профилактически активных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарств при лечении пролиферативных заболеваний как сами по себе, так и при комбинированной терапии. Например, соединения по настоящему изобретению могут применяться в сочетании с известными противораковыми, цитостатическими и цитотоксическими средствами. В таких комбинированных препаратах, если они составлены в виде фиксированной дозы, соединения по настоящему изобретению применяются в описанном выше интервале доз, а другой фармацевтически активный агент – в своем апробированном интервале доз. Например, ингибитор CDK оломоуцин, как оказалось, при индуцировании апоптоза действует синергично с известными цитотоксическими агентами (J. Cell Sci., 1995, 108, 2897). Соединения общей формулы Ia, Ib, Ic или Ig могут применяться поочередно с известными лекарствами типа противораковых или цитотоксических средств, если комбинированная рецептура окажется неприменимой.

Предусматривается, что модификации, не влияющие существенным образом на действие различных воплощений настоящего изобретения, охватываются описанным изобретением. Соответственно, нижеследующие примеры предназначаются для раскрытия, а не для ограничения настоящего изобретения.

#### **Примечание**

1) Элементный анализ: значения в скобках означают теоретические значения.

#### **Пример 1**

**1-метил-4-(2,4,6-триметоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин  
(соединение № 1)**

Медленно вносят 1-метил-4-пиперидон (340 г,  $3 \times 10^3$  ммоль) в раствор 1,3,5-триметоксибензола (500 г,  $2,976 \times 10^3$  ммоль) в ледяной уксусной кислоте (600 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже  $40^\circ\text{C}$ . Добавляют концентрированную HCl (450 мл) на протяжении 20 мин. Повышают температуру до  $85-90^\circ\text{C}$  и перемешивают реакционную смесь в течение 3,5 ч. Дают остыть до  $40^\circ\text{C}$ , выливают на разбитый лед (4 кг) и перемешивают в течение 20 мин. Выпавший в осадок непрореагировавший 1,3,5-триметоксибензол удаляют фильтрованием. Фильтрат подщелачивают при температуре ниже  $10^\circ\text{C}$  до pH 11-12 с помощью 50% водного раствора NaOH. Полученное беловатое вещество № 1 фильтруют, промывают водой и высушивают.

Выход: 580 г (80%).

Т. пл.:  $117-119^\circ\text{C}$ .

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 2800.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,15 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,0 (s, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  263 ( $\text{M}^+$ ).

### Пример 2

**(+/-)-транс-1-метил-4-(2,4,6-триметоксифенил)-пиперидин-3-ол**

**(соединение № 2)**

Медленно, с перемешиванием, в атмосфере азота, при  $0^\circ\text{C}$  вносят эфирный комплекс (“эфират”) трифторида бора (300 мл) в раствор соединения № 1 (300 г,  $1,14 \times 10^3$  ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (75 г,  $1,97 \times 10^3$  ммоль) в безводном THF (2,25 л). Медленно повышают температуру реакционной смеси до  $55^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение 1,5 ч. Охлаждают до  $30^\circ\text{C}$ . Медленно добавляют ледяную воду (100 мл), а затем подкисляют концентрированной HCl (375 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при  $50-55^\circ\text{C}$ . Охлаждают до  $30^\circ\text{C}$  и подщелачивают с помощью 50% водного раствора NaOH до pH 11-12. Добавляют перекись водорода (30%, 225 мл) на протяжении 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивают при  $55-60^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Охлаждают до  $30^\circ\text{C}$  и добавляют достаточное количество воды для растворения выпавших в осадок солей. Отделяют органический слой и экстрагируют водный слой с помощью EtOAc ( $2 \times 1$  л). Органические экстракты обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют. Полученное вязкое коричневое неочищенное масло обрабатывают 4 N HCl (1,2 л) и экстрагируют EtOAc ( $2 \times 500$  мл). Водный слой охлаждают, подщелачивают 50% водным раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc ( $2 \times 1$  л). Органический экстракт обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют, получая продукт № 2.

Выход: 210 г (65,6%).

Т. пл.: 89-91°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,15 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,7 (два синглета, 9H), 2,4 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,0 (s, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  281 ( $\text{M}^+$ ), 263 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ).

### Пример 3

**(+/-)-*транс*-1-метил-3-(2,4,6-триметоксифенил)-пирролидин-2-илметилловый эфир уксусной кислоты (соединение № 3)**

Медленно вносят дистиллированный триэтиламин (34 мл,  $2,49 \times 10^3$  ммоль) в раствор соединения № 2 (350 г,  $1,25 \times 10^3$  ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 л). В реакционную смесь с перемешиванием при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляют метансульфонилхлорид (122 мл, 171,1 г,  $1,49 \times 10^3$  ммоль) на протяжении 20 мин. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 ч при 0°C и выливают в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (1,5 л). Отделяют органический слой, промывают насыщенным раствором соли, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют для получения *О*-мезилированного производного. Его растворяют в дистиллированном изопропиловом спирте (1,5 л), добавляют безводный ацетат натрия (408 г, 4,97 ммоль), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры. Удаляют ацетат натрия фильтрованием и промывают  $\text{CHCl}_3$ . Фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке соединения № 3, которое очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 60%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир при 60-80°C.

Выход: 241 г (60%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (два синглета, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  323 ( $\text{M}^+$ ).

### Пример 4

**(+/-)-*транс*-[1-метил-3-(2,4,6-триметоксифенил)-пирролидин-2-ил]-метанол (соединение № 4)**

Вносят 10% водный раствор  $\text{NaOH}$  (596 мл, 149 ммоль) в раствор продукта № 3 (241 г, 746 ммоль) в метаноле (596 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 45 мин. Ее концентрируют примерно до половины объема, а затем выливают в ледяную воду (2 л). Затем ее экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 1$  л), промывают насыщенным раствором соли и обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), получая указанное в заголовке соединения № 4 в виде светло-желтого сиропа.

Выход: 198 г (94%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (два синглета, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 281 (M<sup>+</sup>), 249 (M-31).

### Пример 5

**(-)-транс-[1-метил-3-(2,4,6-триметоксифенил)-пирролидин-2-ил]-метанол  
(соединение № 5)**

(+/-)-транс-[1-метил-3-(2,4,6-триметоксифенил)-пирролидин-2-ил]метанол (соединение № 4) (27,3 г, 97,1 ммоль) растворяют в метаноле (100 мл) и нагревают до 70°C. В этот горячий раствор добавляют (+)DBTA (36,51 г, 101,9 ммоль) и продолжают нагревание еще 10 мин. Концентрируют до твердого состояния (63,81 г) и кристаллизуют, используя метанол (45 мл) и изопропанол (319 мл). После фильтрования и промывки изопропанолом с последующим высушиванием получают кристаллическую соль тартрата (13,14 г),  $[\alpha]_D^{25} = +55,34^\circ$  (c=1,14 в метаноле). Этот продукт затем перекристаллизовывают при помощи метанола (10 мл) и изопропанола (40 мл). Продукт выделяют, как описано выше, с выходом 9,04 г,  $[\alpha]_D^{25} = +49,67^\circ$  (c=1,248 в метаноле). Из этого продукта получают свободное основание следующим образом.

Соль (9 г) суспендируют в этилацетате (100 мл). В эту суспензию добавляют 5% водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и смесь перемешивают в течение 30 минут. Отделяют органическую часть, а водную часть далее экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические части объединяют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 5.

Выход: 3,6 г (26,3%).

$[\alpha]_D^{25} = +17,6^\circ$  (c=1,1 в метаноле).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,15 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (два синглета, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 281 (M<sup>+</sup>), 249 (M-31).

### Пример 6

**(+/-)-транс-3-(3-ацетил-2-гидрокси-4,6-диметоксифенил)-1-метилпирролидин-2-ил-метилловый эфир уксусной кислоты (соединение № 6)**

В раствор продукта № 5 (14,4 г, 51 ммоль) в уксусном ангидриде (26 мл, 250 ммоль) по каплям, с перемешиванием при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляют эфирный комплекс “эфират” BF<sub>3</sub> (32,5 мл, 250 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Выливают на дробленый лед (1 кг) и подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Экстрагируют с помощью



EtOAc (3×200 мл). Органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 6.

Выход: 11,5 г (64%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,2 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,92-3,75 (m, 7H), 3,25 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 5H).

$[\alpha]_D^{25} = -7,02^\circ$  (c=0,7 в метаноле).

### Пример 7

**(+/-)-транс-[2-гидрокси-3-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4,6-диметоксифенил]-этанон (соединение № 7)**

В раствор соединения № 6 (11 г, 31 ммоль) в метаноле (25 мл) вносят с перемешиванием при комнатной температуре 10% водный раствор NaOH (25 мл, 62 ммоль). Температуру реакционной смеси повышают до 50°C на 45 мин. Охлаждают до комнатной температуры, подкисляют концентрированной HCl и концентрируют для удаления метанола. Подщелачивают насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Выпавшее в осадок, указанное в заголовке соединение № 7 фильтруют, промывают водой и высушивают.

Выход: 8,5 г (87%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,9 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,9 (два синглета, 9H), 3,6 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 309 (M<sup>+</sup>), 278 (M-31).

### Пример 8

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 8)**

В раствор соединения № 7 (2,8 г, 9 ммоль) в безводном DMF (30 мл) вносят порциями гидрид натрия (50%, 2,17 г, 45,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота с перемешиванием. Через 10 мин добавляют метил-2-хлорбензоат (5,09 г, 29,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Осторожно добавляют метанол при температуре ниже 20°C, после чего добавляют концентрированную HCl (25 мл) и в течение 2 час пропускают сильную струю газообразного HCl. Реакционную смесь выливают на дробленый лед (300 г) и

подщелачивают насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагируют с помощью  $\text{CHCl}_3$  (3×200 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 8, которое очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 2% метанола + 1% жидкого аммиака в  $\text{CHCl}_3$ .

Выход: 2,5 г (64,6%).

Т. пл.: 95-97°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 ((s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  430 ( $\text{M}^+$ ), 398 (M-31).

Анализ:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , C – 59,67 (59,29); H – 5,37 (6,05); N – 3,24 (3,0); Cl – 7,56 (7,6).

### Пример 9

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 9)**

Смесь, состоящую из соединения № 8 (0,25 г, 0,5 ммоль) и безводного пиридина гидрохлорида (2,5 г, 21 ммоль) нагревают до 180°C в течение 1,5 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают водой (50 мл) и подщелачивают насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$  (3×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют. Остатки пиридина удаляют под сильным вакуумом. Очистку проводят через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 5% метанола + 1% жидкого аммиака в  $\text{CHCl}_3$ , получая указанное в заголовке соединение № 9.

Выход: 0,133 г (56%).

Т. пл.: 228-230°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  402 (M+1), 384 (M-18), 370 (M-31).

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3180, 1680.

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 59,45 (60,00); H – 5,17 (5,28); N – 3,68 (3,33); Cl – 8,84 (8,44).

### Пример 10

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 11)**

Соединение № 5 превращают в (-)-транс-1-[2-гидрокси-3-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4,6-диметоксифенил]-1-этанон (соединение № 10) по методикам, описанным в примерах 6 и 7. Соединение № 10 (0,75 г, 2,4 ммоль) подвергают реакции с метил-2-хлорбензоатом (1,36 г, 7,9 ммоль) в безводном DMF (15 мл) в присутствии NaN (50%, 0,582 г, 12,9 ммоль) по методике, описанной в примере 8, получая указанное в заголовке соединения № 11.

Выход: 0,67 г (64%).

Т. пл.: 95-97°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3400, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  430 ( $\text{M}^+$ ), 398 ( $\text{M}-31$ ).

Анализ:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , C – 59,67 (59,29); H – 5,37 (6,05); N – 3,24 (3,0); Cl – 7,56 (7,6).

**Пример 11**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 12)**

Соединение № 11 (0,4 г, 0,9 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (4,1 г, 35,4 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединения № 12.

Выход: 0,2 г (56%).

Т. пл.: 228-230°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  402 ( $\text{M}+1$ ), 384 ( $\text{M}-18$ ), 370 ( $\text{M}-31$ ).

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3350, 3180, 1680.

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 59,45 (60,00); H – 5,17 (5,28); N – 3,68 (3,33); Cl – 8,84 (8,44).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,12^\circ$  ( $c = 0,132$ , метанол: $\text{CHCl}_3$ , 40:60).

**Пример 12**

**(-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 14)**

(+)-*транс*-2-[2-гидрокси-3-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-4,6-диметоксифенил]-1-этанон (соединение № 13) получают из (+)-*транс*-[1-метил-3-(2,4,6-триметоксифенил)-пирролидин-2-ил]-1-метанола по методикам, описанным в примерах 6 и 7. Соединение № 13 (0,7 г, 2,2 ммоль) подвергают реакции с метил-2-хлорбензоатом (1,15 г, 6,75 ммоль) в безводном DMF (15 мл) в присутствии NaH (50%, 0,54 г, 11,25 ммоль) по методике, описанной в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 14.

Выход: 0,25 г (26%).

Т. пл.: 95-97°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 ((s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 430 (M<sup>+</sup>), 398 (M-31).

### Пример 13

(-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 15)

Соединение № 14 (0,2 г, 0,46 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (2 г, 17,3 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 15.

Выход: 0,1 г (56%).

Т. пл: 228-230°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,6 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 402 (M+1), 384 (M-18), 370 (M-31).

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3350, 3180, 1680.

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O, C – 59,45 (60,00); H – 5,17 (5,28); N – 3,68 (3,33); Cl – 8,84 (8,44).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12,28° (c = 0,114, метанол:CHCl<sub>3</sub>, 40:60).

### Пример 14

(+)-*транс*-2-(2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 16)

Соединение № 10 (0,7 г, 2,26 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил 2-бромбензоатом (1,6 г) в присутствии NaH (50%, 0,54 г, 11,3 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 16.

Выход: 0,4 г.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,7 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9 (два синглета, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  474 ( $\text{M}^+$ ), 442 ( $\text{M}-31$ ).

### Пример 15

**(+)-транс-2-(2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 17)**

Соединение № 16 (0,36 г, 0,76 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3,6 г, 31,6 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 17.

Выход: 0,182 г (58%).

Т. пл.: 235-237°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,75 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,6-3,12 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1660.

Масс-спектрометрия:  $m/e$  447 ( $\text{M}^+$ ), 428 ( $\text{M}-32$ ).

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$ , C – 56,53 (56,52); H – 4,65 (4,52); N – 4,17 (3,14); Br – 17,75 (17,90).

### Пример 16

**(+)-транс-2-(4-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 18)**

Соединение № 10 (0,83 г, 2,6 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-4-бромбензоатом (1,87 г, 11 ммоль) в присутствии NaH (50%, 0,63 г, 13,18 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 18.

Выход: 0,97 г (78%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  474 ( $\text{M}^+$ ), 442 ( $\text{M}-32$ ).

### Пример 17

**(+)-транс-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он (соединение № 19)**

**(+)-транс-2-(4-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 20)**

Соединение № 18 (0,61 г, 1,29 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (6,1 г, 52,81 ммоль), как описано в примере 9, получая два указанных в заголовке соединения № 19 и № 20, которые разделяют методом колоночной хроматографии.

*Соединение № 19*

Выход: 0,2 г (36%).

Т. пл.: 163-165°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3420, 2970, 1680.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,1 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,6-3,12 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,99 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 4 (s, 3H), 2,05 (m, 2H),

Масс-спектрометрия:  $m/e$  461 ( $M^+$ ), 428 (M-32).

Анализ:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 54,95 (55,24); H – 4,66 (5,05); N – 3,39 (2,93); Br – 16,68 (16,70).

*Соединение № 20*

Выход: 0,21 г (38%).

Т. пл.: 193-195°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3410, 1710.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,85 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,5-3,25 (m, 2H), 3,2 (s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  446 ( $M^+$ ), 428 (M-18), 414 (M-32).

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 54,00 (54,23); H – 4,59 (4,76); N – 3,10 (3,01); Br – 17,37 (17,17).

**Пример 18**

**(+)-транс-2-(3-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 21)**

Соединение № 10 (1 г, 3,24 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-3-бромбензоатом (2,66 г, 15,6 ммоль) в присутствии NaH (0,776 г, 16,16 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 21.

Выход: 0,35 г (25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 430 (M+1), 398 (M-32).

### Пример 19

**(+)-транс-2-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он (соединение № 22)**

**(+)-транс-2-(3-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 23)**

Соединение № 21 (0,25 г, 0,58 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (2,5 г, 21,64 ммоль), как описано в примере 9, получая указанные в заголовке соединения № 22 и № 23.

#### Соединение № 22

Выход: 0,035 г (17%).

Т. пл.: 146-147°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3300, 1650.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,1 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,1 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,4 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,6-3,3 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 416 (M<sup>+</sup>), 384 (M-32).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O, C – 58,76 (58,47); H – 5,19 (5,70); N – 3,34 (3,1); Cl – 7,43 (7,84).

#### Соединение № 23

Выход: 0,085 г (41%).

Т. пл.: 215-217°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 402 (M<sup>+</sup>), 384 (M-18), 370 (M-32).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 61,18 (61,39); H – 5,03 (5,15); N – 3,46 (3,4); Cl – 8,97 (8,62).

#### Пример 20

**(+)-*транс*-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-иодфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 24)**

Соединение № 10 (0,45 г, 1,46 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-2-иодбензоатом (2,5 г, 9,54 ммоль) в присутствии NaNH (0,35 г, 50%, 7,29 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 24.

Выход: 0,29 г (40%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 522 (M+1), 490 (M-32).

#### Пример 21

**(+/-)-*транс*-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-иодфенил)-хромен-4-он (соединение № 25)**

Соединение № 24 (0,29 г, 0,588 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3 г, 25,97 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 25.

Выход: 0,145 г (58,7%).

Т. пл.: 233-235°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 494 (M<sup>+</sup>), 368 (M-127).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O, C – 49,5 (49,33); H – 4,05 (4,33); N – 2,84 (2,73); I – 24,48 (24,81).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1,92° (c = 0,208, 1:1 MeOH:CHCl<sub>3</sub>).

#### Пример 22

**(+)-*транс*-2-(2-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 26)**



Соединение № 10 (0,8 г, 2,5 ммоль) в безводном DMF (10 мл) обрабатывают метил-2-фторбензоатом (1,76 г, 11,42 ммоль) в присутствии NaH (0,62 г, 50%, 12,9 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 26.

Выход: 0,68 г (65%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  414 ( $\text{M}^+$ ), 382 ( $\text{M}-32$ ).

### Пример 23

**(+/-)-транс-2-(2-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 27)**

Соединение № 26 (0,07 г, 0,169 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1 г, 8,65 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 27.

Выход: 0,017 г (26%).

Т. пл.: 206-208°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,8 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  368 ( $\text{M}+1$ ).

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 63,09 (62,53); H – 5,5 (4,99); N – 3,4 (3,4).

### Пример 24

**(+)-транс-2-(3-фторфенил)-5,7-диметокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 28)**

Соединение № 10 (0,83 г, 2,69 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-3-фторбензоатом (1,82 г, 11,82 ммоль) в присутствии NaH (0,64 г, 50%, 13,33 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 28.

Выход: 0,73 г (68%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (t, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,05 (два синглета, 6H), 3,6-3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 414 (M+1), 382 (M-32).

#### Пример 25

10 (+/-)-*транс*-2-(3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 29)

Соединение № 28 (0,51 г, 1,23 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (5,1 г, 44,15 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 29.

15 Выход: 0,25 г (42%).

Т. пл.: 218-220°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3390, 1660.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,7-3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 386 (M+1), 368 (M-18), 354 (M-32).

25 Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 63,25 (63,96); H – 5,09 (5,36); N – 3,57 (3,55).

#### Пример 26

30 (+)-*транс*-2-(2,6-дифторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 30)

Соединение № 10 (1,5 г, 4,85 ммоль) в безводном DMF (20 мл) подвергают реакции с 2,6-дифтор-1-бензоилхлоридом (0,8 мл, 1,13 г, 6,4 ммоль) при 0-5°C в присутствии NaN (1,02 г, 50%, 21,25 ммоль), как описано в примере 8.

35 Реакционную смесь разбавляют ледяной водой и экстрагируют с помощью EtOAc (3×100 мл). Органическую часть промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Полученный при этом полутвердый остаток обрабатывают концентрированной HCl (50 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Дальнейшую очистку проводят, как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 30.

45 Выход: 0,09 г (5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5 (m, 1H), 7,1 (t, 2H), 6,42 (два синглета, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (два синглета, 6H), 3,66 (dd, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

50 Масс-спектрометрия: m/e 432 (M+1), 400 (M-32).

**Пример 27**

**(+)-*транс*-2-(2,6-дифторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 31)**

Соединение № 30 (0,09 г, 0,208 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1 г, 8,66 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 31.

Выход: 0,032 г (38%).

Т. пл.: 242-244°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3300, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,65 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,4 (t, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 404 (M+1), 386 (M-18), 372 (M-32).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O, C – 60,43 (59,85); H – 4,96 (5,02); N – 3,96 (3,32).

**Пример 28**

**(+/-)-*транс*-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 32)**

Соединение № 7 (1,5 г, 4,85 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-4-цианобензоатом (2,57 г, 15,96 ммоль) в присутствии NaH (1,2 г, 50%, 25 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 32.

Выход: 0,65 г (48%).

Т. пл.: 214-216°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 2210, 1640.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (два синглета, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,3 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 421 (M+1), 378 (M-42).

Анализ: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 67,05 (67,12); H – 5,78 (5,63); N – 6,1 (6,5).

**Пример 29**

**(+/-)-*транс*-4-[5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метокси-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 33)**

**(+/-)-*транс*-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 34)**

Соединение № 32 (0,30 г, 0,71 ммоль) подвергают реакции с пиридином гидрохлоридом (3 г), как описано в примере 9. При этом получают указанные в заголовке соединения № 33 и № 34.

*Соединение № 33*

Выход: 0,033 г (10%).

Т. пл.: разлагается при &gt;250°C.

5 ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3320, 2210, 1640.<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,98 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

10 Масс-спектрометрия: m/e 407 (M+1).

Анализ: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 63,96 (63,73); H – 5,46 (5,81); N – 5,63 (5,46).*Соединение № 34*

15 Выход: 0,1 г (36%).

Т. пл.: 273-275°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3500, 2220, 1660.20 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,7-3,4 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 393 (M+1), 376 (M-18).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·¼H<sub>2</sub>O, C – 66,59 (66,57); H – 5,26 (5,2); N – 6,63 (7,05).25 **Пример 30****(+)-транс-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 35)**

30 Соединение № 10 (0,98 г, 3,17 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-4-цианобензоатом (1,02 г, 6,34 ммоль) в присутствии NaN (50%, 0,762 г, 15,86 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 35.

Выход: 0,56 г (43%).

35 ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 2210, 1640.40 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,28 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,55-3,4 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 421 (M+1), 378 (M-42).

**Пример 31**45 **(+)-транс-4-[5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 36)****(+)-транс-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 37)**

50

Соединение № 35 (0,50 г, 1,19 ммоль) подвергают реакции с пиридином гидрохлоридом (5 г, 43,29 ммоль), как описано в примере 9, получая указанные в заголовке соединения № 36 и № 37.

5

*Соединение № 36*

Выход: 0,1 г (20%).

Т. пл.: 117-119°C.

10

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2250, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,98 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

15

Масс-спектрометрия:  $m/e$  407 (M+1), 375 (M-32).

Анализ:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , C – 64,44 (64,39); H – 5,11 (5,6); N – 6,31 (6,53).

20

*Соединение № 37*

Выход: 0,19 г (40%).

Т. пл.: 245-246°C.

25

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2240, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,8 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

30

Масс-спектрометрия:  $m/e$  393 (M+1), 376 (M-18).

Анализ:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , C – 63,38 (63,0); H – 5,22 (5,52); N – 6,64 (6,67).

**Пример 32**

**(+/-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 38)**

35

Соединение № 7 (1,5 г, 4,84 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-4-трифторметилбензоатом (3,27 г, 16,02 ммоль) в присутствии NaN (1,2 г, 50%, 25 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 38.

40

Выход: 0,7 г (31,8%).

Т. пл.: 114-115°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1640.

45

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,28 (t, 1H), 2,75 (q, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

50

Масс-спектрометрия:  $m/e$  464 (M+1), 421 (M-42).

Анализ:  $C_{24}H_{24}F_3NO_5 \cdot H_2O$ , C – 59,13 (59,8); H – 5,51 (5,44); N – 2,34 (2,9).

### Пример 33

**(+/-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 39)**

Соединение № 38 (0,5 г, 1,08 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (4,5 г, 38,96 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 39.

Выход: 0,28 г (59%).

Т. пл.: 238°C.

ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 3350, 1660.

$^1H$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 434 (M-1), 404 (M-31).

Анализ:  $C_{22}H_{22}F_3NO_5$ , C – 60,34 (60,69); H – 4,48 (4,63); N – 2,89 (3,42).

### Пример 34

**(+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 40)**

Соединение № 10 (0,8 г, 2,6 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-4-трифторметилбензоатом (1,74 г, 8,53 ммоль) в присутствии NaH (0,63 г, 50%, 13,13 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 40.

Выход: 1,0 г (87%).

Т. пл.: 114-115°C.

$^1H$ -ЯМР (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,8 (d, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

### Пример 35

**(+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 41)**

Соединение № 40 (0,7 г, 1,51 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (7 г, 60,60 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 41.

Выход: 0,28 г (42%).

Т. пл.: 235-237°C.

ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,82 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O, C – 55,79 (56,04); H – 4,53 (5,1); N – 2,91 (2,97).

#### Пример 36

**(–)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 42)**

Соединение № 13 (1 г, 3,24 ммоль) в безводном DMF (35 мл) подвергают реакции с метил-4-трифторметилбензоатом (2,1 г, 10,29 ммоль) в присутствии NaH (0,776 г, 50%, 16,16 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 42.

Выход: 0,6 г (40%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

#### Пример 37

**(–)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он (соединение № 43)**

Соединение № 42 (0,5 г, 1,08 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (5 г, 43,29 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 43.

Выход: 0,195 г (42%).

Т. пл.: 234-236°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3380, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,95 (s, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 57,08 (57,15); H – 4,51 (5,05); N – 3,0 (3,02).

#### Пример 38

**(+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-фенилхромен-4-он (соединение № 44)**

Соединение № 10 (1 г, 3,23 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метилбензоатом (2,29 г, 16,84 ммоль) в присутствии NaH (50%, 0,77 г, 16,04 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 44.

Выход: 0,49 г (38,3%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,72 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 395 (M+1).

### Пример 39

10 **(+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-фенилхромен-4-он (соединение № 45)**

Соединение № 44 (0,5 г, 1,27 ммоль) обрабатывают безводным пиридином гидрохлоридом (5 г, 43,29 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 45.

15 Выход: 0,3 г (64%).

Т. пл.: 212-215°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 1660.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,9 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,62 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 368 (M+1), 363 (M-32).

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , C – 66,95 (67,0); H – 5,81 (5,89); N – 3,67 (3,72).

### Пример 40

25 **(+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-тиофен-2-илхромен-4-он (соединение № 46)**

30 Соединение № 10 (0,95 г, 3,07 ммоль) в безводном DMF (15 мл) обрабатывают этиловым эфиром тиофен-2-карбоновой кислоты (2,25 г, 14,42 ммоль) в присутствии NaH (0,741 г, 50%, 15,43 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 46.

35 Выход: 0,5 г (40%).

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 402 (M+1), 369 (M-31).

### Пример 41

45 **(+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-тиофен-2-илхромен-4-он (соединение № 45)**

50 Соединение № 46 (0,29 г, 0,72 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (2,9 г, 25,11 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 47.



Выход: 0,149 г (55%).

Т. пл.: 218-220°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 1650.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,9 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  374 (M+1), 342 (M-31).

10 Анализ:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ , C – 57,11 (56,96); H – 5,03 (5,5); N – 3,44 (3,49).

#### Пример 42

**(+)-транс-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил (соединение № 48)**

15 Соединение № 10 (1,0 г, 3,24 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с этил-2-метил-4-цианобензоатом (1,34 г, 7,09 ммоль) в присутствии NaH (50%, 0,776 г, 16,16 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 48.

20 Выход: 0,8 г (57%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (d, 1H), 7,65 (bs, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,74 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,5 (два синглета, 6H), 2,08 (m, 2H).

25 Масс-спектрометрия:  $m/e$  435 (M+1), 403 (M-32).

#### Пример 43

**(+)-транс-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил (соединение № 49)**

30 Соединение № 48 (0,6 г, 1,38 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (6 г, 51,95 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 49.

35 Выход: 0,35 г (62%).

Т. пл.: 145-147°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2250, 1670.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,52 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,25 (два синглета, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  407 (M+1), 375 (M-32).

45 Анализ:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , C – 62,35 (62,43); H – 5,06 (5,0); N – 6,1 (6,63).

#### Пример 44

**(+/-)-транс-2-(2-бром-5-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 50)**

50

Соединение № 7 (1,5 г, 4,85 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с метил-2-бром-5-метоксибензоатом (3,11 г, 12,69 ммоль) в присутствии NaH (50%, 1,16 г, 24,17 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 50.

Выход: 1,8 г (73,6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,4 (два синглета, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 504 (M<sup>+</sup>), 472 (M-31), 394 (M-11).

#### Пример 45

**(+/-)-транс-2-(2-бром-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 51)**

**(+/-)-транс-2-(2-Бром-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 52)**

Соединение № 50 (0,97 г, 1,92 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (15 г, 129,87 ммоль), как описано в примере 9, получая указанные в заголовке соединения № 51 и № 52, соответственно.

#### Соединение № 51

Выход: 0,2 г (21,8%).

Т. пл.: 233-235°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,65-3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 476 (M<sup>+</sup>), 458 (M-18), 444 (M-32).

#### Соединение № 52

Выход: 0,14 г (15,7%).

Т. пл.: 256-258°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,65-3,2 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

5

Масс-спектрометрия: m/e 463 (M+1), 430 (M-32).

#### Пример 46

**(+)-транс-2-(2-бром-5-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 53)**

10

Соединение № 10 (1,9 г, 6,12 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с метил-2-бром-5-метоксибензоатом (4,3 г, 17,55 ммоль) в присутствии NaN (50%, 1,92 г, 40 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 53.

15

Выход: 2,0 г (66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (dd, 1H), 3,35 (bd, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,9 (m, 2H).

20

Масс-спектрометрия: m/e 504 (M<sup>+</sup>).

#### Пример 47

**(+)-транс-2-(2-бром-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 54)**

25

**(+)-транс-2-(2-бром-5-гидроксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метил-пирролидин-3-ил)-5,7-дигидроксихромен-4-он (соединение № 55)**

30

Соединение № 53 (1,7 г, 3,37 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (24 г, 236 ммоль), как описано в примере 9, получая указанные в заголовке соединения № 54 и № 55, соответственно.

35

*Соединение № 54*

Выход: 0,4 г (25%).

Т. пл.: 233-235°C.

40

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,2 (m, 3H), 2,85 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 476 (M+1).

45

*Соединение № 55*

Выход: 0,23 г (15%).

Т. пл.: 256-258°C.

50

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,6-3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 460 (M-1).

#### Пример 48

10 (+/-)-*транс*-2-[(3,5-бис-трифторметил)-фенил]-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 56)

15 Соединение № 7 (1,26 г, 3,59 ммоль) в безводном DMF (20 мл) подвергают конденсации с 3,5-бис-(трифторметил)-1-бензоилхлоридом (1 г, 3,62 ммоль) в присутствии NaN (50%, 0,72 г, 15 ммоль), как описано в примере 26, получая указанное в заголовке соединение № 56.

Выход: 0,85 г.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 2H), 8,0 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,75 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 532 (M+1).

#### Пример 49

25 (+/-)-*транс*-2-[(3,5-Бис-трифторметил)-фенил]-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 57)

30 Соединение № 56 (0,71 г, 1,34 ммоль) подвергают реакции с пиридином гидрохлоридом (7,1 г, 61,47 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 57.

Выход: 0,4 г (59%).

Т. пл.: 228-230°C.

35 ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1650.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

40 Масс-спектрометрия: m/e 504 (M+1), 486 (M-18).

Анализ: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>, C – 54,1 (54,8); H – 4,13 (3,8); N – 2,82 (2,78).

#### Пример 50

45 (+)-*транс*-2-(2-хлор-5-метилфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 58)

50 Соединение № 10 (1 г, 3,2 ммоль) в безводном DMF (30 мл) подвергают реакции с метил-2-хлор-5-метилбензоатом (3,97 г, 21,5 ммоль) в присутствии NaN (50%, 0,776 г, 16,2 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 58.

Выход: 0,537 г (37,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (два синглета, 6H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 444,5 (M<sup>+</sup>).

#### Пример 51

**(+)-транс-2-(2-хлор-5-метилфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 59)**

Соединение № 58 (0,48 г, 1,1 ммоль) подвергают реакции с пиридином гидрохлоридом (5 г, 43,3 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 59.

Выход: 0,31 г (68%).

Т. пл.: 206-208°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,59 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,9 (q, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (s, 4H), 1,9 (m, 1H).

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3200, 1735.

Масс-спектрометрия: m/e 415 (M+1), 384 (M-31).

#### Пример 52

**(+)-транс-2-(2-бром-5-нитрофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 61)**

В раствор соединения № 6 (2,2 г, 6,27 ммоль) в безводном пиридине (25 мл) при перемешивании в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C вносят 2-бром-5-нитробензойную кислоту (2,85 г, 12,5 ммоль). По каплям добавляют POCl<sub>3</sub> (5,2 мл, 8,73 г, 57,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 0-5°C. Затем выливают на дробленый лед, обрабатывают насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют хлороформом (3×200 мл). Органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, обезвоживают (безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остатки пиридина удаляют под сильным вакуумом, получая (+)-транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 2-бром-5-нитробензойной кислоты (соединение № 60) (3,62 г, 6,25 ммоль) в виде вязкого масла, которое превращают в указанное в заголовке соединение № 61 in situ при помощи NaNH (50%, 1,5 г) в безводном 1,4-диоксане (50 мл), как описано в примере 26.

Выход: 0,13 г (4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,9 (d, 1H), 6,45 (два синглета, 1H), 4,18 (m, 1H), 4 (два синглета, 6H), 3,65 (dd, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 519 (M+).

#### Пример 53

10 (+)-транс-2-(2-бром-5-нитрофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-дигидроксихромен-4-он (соединение № 62)

Соединение № 61 (0,12 г, 0,23 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1,2 г, 10,39 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 62.

15 Выход: 0,07 г (61%).

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3350, 1660.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,4 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,4-2,9 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 491.

#### Пример 54

30 (+)-транс-2-(2-хлор-3-пиридин-3-ил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 64)

Соединение № 6 (4,2 г, 11,97 ммоль) подвергают реакции с 2-хлор-3-пиридинкарбоновой кислотой (3,78 г, 24 ммоль) в присутствии безводного пиридина (25 мл) и POCl<sub>3</sub> (4,4 мл, 7,35 г, 47,88 ммоль) в условиях, описанных в примере 50. Полученный при этом транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 2-хлорникотиновой кислоты (соединение № 63) превращают в указанное в заголовке соединение № 64 при помощи NaH (50%, 2,44 г, 50,83 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), как описано в примере 26.

40 Выход: 0,63 г (12%).

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,65 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,8-2,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 431 (M+1), 399 (M-32).

#### Пример 55

50

**(+)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 65)**

Соединение № 64 (0,58 г, 1,35 ммоль) подвергали деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (5,8 г, 50,22 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 65.

Выход: 0,1 г (18%).

Т. пл.: 125-127°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,5 (s, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  403 (M+1).

Анализ:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 57,29 (57,17); H – 5,1 (5,01); N – 6,36 (6,66), Cl – 8,94 (8,44).

**Пример 56**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 66)**

(+/-)-транс-3-(3-ацетил-2-гидрокси-4,6-диметоксифенил)-1-метилпирролидин-3-илметилловый эфир уксусной кислоты (1,65 г, 4,7 ммоль) подвергают реакции с 2-хлор-3-пиридинкарбоновой кислотой (2,44 г, 15,49 ммоль) в присутствии безводного пиридина (25 мл) и  $\text{POCl}_3$  (2,1 мл, 23,43 ммоль) в условиях, описанных в примере 50, получая транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 2-хлорникотиновой кислоты. Этот эфир превращают *in situ* в указанное в заголовке соединение № 66 при помощи  $\text{NaNH}$  (1,29 г, 26,86 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл), как описано в примере 26.

Выход: 0,38 г (19%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (два синглета, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  431 (M+1), 399 (M-32).

**Пример 57**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 67)**

Соединение № 66 (0,3 г, 0,69 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3 г, 25,97 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 67.

Выход: 0,072 г (25%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95-3,2 (m, 3H), 3,0-2,7 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 403 (M+1), 385 (M-18), 371 (M-32).

Анализ:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 57,29 (57,17); H – 5,1 (5,01); N – 6,36 (6,66), Cl – 8,94 (8,44).

### Пример 58

**(+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-нитрофенил)-хромен-4-он (соединение № 69)**

Соединение № 6 (5,19 г, 14,79 ммоль) подвергают реакции с 4-нитробензойной кислотой (5,01 г, 30 ммоль) в присутствии безводного пиридина (35 мл) и  $\text{POCl}_3$  (5,5 мл, 23,43 ммоль) в условиях, описанных в примере 50, получая транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 4-нитробензойной кислоты (соединение № 68). Этот эфир превращают *in situ* в указанное в заголовке соединение № 69 при помощи NaH (50%, 3,41 г, 71,04 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл), как описано в примере 26.

Выход: 1,9 г (30%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,3 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,98 (два синглета, 6H), 3,68 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,85-2,5 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 441 (M+1), 423 (M-18), 411 (M-31).

### Пример 59

**(+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-нитрофенил)-хромен-4-он (соединение № 70)**

Соединение № 69 (1,9 г, 4,32 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (19 г, 164,5 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 70.

Выход: 1,2 г (75%).

T. пл.: 275-277°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 1660, 1540.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 8,35 (s, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).



Масс-спектрометрия: m/e 413 (M+1), 381 (M-31), 365 (M-46).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, C – 61,48 (61,16); H – 4,68 (4,89); N – 6,81 (6,79).

### Пример 60

5

**(+)-транс-2-(4-аминофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 71)**

10

Соединение № 70 (1 г, 2,43 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и подвергают гидрогенизации при 35 psi, используя в качестве катализатора Pd-C (10%, 0,05 г) в течение 2 ч. Затем Pd-C отфильтровывают. Фильтрат концентрируют, и полученный твердый продукт очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5% метанол + 1% жидкий аммиак в CHCl<sub>3</sub>, получая указанное в заголовке соединение № 71.

15

Выход: 0,72 г (77%).

Т. пл.: 172-174°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3340, 1660.

20

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,2 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,6 (s, 2H, обмен), 6,1 (два синглета, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,3 (m, 2H), 3,1-2,85 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

25

Масс-спектрометрия: m/e 383 (M+1), 365 (M-17), 351 (M-32).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 63,88 (64,4); H – 5,92 (5,92); N – 7,12 (7,15).

### Пример 61

30

**2-бром-5-нитробензойная кислота (соединение № 72)**

35

В ледяную нитрирующую смесь (25 мл 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 12 мл 69% HNO<sub>3</sub>) вносят 2-бромбензойную кислоту (10 г, 49,75 ммоль), поддерживая температуру смеси ниже 5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при ниже 5°C. Смесь выливают в ледяную воду (200 мл). Полученный белый кристаллический продукт № 72 фильтруют, промывают водой и высушивают.

40

Выход: 7,5 г (66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 246 (M+).

### Пример 62

45

**Метиловый эфир 5-амино-2-бромбензойной кислоты (соединение № 73)**

50

По каплям с перемешиванием при 40-50°C добавляют ледяную уксусную кислоту (75 мл) в смесь соединения № 72 (15 г, 57,62 ммоль) с железным порошком (15 г, 0,267 ммоль) в воде (120 мл). Реакционную смесь энергично перемешивают при комнатной

температуре в течение 1 часа. Смесь выливают в воду (200 мл), подщелачивают насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 250$  мл). Органический экстракт промывают, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 73.

Выход: 12 г (90%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 231 (M+), 199 (M-32), 150 (M-80).

### Пример 63

#### Метилловый эфир 2-бром-5-гидроксibenзойной кислоты (соединение № 74)

Соединение № 73 (12 г, 52,1 ммоль) вносят в водную 10% серную кислоту (110 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . По каплям с перемешиванием при  $0-5^\circ\text{C}$  добавляют водный раствор (40 мл)  $\text{NaNO}_2$  (4,3 г, 62,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, а затем выливают в ледяной водный раствор сульфата меди (156 г, 1 л, 625 ммоль), содержащий  $\text{Cu}_2\text{O}$  (6,8 г, 47,55 ммоль). Полученную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрируют и очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 2%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире ( $60-80^\circ\text{C}$ ), получая указанное в заголовке соединение № 74.

Выход: 6,5 г (53%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,5 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,35 (bs, -OH), 3,95 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 231 (M+), 198 (M-32).

### Пример 64

#### Метилловый эфир 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (соединение № 75)

Соединение № 74 (6,5 г, 28,1 ммоль) растворяют в безводном 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере безводного  $\text{N}_2$ . В этот раствор порциями добавляют  $\text{NaN}$  (50%, 3,37 г, 70,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляют диметилсульфат (4 мл, 5,31 г, 40,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь выливают в ледяную воду, подкисляют с помощью 6N  $\text{HCl}$  и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрируют и очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире ( $60-80^\circ\text{C}$ ), получая указанное в заголовке соединение № 75.

Выход: 3,9 г (57%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,8 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 246 (M+1), 215 (M-31).

**Пример 65****2-хлор-5-нитробензойная кислота (соединение № 76)**

В нитрирующую смесь (20 мл), приготовленную из 70% HNO<sub>3</sub> и 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1), при комнатной температуре при перемешивании вносят 2-хлорбензойную кислоту (2 г, 12,7 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 часа и выливают в ледяную воду. Полученное соединение № 76, указанное в заголовке, фильтруют и высушивают.

Выход: 2,0 г (95%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 200,9 (M-1).

**Пример 66****Метилловый эфир 2-хлор-5-нитробензойной кислоты (соединение № 77)**

2-хлор-5-нитробензойную кислоту (№ 76) (11 г, 54,5 ммоль) растворяют в метаноле (100 мл). Медленно добавляют концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл), и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 4 ч. Смесь концентрируют, а остаток охлаждают до комнатной температуры. Его выливают на дробленый лед. Органический продукт экстрагируют диэтиловым эфиром (2×200 мл). Органический экстракт промывают водой и 10% водным NaHCO<sub>3</sub>, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 77.

Выход: 12 г (100%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,9 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 214 (M-1).

**Пример 67****Метилловый эфир 5-амино-2-хлорбензойной кислоты (соединение № 78)**

Соединение № 77 (12 г, 55,6 ммоль) растворяют в смеси CHCl<sub>3</sub>:MeOH (4:1) (50 мл) и подвергают гидрогенизации с помощью Pd-C в качестве катализатора (10%, 0,2 г), получая указанное в заголовке соединение № 78.

Выход: 10,1 г (95%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,1 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 3,8 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 185,03 (M<sup>+</sup>).

**Пример 68****Метилловый эфир 2-хлор-5-фторбензойной кислоты (соединение № 79)**

Соединение № 73 (12 г, 52,1 ммоль) вносят в суспензию метил-5-амино-2-хлорбензоата (№ 78) (9г, 48,5 ммоль) в HCl (10%, 90 мл) при перемешивании по каплям добавляют раствор NaNO<sub>2</sub> (3,69 г, 53,4 ммоль в 50 мл воды), поддерживая температуру между 0-5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и добавляют в нее

раствор борофтористоводородной кислоты (70%, с избытком). Выпадет осадок diaзониевой соли фторобората, который фильтруют, промывают водой и высушивают. Затем проводят пиролиз этой соли при 140°C в течение 15-20 мин. Остаток очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 10%  $\text{CHCl}_3$  в петролейном эфире (60-80°C), получая указанное в заголовке соединение № 79.

Выход: 2,8 г (30%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,95 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 189,99 (M+1).

#### Пример 69

##### Метилловый эфир 2-хлор-5-гидроксibenзойной кислоты (соединение № 80)

Соединение № 78 (9 г, 48,5 ммоль) подвергают диазотированию с помощью  $\text{NaNO}_2$  (4,5 г, 48,5 ммоль) в воде (50 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%, 100 мл), как описано в примере 61. Избыток азотистой кислоты нейтрализуют мочевиной. Реакционную смесь выливают в суспензию  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (144 г, 577 ммоль) и  $\text{Cu}_2\text{O}$  (5,22 г, 41,4 ммоль) в воде (900 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 0-5°C, а затем экстрагируют диэтиловым эфиром (3×200 мл). Органический экстракт промывают, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрируют и очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 10%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире (60-80°C), получая указанное в заголовке соединение № 80.

Выход: 4 г (44%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,9 (s, 3H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (t, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 187,93 (M+1).

#### Пример 70

##### Метилловый эфир 2-хлор-5-метоксибензойной кислоты (соединение № 81)

Как описано в примере 64, соединение № 80 (4 г, 21,4 ммоль) подвергают метилированию с помощью  $\text{NaH}$  (50%, 1 г), безводного 1,4-диоксана (20 мл) в качестве растворителя и диметилсульфата (5,4 г, 42,8 ммоль). После очистки на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 20%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире (60-80°C), получают указанное в заголовке соединение № 81.

Выход: 4,1 г (96%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,7 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (t, 1H).

#### Пример 71

Метилловый эфир 2-хлор-5-диметиламинобензойной кислоты (соединение № 82)

Соединение № 76 (4 г, 19,8 ммоль) из примера 65 подвергают гидрогенизации (40 psi, Pd-C 10%, 50 мг) в условиях метилирования с помощью водного HCHO (40%, 8 мл) и HCOOH (100%, 8 мл) в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывают, а фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 82.

Выход: 4 г (95%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,0 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,35 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 213 ( $\text{M}^+$ ).

#### Пример 72

##### Метилловый эфир 2-хлор-4-нитробензойной кислоты (соединение № 83)

2-хлор-4-нитробензойную кислоту (50 г, 248 ммоль) подвергают метилированию с помощью метанола (500 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 15 мл) по методике, описанной в примере 66, получая указанное в заголовке соединение № 83.

#### Пример 73

##### Метилловый эфир 4-амино-2-хлорбензойной кислоты (соединение № 84)

Соединение № 83 (50 г, 232 ммоль) подвергают восстановлению, как описано в примере 67, получая указанное в заголовке соединение № 84.

Выход: 40 г (93%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,7 (s, 3H), 6,5 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 186,06 ( $\text{M}^+$ ).

#### Пример 74

##### Метилловый эфир 2-хлор-4-гидроксибензойной кислоты (соединение № 85)

Соединение № 84 (7,9 г, 42,5 ммоль) суспендируют в 10% водной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (80 мл) и подвергли реакции с  $\text{NaNO}_2$  (3,5 г, 52,1 ммоль в 35 мл воды), как описано в примере 69. Затем обрабатывают раствором  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (128 г, 513 ммоль) и  $\text{Cu}_2\text{O}$  (5,5 г, 38,4 ммоль) в воде (800 мл), как описано в той же методике, получая указанное в заголовке соединение № 85.

Выход: 2,5 г (31%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,9 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H).

#### Пример 75

##### Метилловый эфир 2-хлор-4-метоксибензойной кислоты (соединение № 86)

В раствор соединения № 85 (2,8 г, 15 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) добавляют NaH (50%, 1,44 г, 30 ммоль) и диметилсульфат (3,78 г, 30 ммоль). Перемешивают при 60-65°C в течение 1 ч. Выливают в ледяную воду и экстрагируют с

помощью EtOAc (2×100 мл). Органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 86.

Выход: 2,5 г (83%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 202,95 (M+1).

#### Пример 76

#### Метилловый эфир 2-хлор-4-цианобензойной кислоты (соединение № 87)

Метилловый эфир 4-амино-2-хлорбензойной кислоты (25 г, 72,7 ммоль) растворяют в 10% водной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 мл) и раствор охлаждают до 0°C. По каплям добавляют раствор NaNO<sub>2</sub> (11,15 г, 16,88 ммоль) в воде (50 мл), поддерживая температуру при 0-5°C. Смесь перемешивают в течение 10 мин, избыток азотистой кислоты нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем эту смесь вносят в предварительно охлажденную (0-5°C) суспензию CuCN (13,87 г, 155 ммоль) и KCN (10,07 г, 155 ммоль) в воде (200 мл). Перемешивают в течение 10 мин, а затем доводят до комнатной температуры. Перемешивают еще 0,5 ч, а затем нагревают на паровой бане в течение 0,5 ч. После этого в реакционную смесь добавляют избыток насыщенного раствора FeCl<sub>3</sub>. Экстрагируют с помощью EtOAc (3×200 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрируют и очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь CHCl<sub>3</sub> с петролейным эфиром (1:1) (60-80°C), получая указанное в заголовке соединение № 87.

Выход: 12 г (84%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,0 (s, 3H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,9 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 196,88 (M+1).

#### Пример 77

#### Метилловый эфир 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (соединение № 88)

Соединение № 84 (10 г, 54 ммоль) подвергают диазотированию с помощью HBr (48%, 16 мл, вода 150 мл) и NaNO<sub>2</sub> (4,1 г, 59,4 ммоль в 20 мл воды), как описано в примере 74. Образовавшуюся диазониевую соль выливают в горячий (70-80°C) раствор CuBr (4,25 г, 29,6 ммоль) в HBr (48%, 5 мл, вода 100 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. Экстрагируют диэтиловым эфиром (3×100 мл), обрабатывают и очищают, как описано в примере 74, получая указанное в заголовке соединение № 88.

Выход: 8,0 г (59%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  249,8 (M-1).

**Пример 78**

**Метилловый эфир 4-бром-2-хлорбензойной кислоты (соединение № 89)**

5 Соединение № 78 (10 г, 54 ммоль) подвергают диазотированию с использованием методики и количества реагентов, описанных в примере 76, получая указанное в заголовке соединение № 89.

10 Выход: 8,0 г (59%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,95 (s, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  249,88 (M-1).

**Пример 79**

15 **(+/-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(2-метоксифенил)-хромен-4-он (соединение № 90)**

Соединение № 7 (0,7 г, 2,2 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метиловым эфиром 2-метоксибензойной кислоты (1,13 г, 6,8 ммоль) в присутствии NaH (50%, 0,272 г), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 90.

Выход: 0,4 г (41%).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,1 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95 (два синглета, 9H), 4,25 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,0 (d, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  426,06 (M+1).

30

**Пример 80**

**(+/-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-гидроксифенил)-хромен-4-он (соединение № 91)**

35 Соединение № 90 (0,4 г, 0,9 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (6 г, 52,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 91.

40 Выход: 0,1 г (22%).

Т. пл.: 212-213°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650.

Масс-спектрометрия:  $m/e$  384,15 (M-1).

45 Анализ: C – 59,32 (58,87); H – 5,35 (5,88); N – 3,74 (3,26).

**Пример 81**

**(+)-транс-3-хлор-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 92)**

50

Соединение № 10 (0,7 г, 2,2 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-2-хлор-4-цианобензоатом (0,885 г, 4,5 ммоль) в присутствии NaNH (50%, 0,272 г), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 92.

5 Выход: 0,31 г (31%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,1 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95 (два синглета, 6H), 4,25 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

10 Масс-спектрометрия: m/e 455,12 (M+1).

### Пример 82

15 **(+)-транс-3-хлор-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил]-бензонитрил (соединение № 93)**

Соединение № 92 (0,3 г, 0,6 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3 г, 26,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 93.

20 Выход: 0,12 г (46%).

Т. пл.: 237-239°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3450, 2210, 1650.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,0 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 426,86 (M-1).

30 Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 60,47 (60,60); H – 5,07 (4,62); N – 7,36 (6,42), Cl – 8,88 (8,13).

### Пример 83

35 **(+)-транс-2-(4-бром-2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 94)**

Соединение № 10 (0,7 г, 2,2 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с метил-4-бром-2-хлорбензоатом (88) (1,13 г, 4,5 ммоль) в присутствии NaNH (50%, 0,271 г, 11,3 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 94.

40 Выход: 0,3 г (27%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (t, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

45 Масс-спектрометрия: m/e 509,95 (M+1).

### Пример 84

50



**(+)-транс-2-(4-бром-2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 95)**

Соединение № 94 (0,3 г, 0,59 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3 г, 26,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 95.

Выход: 0,1 г (35%).

Т. пл.: 155-156°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 482,9 (M+1).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O, C – 50,81 (50,69); H – 4,27 (4,25); N – 2,98 (2,81), галогены (Cl + Br) – 23,97 (23,18).

**Пример 85**

**(+/-)-транс-2-(2-хлор-4-диметиламинофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 96)**

Соединение № 7 (0,8 г, 2,58 ммоль) в безводном DMF (15 мл) подвергают реакции с эфиром № 82 в присутствии NaH (50%, 0,31 г, 12,9 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 96.

Выход: 0,150 г (12%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (s, 6H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 471,08 (M-1).

**Пример 86**

**(+/-)-транс-2-(2-хлор-4-метиламинофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 97)**

Соединение № 96 (0,25 г, 0,53 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (2,5 г, 21,6 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 97.

Выход: 0,04 г (17%).

Т. пл.: 208-210°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,75 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 432,42 (M+1).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·3H<sub>2</sub>O, C – 54,83 (54,49); H – 5,58 (6,02); N – 5,33 (5,77).

### Пример 87

#### (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 98)

Соединение № 7 (1,0 г, 3,2 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с метил-2-хлор-4-метоксибензоатом (№ 86) (1,29 г, 6,4 ммоль) в присутствии NaN (50%, 0,388 г, 16 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 98.

Выход: 0,28 г (19%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,7 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 460,23 (M+1).

### Пример 88

#### (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 99)

Соединение № 98 (0,25 г, 0,54 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (4,0 г, 34,6 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 99.

Выход: 0,1 г (44%).

Т. пл.: >300°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1660.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 416,22 (M-1).

### Пример 89

#### (+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 100)

Соединение № 7 (1,0 г, 3,2 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с соединением № 79 (1,22 г, 6,4 ммоль) в присутствии NaN (50%, 0,388 г, 16 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 100.

Выход: 0,9 г (63%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,7 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия:  $m/e$  448,21 (M+1).

#### Пример 90

(+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 101)

10 Соединение № 100 (0,8 г, 1,78 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (8,0 г, 69,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 101.

15 Выход: 0,45 г (60%).

Т. пл.: 253-254°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1665.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  420,31 (M+1).

25 Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_5$ , C – 60,2 (60,08); H – 4,53 (4,56); N – 3,86 (3,34), Cl – 8,17 (8,44).

30

#### Пример 91

(+/-)-*транс*-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 102)

35 Соединение № 7 (1,0 г, 3,2 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с соединением № 81 (1,3 г, 6,4 ммоль) в присутствии NaH (50%, 0,776 г, 16,0 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 102.

40 Выход: 0,8 г (54%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,4 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (два синглета, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (s, 45 1H), 2,8 (d, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  460,36 (M+1).

#### Пример 92

50

**(+/-)-транс-2-(2-хлор-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 103)**

**(+/-)-транс-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 104)**

Соединение № 102 (0,75 г, 1,63 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (8,0 г, 69,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанные в заголовке соединения № 103 и № 104.

*Соединение № 103*

Выход: 0,05 г (7%).

Т. пл.: 220-221°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3450, 1655.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  430,19 (M-1).

Анализ:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , C – 56,6 (56,47); H – 4,76 (5,60); N – 2,45 (2,99).

*Соединение № 104*

Выход: 0,3 г (44%).

Т. пл.: 266-267°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3500, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  416 (M-1).

Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , C – 59,48 (59,09); H – 4,88 (4,95); N – 3,53 (3,28), Cl – 8,0 (8,3).

**Пример 93**

**(+/-)-транс-1-[2-гидрокси-3-(3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)-4,6-диметоксифенил]-этанон (соединение № 105)**

Соединение № 2 (15 г, 53,4 ммоль) подвергают реакции с уксусным ангидридом (27,2 г, 269 ммоль) в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (37,9 г, 267 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают на дробленый лед, подщелачивают насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагируют с помощью  $\text{CHCl}_3$  (3×200 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и

концентрируют. Полученное твердое вещество обрабатывают 5% водным раствором NaOH (85 мл) при 55-60°C в течение 1 ч. Затем добавляют ледяную воду (100 мл), обрабатывают уксусной кислотой (pH 5) и подщелачивают водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до полного выпадения в осадок продукта. После фильтрования получают указанное в заголовке соединение № 105, которое промывают водой и высушивают.

Выход: 9 г (54,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,98 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,90 (d, 6H), 3,25 (dd, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (t, 1H), 1,95 (t, 1H), 1,58 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 310 (M+1).

#### Пример 94

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 106)**

Соединение № 105 (9 г, 29 ммоль) в безводном DMF (50 мл) подвергают реакции с метил-2-хлорбензоатом (16,5 г, 96,7 ммоль) в присутствии NaNH (50%, 6,99 г, 161,6 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 106.

Выход: 7,5 г (60%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (d, 1H), 7,55-7,4 (m, 3H), 6,4 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,45 (t, 1H), 3,35-3,2 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,6 (d, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 429,05 (M-1).

#### Пример 95

**(+/-)-транс-8-(2-азидометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 107)**

В раствор соединения № 106 (1,5 г, 3,5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) при перемешивании при 0-5°C вносят Et<sub>3</sub>N (0,705 г, 7 ммоль), а затем по каплям добавляют метансульфонилхлорид (0,479 г, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин в ледовой бане, выливают в ледяную воду, экстрагируют с помощью EtOAc (2×100 мл), промывают насыщенным раствором соли, а затем насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая сироп. Его растворяют в DMF (25 мл), обрабатывают NaN<sub>3</sub> (0,57 г, 8,7 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч при 60-70°C. Реакционную смесь выливают на дробленый лед, экстрагируют с помощью CHCl<sub>3</sub> (3×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 107,

которое подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь EtOAc с петролейным эфиром (1:1).

Выход: 0,6 г (37%).

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 2160, 1640.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6 (d, 1H), 7,36-7,5 (m, 3H), 6,46 (d, 2H), 4,05 (горб, 1H), 4,05 (d, 6H), 3,45 (два дублета, 1H), 3,3-3,1 (горб, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  455,09 (M-1).

#### Пример 96

**(+/-)-транс-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 108)**

Соединение № 107 (0,6 г, 1,6 ммоль) и  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,414 г, 1,58 ммоль) растворяют в THF (10 мл), содержащем воду (0,1 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 12 ч. Его концентрируют и полученный остаток подвергают колоночной "флэш"-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 5% IPA + 1% жидкого аммония в  $\text{CHCl}_3$ , получая указанное в заголовке соединение № 108.

Выход: 0,45 г (81%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6-7,45 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 4,0 (d, 6H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  429,03 (M-1).

#### Пример 97

**(+/-)-транс-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидроксихромен-4-он (соединение № 109)**

Соединение № 108 (0,45 г, 1,0 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (5,0 г, 43,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 109.

Выход: 0,25 г (62%).

Т. пл.: 218-219°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1660.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 6,2 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  400,95 (M-1).

Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, C – 62,52 (62,92); H – 5,28 (5,28); N – 7,24 (6,99), Cl – 8,51 (8,84).

### Пример 98

5

(+/-)-*транс*-{3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-ил}-ацетонитрил (соединение № 110)

10

В раствор соединения № 106 (1,0 г, 2,3 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при перемешивании при 0-5°C вносят Et<sub>3</sub>N (0,352 г, 3,5 ммоль), а затем по каплям добавляют метансульфонилхлорид (0,319 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0-5°C, разбавляют с помощью CHCl<sub>3</sub> (100 мл), промывают водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток растворяют в изопропанолу (20 мл) и обрабатывают KCN (0,925 г, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Добавляют водный раствор FeCl<sub>3</sub> для разрушения излишка KCN. Подщелачивают водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагируют с помощью EtOAc (3×100 мл), промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Полученное вещество очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 30% EtOAc + 1% жидкого аммиака в CHCl<sub>3</sub>, получая указанное в заголовке соединения № 110.

15

20

25

Выход: 0,5 г (49,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (d, 1H), 7,55-7,35 (m, 3H), 6,45 (d, 2H), 4,05 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

30

Масс-спектрометрия: m/e 437,9 (M-1).

### Пример 99

35

(+/-)-*транс*-{3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-ил}-ацетонитрил (соединение № 111)

40

Соединение № 110 (0,45 г, 1,0 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (4,5 г, 39,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединения № 111.

Выход: 0,35 г (85%).

Т. пл.: 107-108°C.

45

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 2300, 1650.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,35 (t, 1H), 2,8-2,4 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,0 (m, 1H).

50

Масс-спектрометрия: m/e 411 (M+1).

Анализ:  $C_{22}H_{21}ClN_2O_4$ , C – 64,22 (64,00); H – 4,74 (5,13); N – 6,54 (6,79), Cl – 8,93 (8,59).

#### Пример 100

5

(+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(2-имидазол-1-илметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 112)

10

Соединение № 106 (0,7 г, 1,6 ммоль) в  $CHCl_3$  (20 мл) обрабатывают триэтиламино (0,3 г, 2,8 ммоль), а затем метансульфонилхлоридом (0,28 г, 2,4 ммоль), как описано в примере 98. Полученный сульфонильный эфир подвергают реакции с имидазолом (0,44 г, 6,5 ммоль), получая указанное в заголовке соединение № 112.

Выход: 0,35 г (46%).

15

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,54-7,3 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,4 (d, 2H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H).

20

Масс-спектрометрия: m/e 480,04 (M+1).

#### Пример 101

(+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-имидазол-1-илметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 113)

25

Смесь соединения № 112 (0,3 г, 0,625 ммоль) с пиридином гидрохлоридом (3,0 г, 26,0 ммоль) подвергают нагреванию, как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 113.

Выход: 0,15 г (53%).

30

Т. пл.: 249-250°C.

ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 3500, 1670.

35

$^1H$ -ЯМР ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,45-6,3 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 451,96.

40

Анализ:  $C_{24}H_{22}ClN_3O_4$ , C – 63,97 (63,79); H – 5,10 (4,91); N – 8,96 (9,30), Cl – 7,99 (7,85).

#### Пример 102

45

(+/-)-*транс*-2-[2-хлорфенил]-8-(2-меркаптометил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 114)

Соединение № 106 (1,0 г, 2,3 ммоль) в  $CHCl_3$  (20 мл) обрабатывают триэтиламино (0,3 г, 2,8 ммоль), а затем метансульфонилхлоридом (0,319 г, 2,8 ммоль), как описано в

50



примере 98. Полученный сульфонилэфир подвергают реакции с тиомочевинной (0,7 г, 9,2 ммоль), получая указанное в заголовке соединение № 114.

Выход: 0,6 г (58,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6-7,4 (m, 4H), 6,4 (d, 2H), 4,6-4,3 (m, 4H), 4,0 (два синглета, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 444 (M-1).

### Пример 103

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-меркаптометил-1-метил-пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 115)**

Соединение № 114 (0,6 г, 1,3 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (6,0 г, 52,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 115.

Выход: 0,15 г (28%).

Т. пл.: 205-206°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1650.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,3 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 418,05 (M+1).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·½H<sub>2</sub>O, C – 59,43 (59,08); H – 5,58 (4,95); N – 3,7 (3,28).

### Пример 104

**1-бензил-1-метил-4-оксопиперидинийбромид (соединение № 116)**

В раствор 1-метил-4-пиперидинона (15 г) в безводном ацетоне (100 мл) по каплям добавляют 1-бромметилбензол (24,9 г). Перемешивают в течение 3 ч. Отделяют указанное в заголовке соединение № 116, которое фильтруют, промывают безводным ацетоном и высушивают.

Выход: 35 г (93%).

### Пример 105

**1-(4-метоксифенил)-4-пиперидон (соединение № 117)**

В раствор 4-метоксианилина (1,0 г, 8,1 ммоль) в этаноле (10 мл) вносят безводный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а затем по каплям добавляют раствор соединения № 116 (2,77 г, 9,8 ммоль) в воде (3,0 мл). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в ледяную воду (100 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 117.

Выход: 1,58 г (79%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,8 (s, 1H), 3,45 (t, 4H), 2,6 (t, 4H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  205 ( $\text{M}^+$ ).

5

#### Пример 106

#### 1-(4-метоксифенил)-4-(2,4,6-триметоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (соединение № 118)

10

Соединение № 117 (19,0 г, 9,2 ммоль) вносят в раствор 1,3,5-триметоксибензола (21,8 г, 13,0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) при комнатной температуре. Через реакционную смесь пропускают газообразный HCl в течение 1 ч, медленно повышая температуру до 90°C. Уксусную кислоту удаляют при пониженном давлении, а полутвердый остаток выливают на дробленый лед (300 г). Полученный раствор подщелачивают 50% водным раствором NaOH. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют, промывают водой и высушивают. Твердое вещество медленно вносят в кипящий метанол, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют для удаления примеси триметоксибензола, а фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке соединение № 118.

15

20

Выход: 30 г (91%).

25

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,6 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 9H), 3,4 (t, 2H), 2,45 (bs, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  355 ( $\text{M}-1$ ).

30

35

#### Пример 107

#### 1-(4-метоксифенил)-4-(2,4,6-триметоксифенил)-пиперидин-3-ол (соединение № 119)

40

Соединение № 118 (15 г, 4,2 ммоль) подвергают гидроборированию с помощью  $\text{NaBH}_4$  (2,7 г, 7,1 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (12,6 г, 8,87 ммоль) в THF (50 мл). Остаток диборана разрушают добавлением воды. Добавляют концентрированную HCl (15 мл) и реакционную смесь перемешивают при 50-55°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь подщелачивают (pH 12-14) 50% водным раствором NaOH. Добавляют 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (9 мл) и реакционную смесь перемешивают при 50-55°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обрабатывают, как описано в примере 2, получая указанное в заголовке соединение № 119.

45

50

Выход: 9,5 г (60,2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,0 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,85 (3s, 9H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 374 (M+1).

### Пример 108

(+/-)-*транс*-4-(3-ацетил-2-гидрокси-4,6-диметоксифенил-1-(4-метоксифенил)-  
10 пиперидин-3-иловый эфир уксусной кислоты (соединение № 120)

Соединение № 119 (15 г, 4,2 ммоль) подвергают ацилированию с помощью BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,82 мл, 0,95 г, 6,7 ммоль) и уксусного ангидрида (0,68 г, 6,7 ммоль) по методике, описанной в примере 6, получая указанное в заголовке соединение № 120.

15 Выход: 0,15 г (25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,1 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 3,95 (два синглета, 6H), 3,8 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,9 (s, 3H).

20 Масс-спектрометрия: m/e 443 (M-1).

### Пример 109

(+/-)-*транс*-1-{2-гидрокси-3-[3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-пиперидин-4-ил]-  
25 4,6-диметоксифенил}-этанон (соединение № 121)

Соединение № 120 (0,25 г, 0,5 ммоль) подвергают гидролизу в течение 30 мин с помощью водного NaOH (2,5%, 2,0 мл), как изложено в примере 7, получая указанное в заголовке соединение № 121.

30 Выход: 0,2 г (88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,0 (1H), 4,5 (m, 1H), 3,95 (два синглета, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,7 (m, 2H).

35 Масс-спектрометрия: m/e 401 (M-1).

### Пример 110

(+/-)-*транс*-2-(2-Хлорфенил)-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил)-  
40 пирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 122)

Соединение № 121 (2,0 г, 5,0 ммоль) в безводном DMF (25 мл) подвергают реакции с метил-2-хлорбензоатом (2,55 г, 15 ммоль) в присутствии NaH (50%, 1,19 г, 25 ммоль), как описано в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 122.

45 Выход: 1,8 г (69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,8 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

50

Масс-спектрометрия: m/e 521 (M-1).

**Пример 111**

**(+/-)-транс-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-ил]метилловый эфир уксусной кислоты (соединение № 123)**

Соединение № 122 (1,7 г, 3,2 ммоль) подвергают реакции замыкания кольца с помощью метансульфонилхлорида (0,448 г, 0,3 мл, 3,9 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,66 г, 0,95 мл, 6,5 ммоль) и безводного ацетата натрия (1,06 г, 13 ммоль), как описано в примере 3, получая указанное в заголовке соединение № 123.

Выход: 1,2 г (66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,75 (s, 3H).

**Пример 112**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 124)**

Соединение № 123 (1,1 г, 1,94 ммоль) подвергают гидролизу в течение 1 ч с помощью 2% раствора NaOH в метаноле (10 мл) при 50°C, получая указанное в заголовке соединение № 124. Рабочая методика такая же, как в примере 4.

Выход: 0,7 г (69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (t, 1H), 2,4-2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 522,53 (M+1).

**Пример 113**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-3-ил]-хромен-4-он (соединение № 125)**

Соединение № 124 (0,7 г, 1,3 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (10,5 г, 9,0 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 125.

Выход: 0,03 г (5%).

Т. пл.: 212-213°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6-2,3 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 0,8 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 480,17 (M+1).

#### Пример 114

(+/-)-*транс*-4-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метил-пиперидин-3-иловый эфир уксусной кислоты (соединение № 126)

В раствор соединения № 106 (3,35 г, 7,79 ммоль) в безводном CHCl<sub>3</sub> (25 мл) при комнатной температуре при перемешивании вносят уксусный ангидрид (1,76 г, 17,43 ммоль), а затем добавляют диметиламинопиперидин (0,033 г, 1%). Смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Выливают в ледяную воду (50 мл), подщелачивают насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют с помощью CHCl<sub>3</sub> (3×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Полученное масло очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 0,1% MeOH + 1% аммиака в CHCl<sub>3</sub>, получая указанное в заголовке соединение № 126.

Выход: 3,33 г (89,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,42 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,5 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,7 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 472 (M+1), 412 (M-60).

#### Пример 115

(+/-)-*транс*-4-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-циано-пиперидин-3-иловый эфир уксусной кислоты (соединение № 127)

В раствор соединения № 126 (2,9 г, 0,615 ммоль) в безводном CHCl<sub>3</sub> (40 мл) при 0°C добавляют бромциан (2,1 г, 1,979 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Выливают в воду (100 мл) и экстрагируют с помощью CHCl<sub>3</sub> (3×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Полученный твердый остаток очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 2% IPA + 1% жидкого аммиака в CHCl<sub>3</sub>, получая указанное в заголовке соединение № 127.

Выход: 2,218 г (75%).

ИК-спектр: 3400, 2220, 1740, 1640.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (m, 4H), 6,45 (два дублета, 2H), 5,68 (m, 1H), 4,02 (s, 7H), 3,6 (m, 3H), 3,1 (t, 1H), 2,9 (t, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,7 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 483,3 (M+1), 423 (M-60).

#### Пример 116

(+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-8-(3-гидрокси-пиперидин-4-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 128)

Соединение № 127 (2 г, 0,414 ммоль) перемешивают вместе с  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (6N, 50 мл) при 100°C в течение 1,5 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед (~100 г). Подщелачивают насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  (3×150 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют. Полученное вещество очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 10% метанола + 1% аммиака в  $\text{CHCl}_3$ , получая указанное в заголовке соединение № 128.

Выход: 0,87 г (50,5%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,5 (dd, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,28 (два синглета, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,8 (два синглета, 6H), 3,2 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,05 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  416 (M+1), 397 (M-18), 380 (M-36).

#### Пример 117

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(3-гидрокси-1-пропилпиперидин-4-ил)-5,7-диметоксхромен-4-он (соединение № 129)**

Смесь соединения № 128 (0,871 г, 0,209 ммоль) с *n*-пропилбромидом (0,335 г, 0,272 ммоль) и безводным  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,15 г, 0,833 ммоль) в безводном DMF (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  (2×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют. Полученное вещество очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь 1%  $\text{MeOH}$  + 1% жидкого аммиака в  $\text{CHCl}_3$ , получая указанное в заголовке соединение № 129.

Выход: 0,53 г (57,4%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,42 (два дублета, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,98 (два синглета, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 0,92 (t, 3H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  458,4 (M+1), 440 (M-18), 428 (M-29).

#### Пример 118

**(+/-)-транс-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-пропилпирролидин-2-илметилловый эфир уксусной кислоты (соединение № 131)**

В смесь соединения № 129 (0,55 г) с триэтиламино (1 мл) в  $\text{CHCl}_3$  (10 мл) при 0°C при перемешивании добавляют метансульфонилхлорид (0,178 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Осторожно выливают в насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Отделяют органический слой, а водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CHCl}_3$  (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют, получая (+/-)-транс-4-[2-(2-хлорфенил)-5,7-

диметокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-пропилпиперидин-3-иловый эфир  
метансульфоновой кислоты (соединение № 130). Его растворяют в безводном IPA при 80-  
90°C и добавляют безводный NaOAc (0,49 г). Перемешивают в течение 2,5 ч при 80-90°C.  
5 Смесь выдерживают до ее охлаждения до комнатной температуры и выливают в ледяную  
воду (100 мл). Подщелачивают насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Экстрагируют с  
помощью EtOAc (2×100 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают  
10 (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Маслянистый остаток очищают на колонке с  
силикагелем, используя в качестве элюента смесь 1% IPA + 1% аммиака в CHCl<sub>3</sub>, получая  
указанное в заголовке соединение № 131.

Выход: 0,2 г (33,8%).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 4,02 (два синглета, 8H), 3,1 (m, 2H), 2,25  
(m, 4H), 1,65 (m, 7H), 0,9 (t, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 500,4 (M+1), 440,0 (M-60).

#### 20 **Пример 119**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-ил)-  
5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 132)**

25 Соединение № 131 (0,2 г, 0,04 ммоль) подвергают гидролизу с помощью 1%  
раствора NaOH в метаноле (10 мл) по методике из примера 4, получая указанное в  
заголовке соединение № 132.

Выход: 0,17 г (92,8%).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,48 (два синглета, 2H), 4,2 (m, 1H),  
4,0 (два синглета, 6H), 3,66 (dd, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (bs, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,15  
(m, 3H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 458,4 (M+1), 426,4 (M-32).

#### 35 **Пример 120**

**(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-пропил-  
пирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 133)**

40 Следуя методике из примера 9, соединение № 132 (0,155 г, 0,033 ммоль)  
подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (2,0 г), получая  
указанное в заголовке соединение № 133.

Выход: 0,046 г (31,6%).

45 Т. пл.: 94-96°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3000, 1650.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (dd, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,45 (s, 3H), 6,3 (s, 1H), 4,15 (m, 1H),  
3,85 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  430,5 (M+1), 412,4 (M-18).

### Пример 121

5 **(+)-транс-2-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 134)**

Соединение № 6 (0,9 г, 2,9 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-2-хлор-3-фторбензоатом (0,656 г, 3,48 ммоль) в присутствии 50% NaH (0,696 г, 14,5 ммоль), как изложено в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 134.

Выход: 29%.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (bt, 1H), 2,75 (bd, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  448 (M+1), 416 (M-32).

### Пример 122

20 **(+)-транс-2-(2-хлор-3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 135)**

Соединение № 134 (0,31 г, 0,74 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3,1 г, 26,84 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 135.

Выход: 41,8%.

Т. пл.: 221-223°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650, 1200.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,3 (s, 1H, обменный), 7,18 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  420 (M+1), 387 (M-32).

35 Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_5$ , C – 58,77 (58,87); H – 4,61 (4,67); N – 3,27 (3,27), Cl – 7,86 (7,8).

### Пример 123

40 **(+)-транс-2-(2-бром-3-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 136)**

Соединение № 6 (1,1 г, 3,6 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-2-бром-3-фторбензоатом (2 г, 8,58 ммоль) в присутствии 50% NaH (0,854 г, 17,79 ммоль), как изложено в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 136.

Выход: 28,5%.

50



$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

5 Масс-спектрометрия:  $m/e$  491,8 (M+1), 462 (M-32).

#### Пример 124

10 (+)-*транс*-2-(2-бром-3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 137)

Соединение № 136 (0,45 г, 0,914 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (4,5 г, 38,96 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 137.

15 Выход: 49,5%.

Т. пл.: 237-239°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  12,5 (s, 1H, обменный), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,5 (m, 5H), 3,1 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  465 (M+1), 433 (M-31).

25 Анализ:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrFNO}_5$ , C – 53,47 (53,29); H – 3,53 (4,2); N – 2,51 (2,95), Br – 16,45 (16,88).

#### Пример 125

35 (+)-*транс*-2-(2-бром-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 138)

Соединение № 6 (6 г, 19,42 ммоль) в безводном DMF (60 мл) подвергают реакции с метил-2-бром-5-фторбензоатом (6,7 г, 28,75 ммоль) в присутствии 50% NaH (3,88 г, 80,8 ммоль), как изложено в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 138.

40 Выход: 47,1%.

45  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  493 (M+1), 461 (M-32).

#### Пример 126

50

**(+)-транс-2-(2-бром-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 139)**

Соединение № 138 (3,9 г, 7,92 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (39 г, 337,6 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединения № 139.

Выход: 48,9%.

Т. пл.: 145-147°C.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3450, 1740, 640.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  12,4 (s, 1H, обменный), 7,55 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  465 (M+1).

Анализ: метансульфонат  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrFSO}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C – 46,08 (45,68); H – 4,61 (4,35); N – 2,63 (2,42), Br – 14,73 (13,81), S – 4,99 (5,54).

**Пример 127**

**(+)-транс-2-(2-хлор-5-иодфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 140)**

Соединение № 6 (0,6 г, 1,94 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-2-хлор-5-иодбензоатом (1,26 г, 4,24 ммоль) в присутствии 50% NaH (0,466 г, 9,7 ммоль), как изложено в примере 8, получая указанное в заголовке соединения № 140.

Выход: 27,8%.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  528 (M+1).

**Пример 128**

**(+)-транс-2-(2-хлор-5-иодфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 141)**

Соединение № 140 (0,1 г, 0,18 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1 г, 8,65 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединения № 141.

Выход: 52,6%.

ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3450, 1720, 640.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,4 (s, 1H, обменный), 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 528 (M+1).

### Пример 129

10 (+)-*транс*-2-(2-бром-5-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 142)

Соединение № 6 (1 г, 3,23 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с метил-2-бром-5-хлорбензоатом (1,59 г, 6,25 ммоль) в присутствии 50% NaH (0,768 г, 16 ммоль), как изложено в примере 8, получая указанное в заголовке соединение № 142.

15 Выход: 8%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

20 Масс-спектрометрия: m/e 510 (M+1), 478 (M-32).

### Пример 130

25 (+)-*транс*-2-(2-бром-5-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 143)

Соединение № 142 (0,11 г, 0,216 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1,1 г, 9,9 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 143.

30 Выход: 48%.

Т. пл.: 233-235°C.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3400, 1640.

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO): δ 12,4 (s, 1H, обменный), 7,48 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

40 Масс-спектрометрия: m/e 481 (M+1), 449 (M-31).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>5</sub>, C – 51,27 (51,53); H – 4,26 (4,11); N – 3,07 (2,86).

### Пример 131

45 (+/-)-*транс*-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-карбальдегид (соединение № 144)

В раствор оксалилхлорида (840 мкл, 9,84 ммоль) в безводном метиленхлориде (120 мл) на мешалке по каплям при -50°C добавляют диметилсульфоксид (1,8 мл, 25,3 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. В нее по

50

каплям добавляют соединение № 8 (2,0 г, 4,65 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Эту смесь перемешивают еще в течение 1,5 ч. Затем по каплям добавляют триэтиламин при  $-50^{\circ}\text{C}$ . После этого реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и подщелачивают раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл). Реакционную смесь экстрагируют метиленхлоридом, а органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и обезвоживают (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), получая указанное в заголовке соединение № 144.

Выход: 0,950 г (47,7%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,4-7,6 (m, 4H), 6,5 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  428 (M+1), 398 (M-30).

### Пример 132

**(+/-)-транс-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метил-1-оксипирролидин-2-карбоновая кислота (соединение № 145)**

В предварительно охлажденный ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствор соединения № 144 (1 г, 2,33 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляют 55% *m*-хлорпербензойную кислоту (2,193 г, 0,7 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь доводят до комнатной температуры за 2 часа и концентрируют, получая твердое вещество. К нему добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , перемешивают в течение 5 мин, фильтруют, промывают водой и высушивают под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение № 145.

Выход: 0,7 г (65,3%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ):  $\delta$  7,32 (dd, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,05 (br s, 3H), 2,2 (m, 2H).

### Пример 133

**(+/-)-транс-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-диметокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота (соединение № 146)**

В раствор соединения № 145 (400 мг, 0,869 ммоль) в 50 мл метанола добавляют 10% Pd/C (30 мг). Реакционную смесь подвергают гидрогенизации при 10 psi в течение 2 ч. После этого реакционную массу фильтруют (целит) и очищают на колонке HP-20, используя в качестве элюента смесь воды с метанолом в соотношении 75:25, получая указанное в заголовке соединение № 146.

Выход: 0,230 г (59,6%).

Т. пл.:  $165-167^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,75 (dd, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,1 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 444 (M+1), 410 (M-35).

### Пример 134

#### (+/-)-*транс*-3-[2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота (соединение № 147)

Соединение № 146 (0,25 г, 0,563 ммоль) обрабатывают пиридином гидрохлоридом (2,5 г) при 180°C. Реакционную смесь продолжают нагревать при 180°C еще 2 ч. По завершении реакции добавляют 1 мл воды и реакционную смесь очищают на колонке НР-20, используя в качестве элюента сначала воду, а затем смесь метанола с водой в соотношении 70:30, получая указанное в заголовке соединение № 147.

Выход: 0,102 г (43,6%).

Т. пл.: 295-297°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO + TFA): δ 7,52 (dd, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 416 (M+1), 382 (M-35).

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>·½H<sub>2</sub>O, C – 59,22 (59,37); H – 4,20 (4,50); N – 2,85 (3,29), Cl – 8,14 (8,34).

### Пример 135

#### (+/-)-*транс*-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метил-1-оксипирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 148)

Соединение № 147 (0,1 г, 0,249 ммоль) в метиленхлориде вносят в m-хлорпербензойную кислоту (0,078 г, 0,250 ммоль). Добавляют метанол (30 мл) для растворения реакционной смеси и перемешивают в течение 30 мин. Концентрируют до получения твердой смеси, подщелачивают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и перемешивают еще 5 мин. Затем смесь фильтруют, промывают водой и высушивают под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение № 148.

Выход: 0,035 г (33,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + TFA + DMSO): δ 7,4-7,55 (m, 4H), 6,4 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,96 (m, 2H, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 416 (M+1).

### Пример 136

#### 2-бром-4-нитроанилин (соединение № 149)

В раствор 4-нитроанилина (20 г, 145 ммоль) в 75 мл безводного DMF порциями при перемешивании при температуре 25-30°C добавляют N-бромсукцинимид (26 г, 146 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Медленно выливают на

дробленый лед при сильном перемешивании, фильтруют и высушивают, получая указанное в заголовке соединение № 149.

Выход: 30 г (95%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,85 (bs, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 218 (M+1).

### Пример 137

#### 2-бром-4-нитробензонитрил (соединение № 150)

Соединение № 149 (20 г, 92,2 ммоль) растворяют в 10% водной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 мл) и раствор охлаждают до 0°C. По каплям добавляют раствор NaNO<sub>2</sub> (7,64 г, 110 ммоль) в воде (20 мл), поддерживая температуру между 0-5°C. Смесь перемешивают в течение 10 мин, излишек азотистой кислоты нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем эту смесь вносят в предварительно охлажденную (0-5°C) суспензию CuCN (9,46 г, 105 ммоль) и NaCN (5,20 г, 106 ммоль) в воде (200 мл). Перемешивают в течение 10 мин, затем доводят до комнатной температуры. Перемешивают в течение 0,5 ч, а затем нагревают на паровой бане в течение 0,5 ч. После этого в реакционную смесь добавляют избыток насыщенного раствора FeCl<sub>3</sub>. Экстрагируют с помощью EtOAc (3×200 мл). Органический экстракт промывают водой, обезвоживают (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрируют и очищают на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента (60-80°C) смесь CHCl<sub>3</sub> с петролевым эфиром (1:1), получая указанное в заголовке соединение № 150.

Выход: 3,6 г (17%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,58 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,9 (d, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 228 (M+1).

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3100, 2233, 1600, 1350.

### Пример 138

#### 2-бром-4-нитробензойная кислота (соединение № 151)

2-бром-4-нитробензонитрил (0,5 г, 2,34 ммоль) подвергают гидролизу с помощью H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,2 мл) в 2,7 мл воды при 80°C в течение 8 ч. По завершении реакции раствор выливают на дробленый лед, подщелачивают карбонатом натрия и экстрагируют этилацетатом. Водный слой отделяют, подкисляют с помощью HCl (1:1) и экстрагируют этилацетатом. После этого объединенный органический слой концентрируют, получая соединение № 151.

Выход: 300 мг (55,0%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO): δ 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 5,95 (s, 1H).

Масс-спектрометрия: m/e 248 (M+1).

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 1700, 1534, 1350.

### Пример 139

**(+)-транс-2-(2-бром-4-нитрофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 153)**

2-бром-4-нитробензойную кислоту (3,70 г, 15 ммоль) подвергают реакции с соединением № 6 (2,12 г, 6 ммоль) в безводном пиридине (25 мл) с помощью  $\text{POCl}_3$  (7 г, 45,8 ммоль), как описано в примере 52, получая (+)-транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 2-бром-4-нитробензойной кислоты (соединение № 152) (3,4 г, 5,9 ммоль) в виде вязкого масла, которое превращают в указанное в заголовке соединение № 153 *in situ* при помощи  $\text{NaN}$  (50%, 2,8 г, 50 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (100 мл), как описано в примере 26.

Выход: 11%.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1660, 1525, 1350.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,6 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  521 (M+1), 489 (M-32).

### Пример 140

**(+)-транс-2-(2-бром-4-нитрофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 154)**

Соединение № 153 (0,3 г, 0,6 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (3 г, 26 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 154.

Выход: 54%.

Т. пл.: 186°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650, 1525, 1350.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12,2 (s, 1H, обменный), 8,5 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  493 (M+1).

### Пример 141

**(+)-транс-2-(4-амино-2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 155)**

Соединение № 153 (300 мг, 0,6 ммоль) обрабатывают железным порошком (300 мг) в воде (1,2 мл) и ледяной уксусной кислоте (1,2 мл), как описано в примере 62, получая указанное в заголовке соединение № 155.

5 Выход: 88%.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,6 (dd, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,01 (m, 2H).

10 Масс-спектрометрия: m/e 491 (M+1), 459 (M-32).

#### Пример 142

15 **(+)-транс-2-(4-амино-2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 156)**

Соединение № 155 (150 мг, 0,3 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1,5 г, 13 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 156.

20 Выход: 70 мг (50%).

Т. пл.: 208°C.

ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650, 1575, 1380.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,28 (s, 1H, обменный), 6,85 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,2 (d, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H).

30 Масс-спектрометрия: m/e 462 (M+1).

#### Пример 143

**2-бром-4-метоксибензойная кислота (соединение № 157)**

35 2-бром-4-нитробензойную кислоту (3 г, 12,2 ммоль) подвергают реакции с метоксидом натрия (6 г, 111 ммоль) в безводном DMSO (250 мл) при 80°C. По завершении реакции смесь выливают на дробленый лед, подкисляют с помощью HCl (1:1) и экстрагируют этилацетатом. После этого органический слой концентрируют, получая соединение № 157.

40 Выход: 81%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta$  13,2 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 3,85 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 232 (M+1).

#### 45 Пример 144

**(+)-транс-2-(2-бром-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 159)**

50



Соединение № 157 (2,8 г, 12,1 ммоль) подвергают реакции с соединением № 6 (2,2 г, 6,3 ммоль) в безводном пиридине (25 мл) с помощью POCl<sub>3</sub> (7 г, 45,8 ммоль), как описано в примере 52, получая (+)-транс-2-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-6-ацетил-3,5-диметоксифениловый эфир 2-бром-4-метоксибензойной кислоты (соединение № 158) (3,2 г, 5,7 ммоль) в виде вязкого масла, которое превращают в указанное в заголовке соединение № 159 in situ при помощи NaNH (50%, 2,8 г, 50 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (100 мл), как описано в примере 26.

Выход: 19%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 504 (M+1), 473 (M-32).

#### Пример 145

**(+)-транс-2-(2-бром-4-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 160)**

Соединение № 159 (155 мг, 0,3 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1,6 г, 13,9 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 160.

Выход: 70 мг (49%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO): δ 12,6 (s, 1H, обменный), 7,4 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

#### Пример 146

**(+)-транс-2-(2-бром-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 161)**

Соединение № 160 (150 мг, 0,25 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (1,5 г, 13 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 161.

Выход: 42%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO): δ 12,85 (s, 1H, обменный), 7,4 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H).

5 Масс-спектрометрия: m/e 462 (M+1).

#### Пример 147

10 **(+)-транс-8-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-4H-хромен-7-иловый эфир уксусной кислоты (соединение № 162)**

В раствор соединения № 70 (50 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют уксусный ангидрид (30 мг, 0,3 ммоль) и диметиламинопиридин (3 мг). Смесь  
15 перемешивают 45 мин. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь адсорбируют диоксидом кремния (0,5 г), концентрируют и подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 2% MeOH в хлороформе + 1% жидкого аммиака, получая указанное в заголовке соединение № 162.

20 Выход: 20 мг (33%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,5 (s, 1H, обменный), 8,4 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Масс-спектрометрия: m/e 494,93 (M-1), 454,5 (M-42).

#### Пример 148

30 **(+)-транс-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он (соединение № 163)**

Соединение № 6 (0,8 г, 2,58 ммоль) в безводном DMF (10 мл) подвергают реакции с NaH (0,62 г, 12,5 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Затем его подвергают реакции с 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлоридом (0,887 г, 3,9 ммоль), как изложено в примере 8, получая  
35 указанное в заголовке соединение № 163.

Выход: 0,54 г (40%).

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (d, 6H), 3,7 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (m, 2H).

Масс-спектрометрия: m/e 481,91 (M+1).

#### Пример 149

45 **(+)-транс-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он (соединение № 164)**

Соединение № 163 (0,53 г, 1,1 ммоль) подвергают деметилированию с помощью пиридина гидрохлорида (5,5 г, 47,6 ммоль), как описано в примере 9, получая указанное в заголовке соединение № 164.

Выход: 0,29 г (55%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ):  $\delta$  7,4 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (q, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,25 (m, 1H).

Масс-спектрометрия:  $m/e$  454 (M+1).

Эффективность данных соединений в ингибировании активности циклин-зависимых киназ может быть определена рядом фармакологических методов, хорошо известных в этой области, типа тех, что описаны ниже, или, к примеру, в Losiewicz M.D. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 201, 589. Киназы, циклины и субстраты, используемые при определении активности киназ *in vitro*, могут представлять собой белки, выделенные из клеток млекопитающих, с другой стороны, это могут быть белки, полученные рекомбинантными методами. Нижеследующие примеры фармакологических методов выполнялись на соединениях по настоящему изобретению и их солях.

#### Определение активности киназ CDK4/циклин D1 и CDK2/циклин E

В этих методах измеряется фосфорилирование белков ретинобластомы (Rb) под действием CDK4 или CDK2 при активации циклином D1 или циклином E, соответственно, по включению  $\gamma^{32}\text{P}$ -фосфата из  $\gamma^{32}\text{P}$ -АТФ на 96-луночных фильтровальных планшетах.

#### Материалы

CDK4 или CDK2 экспрессировали вместе с циклином D1 или циклином E, соответственно, при помощи бакуловирусной системы экспрессии в клетках насекомых. Для этого  $1 \times 10^7$  клеток Sf9 инфицировали совместно бакуловirusами, содержащими гены CDK4 или CDK2 и циклина D1 или циклина E человека, и через 72 часа лизировали клетки в 500 мкл лизирующего буфера (50 mM Hepes, pH 7,5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 5 мкг/мл апротинина, 5 мкг/мл лейпептина, 0,1 mM NaF, 0,2 mM фенилметилсульфонилфторида (PMSF) и ортованадат натрия). После центрифугирования лизат подвергали очистке на колонке с GST-сефарозой. Чистоту белков проверяли методом SDS-PAGE с последующей western-гибридизацией, используя антитела, специфичные к CDK4 или CDK2 (SantaCruz Biotec, США).

Слитый белок GST ретинобластомы (Rb) (аминокислоты 776-928) экспрессировали в бактериях *E. coli* и очищали методом аффинной хроматографии на GSH-сефарозе.

Связавшийся с шариками сефарозы GST-Rb служил субстратом при определении активности.

### Измерение данных

Количественное определение осуществляли по сцинтилляции  $^{32}\text{P}$ -GST-Rb на 96-луночных фильтровальных планшетах с помощью сцинтилляционного счетчика для 96 лунок Top Count (Packard, США).

### Процедура

Определение фермента CDK4 или CDK2 проводили в 96-луночном формате на фильтровальных планшетах Millipore Multiscreen. Все операции при определении выполнялись на одном фильтровальном планшете (Unifilter plates, Packard, США). Лунки предварительно смачивали киназным буфером (100 мкл/лунку), а затем удаляли раствор под действием вакуума, при этом планшет находился на вакуумном коллекторе с подключенным вакуумом. В каждую лунку вносили 50 мкл GST-Rb на шариках GSH-сефарозы в киназном буфере (0,5 мкг GST-Rb в 50 мкл) и включали вакуум для удаления буфера. После этого в каждую лунку добавляли 25 мкл реакционной смеси, содержащей АТФ (радиоактивный и нерадиоактивный) и ингибиторы фосфатаз в киназном буфере, а затем еще добавляли тестируемое соединение (4-кратная концентрация в киназном буфере) или киназный буфер (контроль) в объеме 25 мкл. Наконец, в каждую лунку добавляли 50 мкл (100 нг) фермента CDK4/D1 или CDK2/Е человека в киназном буфере для запуска реакции. Проводили инкубацию в течение 30 мин при 30°C. По завершении реакции включали вакуум и 3 раза промывали планшет промывочным буфером (буфер TNEN). Фильтровальный планшет просушивали воздухом и помещали в адаптер для планшетов Multiscreen. В каждую лунку добавляли 30 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint-O (Packard) и закрывали планшет пленкой Top-Seal A. Планшет просчитывали на сцинтилляционном счетчике Top Count (Packard) в течение 10 мин. В качестве стандартного ингибитора использовали флавопиридол во всех экспериментах.

Для репрезентативных соединений, описанных в примерах, рассчитывали концентрации, вызывающие ингибирование фосфокиназной активности CDK4-циклина D1 или CDK2-циклина E на 50% ( $\text{IC}_{50}$ ). Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

| № | Соединение<br>или его № | $\text{IC}_{50}$ (мкМ) |               | Соотношение $\text{IC}_{50}$<br>CDK2/E: CDK4/D1 |
|---|-------------------------|------------------------|---------------|---|
|   |                         | CDK4-циклин D1         | CDK2-циклин E |   |
| 1 | 31                      | 0,28                   | 8,75          | 31,2  |
| 2 | 54                      | 0,08                   | 6,00          | 75,0  |
| 3 | Флавопиридол            | 0,04                   | 0,18          | 4,5   |

Результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают значительным ингибирующим действием на CDK4/циклин D1 и CDK2/циклин E, проявляя большую избирательность в отношении CDK4-D1.

#### Анализ пролиферации клеток *in vitro* и цитотоксичности

Использовали культуры в экспоненциальной фазе роста 10 линий раковых клеток человека (промиелоцитарной лейкемии HL-60, простаты PC-3, легких H-460, молочной железы MDA-MB-231, молочной железы MCF-7, шейки матки HeLa, толстой кишки Colo-205, лимфомы (Т-клетки) H9, гистиоцитарной лимфомы (моноциты) U-937 и толстой кишки CaCO-2), полученных из NCCS, Пуна, Индия. Анализ пролиферации клеток *in vitro* (методика NCI, США) и анализ цитотоксичности проводили по стандартным методикам, а именно: включения <sup>3</sup>H-тимидина и метода MTS, соответственно (по включению <sup>3</sup>H-тимидина: Cell Biology, A Laboratory Handbook, 1998, vol. 1, ed. Julio E. Celis, и по методу MTS: Promega Protocol, USA, 2000). В методе включения <sup>3</sup>H-тимидина клетки собирали через 72 часа на фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard, США) с помощью устройства Filtermate Universal Harvester (Packard), и планшеты просчитывали на жидко-сцинтилляционном счетчике для 96 лунок Top Count (Packard).

Для репрезентативных соединений, описанных в примерах, рассчитывали концентрации, вызывающие ингибирование пролиферативной активности на 50% (IC<sub>50</sub>), а также степень их токсичности. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

| № | Соединение или его № | IC <sub>50</sub> (мкМ) |                       |                |                            |               |                                     |
|---|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------|----------------------------|---------------|-------------------------------------|
|   |                      | HeLa шейка матки       | MCF-7 молочная железа | PC-3 простата  | MDA-MB-231 молочная железа | H-460 легкие  | U-937 гистиоцит. Лимфома (моноциты) |
| 1 | 12                   | 0,1-0,5<br>++          | 0,5-1<br>н/г          | 0,5-1<br>++    | 0,5-1<br>н/г               | 5,0-10<br>н/г | 0,1-1<br>+                          |
| 2 | 17                   | 0,1-1<br>+             | 0,5-1<br>+            | 1,0-10<br>н/г  | 0,1<br>н/г                 | >10<br>н/г    | 0,1-1<br>+                          |
| 3 | Флавопиридол         | 0,1-0,5<br>+++         | 0,5<br>+              | 0,05-0,1<br>++ | 0,1<br>++                  | 0,05<br>+     | 0,1<br>++                           |

н/г: не токсично, ≤ 30%

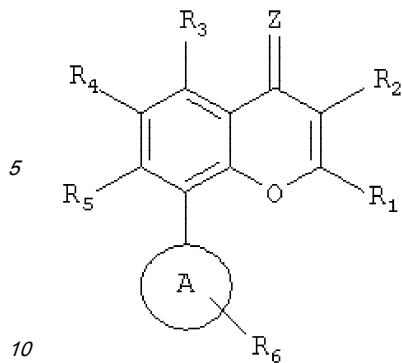
+: токсичность 30-50%

++: токсичность 50-70%

+++ : токсичность более 70%

#### Формула изобретения

1. Соединение общей формулы Ic



(Ic)

где R<sub>1</sub> означает арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, нитро, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, трифторметила, гидроксила, циано, насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 идентичных или различных гетероатома, выбранных из азота и серы, причем гетероцикл является незамещенным или замещенным галогеном;

R<sub>2</sub> - водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; арил, незамещенный или замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> каждый независимо выбран из водорода; OR<sub>11</sub>;

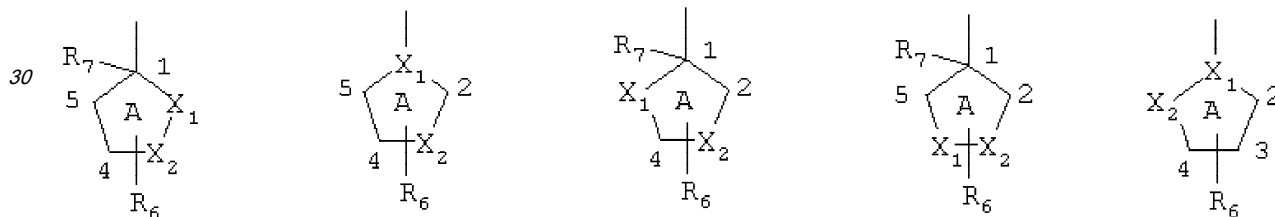
R<sub>6</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленOR<sub>11</sub>;

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sub>11</sub> - водород; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканоил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонил;

Z - атом кислорода;

A - насыщенное или ненасыщенное 5-членное кольцо, представленное одной из следующих общих структур (i)-(v):



(i)

(ii)

(iii)

(iv)

(v)

в которых X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> каждый независимо выбран из атома углерода и атома азота при условии, что в структурах (i), (iii) и (iv), по меньшей мере, один из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> является атомом азота, который, по меньшей мере, монозамещен R<sub>13</sub>, где R<sub>13</sub> выбран из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; арила, незамещенного или замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, циано;

R<sub>6</sub> - определенный выше заместитель, по меньшей мере, на одном атоме углерода в кольце;

R<sub>7</sub> - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

p - целое число 1 или 2, и

его таутомерные формы, стереоизомеры, оптические изомеры, фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты.

2. Соединение по п.1 формулы Ic, в которой

R<sub>1</sub> - фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, нитро, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, трифторметила, гидроксила, циано или гетероцикла, представляющего собой насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов в кольце,

из которых 1, 2 или 3 представлены одинаковыми или различными гетероатомами, выбранными из азота и серы, причем гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_2$  - водород;  $C_1$ - $C_6$ -алкил; фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 одинаковыми или различными заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_4$ -алкила или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;

$R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  каждый независимо выбран из водорода,  $OR_{11}$ ;

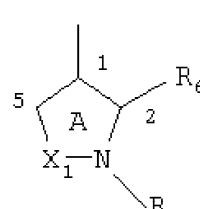
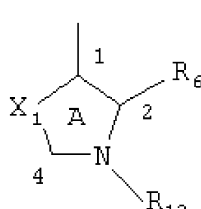
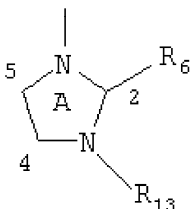
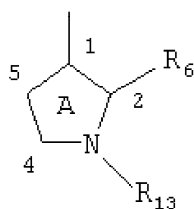
Z - атом кислорода;

A - насыщенное или ненасыщенное 5-членное кольцо, представленное одной из общих структур от (i) до (v), как заявлено в п.1, в которых  $X_1$  и  $X_2$  каждый независимо выбран из атома углерода и атома азота при условии, что в структурах (i), (iii) и (iv), по меньшей мере, один из  $X_1$  и  $X_2$  является азотом, который, по меньшей мере, монозамещен  $R_{13}$ , где  $R_{13}$  выбран из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и фенила, который незамещен или замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, а  $R_7$  - водород;

$R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_4$ -алкила;

$R_{11}$  - водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -алканоил или  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил.

3. Соединение по п.1 или 2 общей формулы Ic, в которой A - 5-членное, насыщенное или ненасыщенное кольцо, представленное одной из общих структур (i)-(iv):



(i)

(ii)

(iii)

(iv)

в которых  $X_1$  означает атом углерода или азота, а  $R_6$  и  $R_{13}$  определены выше.

4. Соединение по п.1 общей формулы Ic, в котором  $R_1$  означает фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, нитро,  $NR_9R_{10}$ , трифторметила, гидроксила, циано, карбокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксила; или гетероцикл, представляющий собой насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, содержащее 6 атомов в кольце, из которых 1, 2 или 3 представлены идентичными или различными гетероатомами, выбранными из азота и серы, причем этот гетероцикл незамещен или замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R_2$  и  $R_4$  представлены водородом и

$R_3$  и  $R_5$  каждый независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксила и  $C_1$ - $C_4$ -алкилкарбонилокси.

5. Соединение по п.1 общей формулы Ic, в котором  $R_1$  означает фенил или пиридинил, замещенный 1, 2 или 3 идентичными или различными заместителями, выбранными из галогена и нитрогруппы,  $R_2$  и  $R_4$  представлены водородом;  $R_3$  и  $R_5$  представлены гидроксильной группой, A - насыщенное 5-членное кольцо, представленное одной из общих структур (i)-(v), в которых  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  и  $R_{13}$  определены выше.

6. Соединение по п.5, в котором  $X_1$  - углерод,  $X_2$  - азот,  $R_6$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкиленгидроксил,  $R_{13}$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил.

7. Соединение по п.1 общей формулы Ic, которое представляет собой:

(+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

(+)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

- (+)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 5 (-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-2-(2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 10 (+)-транс-2-(4-бромфенил)-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он;
- 15 (+)-транс-2-(4-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-2-(3-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-7-метоксихромен-4-он;
- 20 (+)-транс-2-(3-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-йодфенил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- 25 (+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-йодфенил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-2-(2-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(2-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 30 (+)-транс-2-(3-фторфенил)-5,7-диметокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-2-(3-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 35 (+)-транс-2-(2,6-дифторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(2,6-дифторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- 40 (+/-)-транс-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- (+)-транс-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- 45 (+)-транс-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- (+/-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
- 50 (+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-



- трифторметилфенил)-хромен-4-он;  
 (-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;  
 (-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-трифторметилфенил)-хромен-4-он;  
 5 (+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-фенилхромен-4-он;  
 (+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-фенилхромен-4-он;  
 10 (+)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-тиофен-2-илхромен-4-он;  
 (+)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-тиофен-2-илхромен-4-он;  
 (+)-транс-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил;  
 15 (+)-транс-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-3-метилбензонитрил;  
 (+/-)-транс-2-[2-бром-5-метоксифенил]-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 20 (+/-)-транс-2-[2-бром-5-метоксифенил]-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 (+)-транс-2-[2-бром-5-метоксифенил]-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)]-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 (+)-транс-2-(2-бром-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 25 (+/-)-транс-2-(2-бром-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 (+)-транс-2-(2-бром-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 30 (+/-)-транс-2-[(3,5-бис-трифторметил)-фенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 (+/-)-транс-2-[(3,5-бис-трифторметил)-фенил]-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-хромен-4-он;  
 (+)-транс-2-(2-хлор-5-метилфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 35 (+)-транс-2-(2-хлор-5-метилфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 (+)-транс-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 40 (+/-)-транс-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-дигидроксихромен-4-он;  
 (+/-)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 (+/-)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 45 (+/-)-транс-2-[2-бром-5-нитрофенил]-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-5,7-диметоксихромен-4-он;  
 (+)-транс-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;  
 50 (+/-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(4-нитрофенил)-хромен-4-он;  
 (+/-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(4-нитрофенил)-хромен-4-он;

- (+)-транс-2-(4-аминофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-2-(2-метоксифенил)-хромен-4-он;
- 5 (+/-)-транс-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-гидроксифенил)-хромен-4-он;
- (+)-транс-3-хлор-4-[8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- (+)-транс-3-хлор-4-[5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-димерокси-4-оксо-4Н-хромен-2-ил]-бензонитрил;
- 10 (+)-транс-2-(4-бром-2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+)-транс-2-(4-бром-2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 15 (+/-)-транс-2-(2-хлордиметиламинофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлорметиламинофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- 20 (+/-)-транс-2-(2-хлор-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил]-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- 25 (+/-)-транс-2-(2-хлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлор-5-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- 30 (+/-)-транс-2-(2-хлор-5-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-8-(2-азидометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- 35 (+/-)-транс-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-8-(2-аминометил-1-метилпирролидин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-3-[[2-(2-хлорфенил)-5,7-димерокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]-ацетонитрил;
- 40 (+/-)-транс-3-[[2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]-ацетонитрил;
- (+/-)-транс-3-[[2-(2-хлорфенил)-5,7-димерокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-илметиловый эфир уксусной кислоты];
- 45 (+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-[2-гидроксиметил-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-3-ил]-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[2-гидроксиметил-1-(4-фенил)пирролидин-3-ил]-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-3-[[2-(2-хлорфенил)-5,7-димерокси-4-оксо-4Н-хромен-8-ил]-1-пропилпирролидин-2-илметиловый эфир уксусной кислоты];
- 50 (+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-ил)-5,7-димерокси-хромен-4-он;
- (+/-)-транс-2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-пропилпирролидин-3-



(+)-транс-2-(2-бром-4-нитрофенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

(+)-транс-2-(2-бром-4-нитрофенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

5 (+)-транс-2-(4-амино-2-бромфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

(+)-транс-2-(4-амино-2-бромфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

10 (+)-транс-2-(2-бром-4-метоксифенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он;

(+)-транс-2-(2-бром-4-метоксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

(+)-транс-2-(2-бром-4-гидроксифенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он;

15 (+)-транс-8-(2-ацетоксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-4Н-хромен-7-иловый эфир уксусной кислоты;

(+)-транс-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-5,7-диметоксихромен-4-он и

20 (+)-транс-2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-5,7-дигидрокси-8-(2-гидроксиметил-1-метилпирролидин-3-ил)-хромен-4-он.

8. Применение соединений по любому из пп.1-7 общей формулы Ic или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления медикамента, предназначенного для ингибирования циклин-зависимых киназ.

9. Применение соединений по любому из пп.1-7 общей формулы Ic или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики пролиферативных заболеваний.

10. Применение соединений по любому из пп.1-7 общей формулы Ic или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики рака.

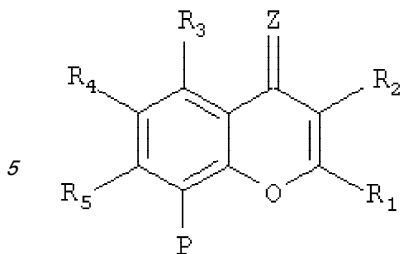
30 11. Фармацевтическая композиция, применяемая в качестве ингибитора циклин-зависимой киназы, включающая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения общей формулы Ic согласно любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

35 12. Фармацевтическая композиция, применяемая в качестве ингибитора циклин-зависимой киназы, включающая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения общей формулы Ic согласно любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли, а также, по меньшей мере, еще одно фармацевтически активное соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

40 13. Применение соединений общей формулы Ic согласно любому из пп.1-7 или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с чрезмерной пролиферацией клеток, причем медикамент применяется либо поочередно, либо одновременно с, по меньшей мере, еще одним фармацевтически активным соединением.

45 14. Способ получения соединения общей формулы Ic согласно любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемых солей, включающий:

(а) проведение реакции между бензопираноном формулы II



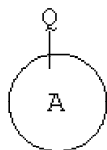
10

II

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  принимают значения, определенные в любом из пп.1-6, а  $P$  - функциональная группа,

и соединением по формуле III

15



20

III

где  $A$  замещено  $R_6$  и  $R_7$ , причем  $A$ ,  $R_6$  и  $R_7$  принимают значения, определенные в пп.1-6, за исключением того, что  $A$  не является 5-членным кольцом указанной выше общей структуры (ii) или (v), а  $Q$  представляет собой функциональную группу, связанную с насыщенным или ненасыщенным атомом углерода в кольце  $A$ , причем:

25

i) если  $Q$  образует связь с ненасыщенным атомом углерода, то реакция проводится в присутствии металлического катализатора, органического или неорганического основания и органического или неорганического растворителя, при этом образуется связь  $C-C$  между соответствующими атомами углерода, с которыми связаны  $P$  и  $Q$ , после чего следует обработка восстановителем для восстановления двойной связи между положениями 1 и 2 или 1 и 5 в 5-членном кольце  $A$  с образованием соединения формулы Ic,

30

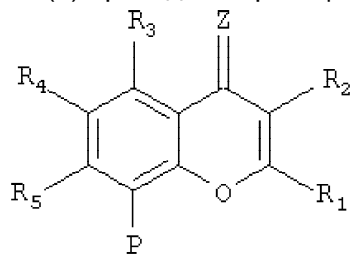
ii) если  $Q$  образует связь с насыщенным атомом углерода, то реакция проводится в присутствии соответствующего лиганда или катализатора и отщепляемой группы, при этом образуется связь  $C-C$  между соответствующими атомами углерода, с которыми связаны  $P$  и  $Q$ , с образованием соединения формулы Ic,

35

и, при необходимости, превращение образовавшегося соединения в фармацевтически приемлемую соль; либо

(b) проведение реакции между бензопираноном формулы II

40



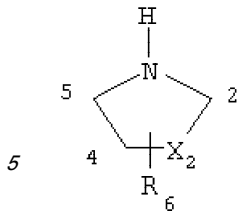
45

II

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  принимают значения, определенные в пп.1-6, а  $P$  - функциональная группа,

50

и соединением формулы IIIA

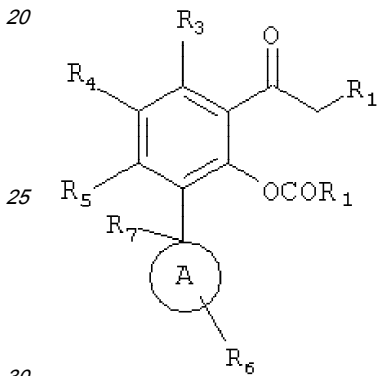


10 IIIA

10 где  $X_2$  и  $R_6$  принимают значения, определенные в пп.1-6,  
 в присутствии металлического катализатора, органического или неорганического  
 основания и органического или неорганического растворителя с образованием связи N-C  
 между углеродом соединения формулы II, к которому присоединена группа P, и азотом  
 соединения формулы IIIA и, при необходимости, превращения образовавшегося  
 15 соединения формулы Ic в фармацевтически приемлемую соль.

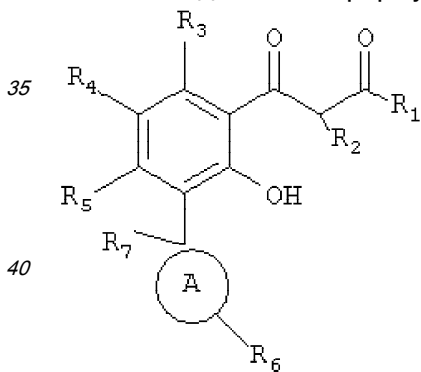
15 15. Способ получения соединения общей формулы Ic согласно любому из пп.1-7 или его  
 фармацевтически приемлемых солей, где Z - атом кислорода,  $R_7$  - водород,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  
 $R_5$ ,  $R_6$  и A определены выше, включающий

проведение реакции между соединением формулы XA



XA

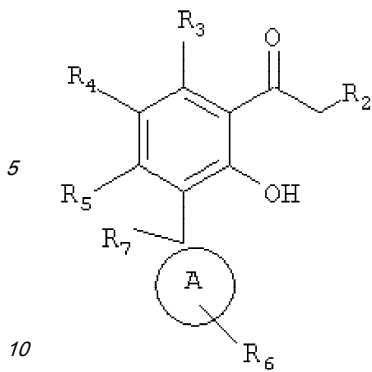
или соединением формулы XIIA



45 XIIIA

45 где в обоих случаях  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и A определены выше,  
 с органическим или неорганическим основанием с последующим добавлением в  
 реакцию смесь кислоты, способной осуществить циклизацию, после чего добавляют  
 органическое или неорганическое основание и, при необходимости, превращают  
 50 образовавшееся соединение формулы Ic в фармацевтически приемлемую соль.

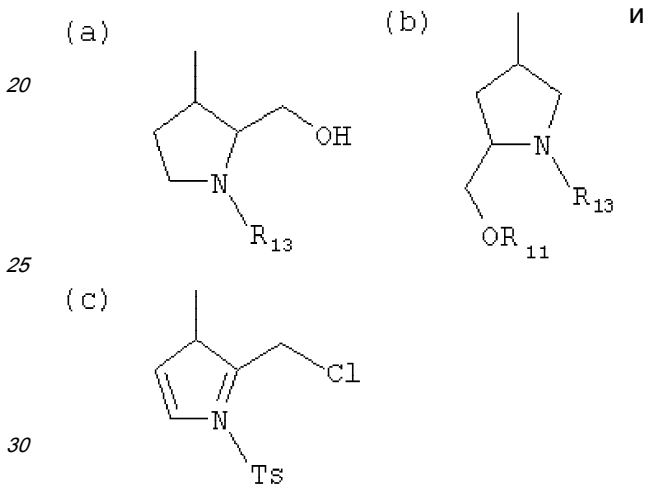
16. Способ по п.15, в котором соединение формулы XIIA получают при реакции  
 соединения формулы XIA



XIA

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и A определены выше,  
с эфиром карбоновой кислоты, галогенангидридом или активированным эфиром в  
15 присутствии органического или неорганического основания в органическом или  
неорганическом растворителе.

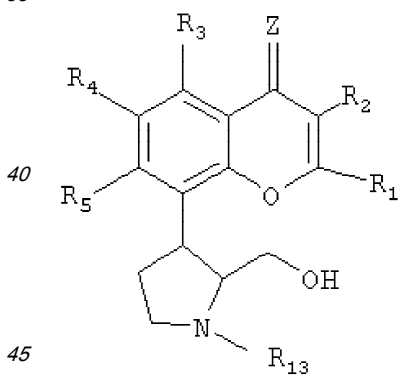
17. Способ по п.15 или 16, в котором A выбрано из a, b, c и d:



где  $R_{11}$  и  $R_{13}$  определены выше.

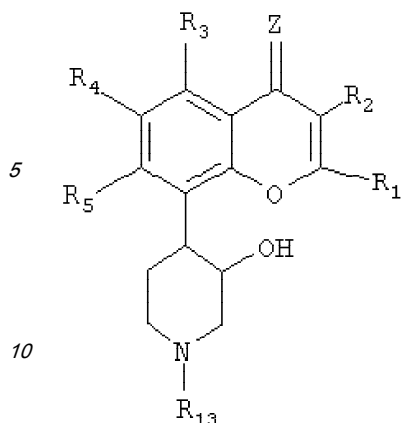
18. Способ по п.19, в котором  $R_{11}$  - водород и/или  $R_{13}$  - метил.

19. Способ получения соединения формулы XIII A или его фармацевтически приемлемых  
35 солей:



XIII A

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{13}$  и Z определены в пп.1-6,  
включающий проведение реакции между соединением формулы VII A  
50



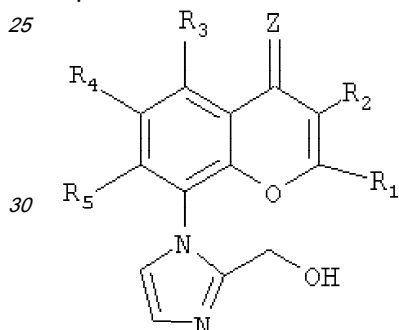
15 VIIA

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{13}$  и  $Z$  определены в пп.1-6,

с реагентом, способным осуществить замещение группы  $-OH$  на пиперидиновом кольце отщепляемой группой, в присутствии органического или неорганического основания с последующим добавлением подходящего органического основания в присутствии

20 подходящего органического растворителя для осуществления замыкания пиперидинового кольца и, при необходимости, превращения образовавшегося соединения формулы XIIIА в фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ получения соединения формулы XXXVII или его фармацевтически приемлемых солей:

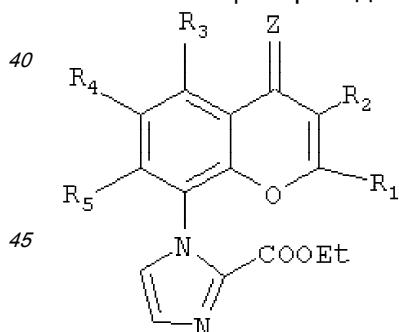


35

XXXVII

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Z$  определены в пп.1-6,

включающий проведение реакции между соединением формулы XXXVI



50

XXXVI

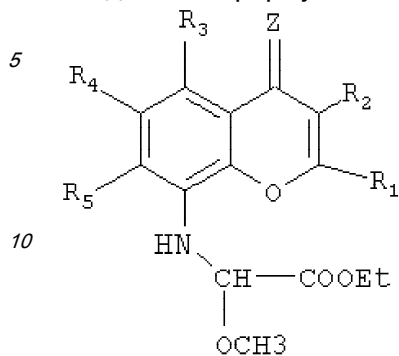
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{13}$  и  $Z$  определены в пп.1-6,

и восстановителем, способным к восстановлению сложноэфирной группы  $-C(O)OEt$  на имидазолильном кольце в группу  $-CH_2OH$ , и, при необходимости, превращение



образовавшегося соединения формулы XXXVII в фармацевтически приемлемую соль.

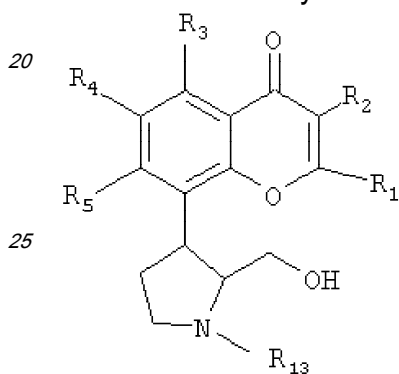
21. Способ по п.20, в котором соединение формулы XXXVI получают в реакции соединения формулы XXXV



XXXV

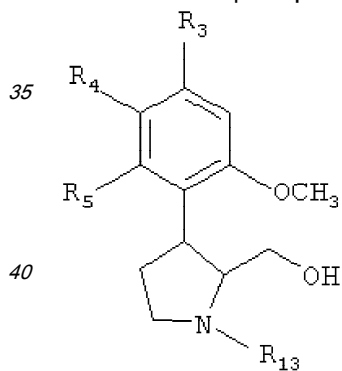
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и Z определены в пп.1-6,  
с изоцианидом в присутствии неорганического основания в органическом растворителе.

22. Способ получения соединения формулы XIII



XIII

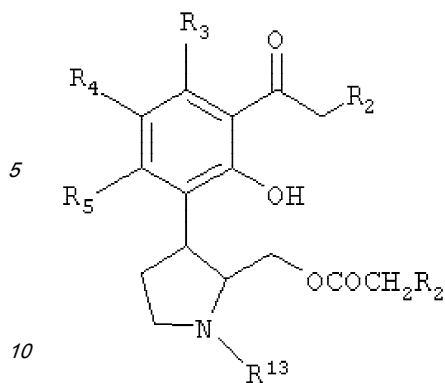
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>13</sub> определены в пп.1-6,  
включая проведение реакции между рацемическим соединением формулы VIII



VIII

где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>13</sub> определены в пп.1-6,  
и хиральным вспомогательным реагентом в присутствии растворителя с образованием диастереомерной соли соединения формулы VIII, кристаллизацию требуемой соли диастереомера и последующую обработку основанием для получения требуемого энантиомера соединения формулы VIII, обработку соединения формулы VIII ацилирующим реагентом или активированной формой кислоты в присутствии катализатора типа кислоты Льюиса с получением ацилированного соединения формулы IX

50



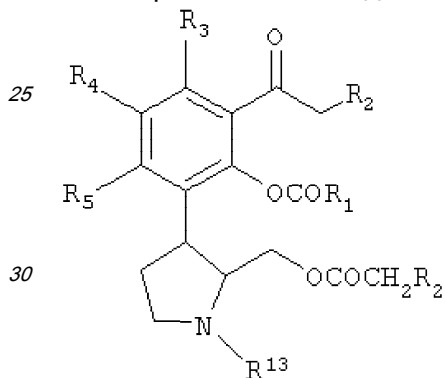
IX

где  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_{13}$  определены в пп.1-6,  
 обработку соединения формулы IX

15 (а) хлорангидридом типа  $R_1\text{COCl}$ , ангидридом типа  $(R_1\text{CO})_2\text{O}$  или эфиром  
 типа  $R_1\text{COOCH}_3$ , где  $R_1$  определен выше, либо

(b) кислотой типа  $R_1\text{COOH}$ , где  $R_1$  определен выше, и оксихлоридом фосфора в  
 присутствии поглотителя кислоты с получением хлорангидрида *in situ* в нейтральных  
 условиях, либо

20 (с)  $R_1\text{COOH}$ , где  $R_1$  определен выше,  
 вместе с полифосфорной кислотой,  
 с образованием соединения формулы X



X

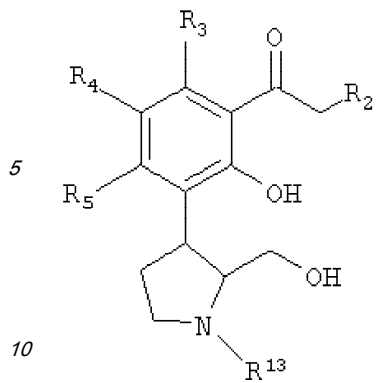
35 где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_{13}$  определены в пп.1-6,

обработку соединения формулы X основанием, после чего обрабатывают сильной  
 кислотой, способной осуществить циклизацию, а затем слабым основанием с  
 образованием требуемого соединения формулы XIII, и необязательно превращают данное  
 соединение в фармацевтически приемлемую соль;

40 в качестве альтернативы соединение приведенной формулы IX подвергают гидролизу  
 эфирных связей при обработке основанием в водном этаноле или метаноле с  
 образованием соединения формулы XI

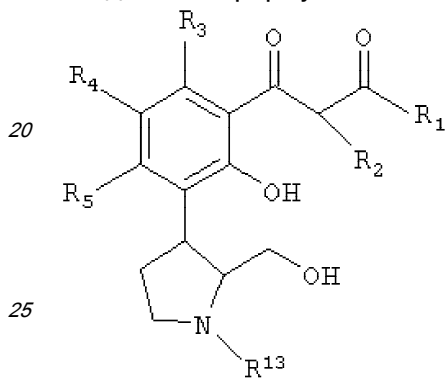
45

50



XI

где  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_{13}$  определены в пп.1-6,  
 15 соединение формулы XI обрабатывают эфиром карбоновой кислоты, хлорангидридом  
 или активированным эфиром в присутствии основания в растворителе с образованием  
 соединения формулы XII



XII

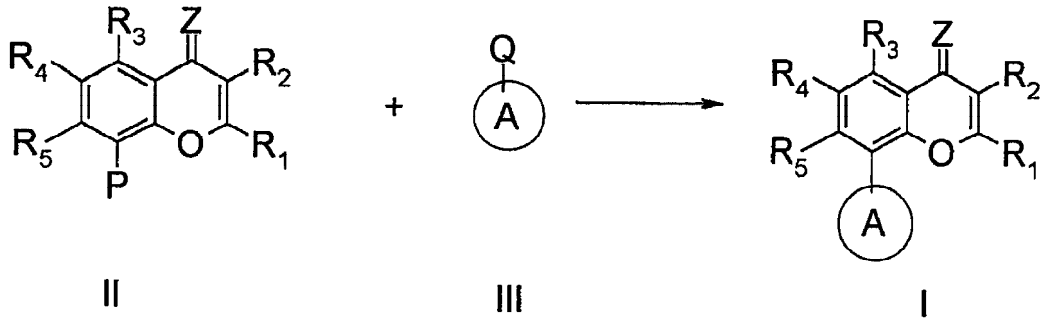
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_{13}$  определены в пп.1-6,  
 30 и соединение формулы XII обрабатывают сильной кислотой, способной осуществить  
 циклизацию, а затем слабым основанием с образованием требуемого соединения формулы  
 XIII, и необязательно превращают данное соединение в фармацевтически приемлемую  
 соль.

35

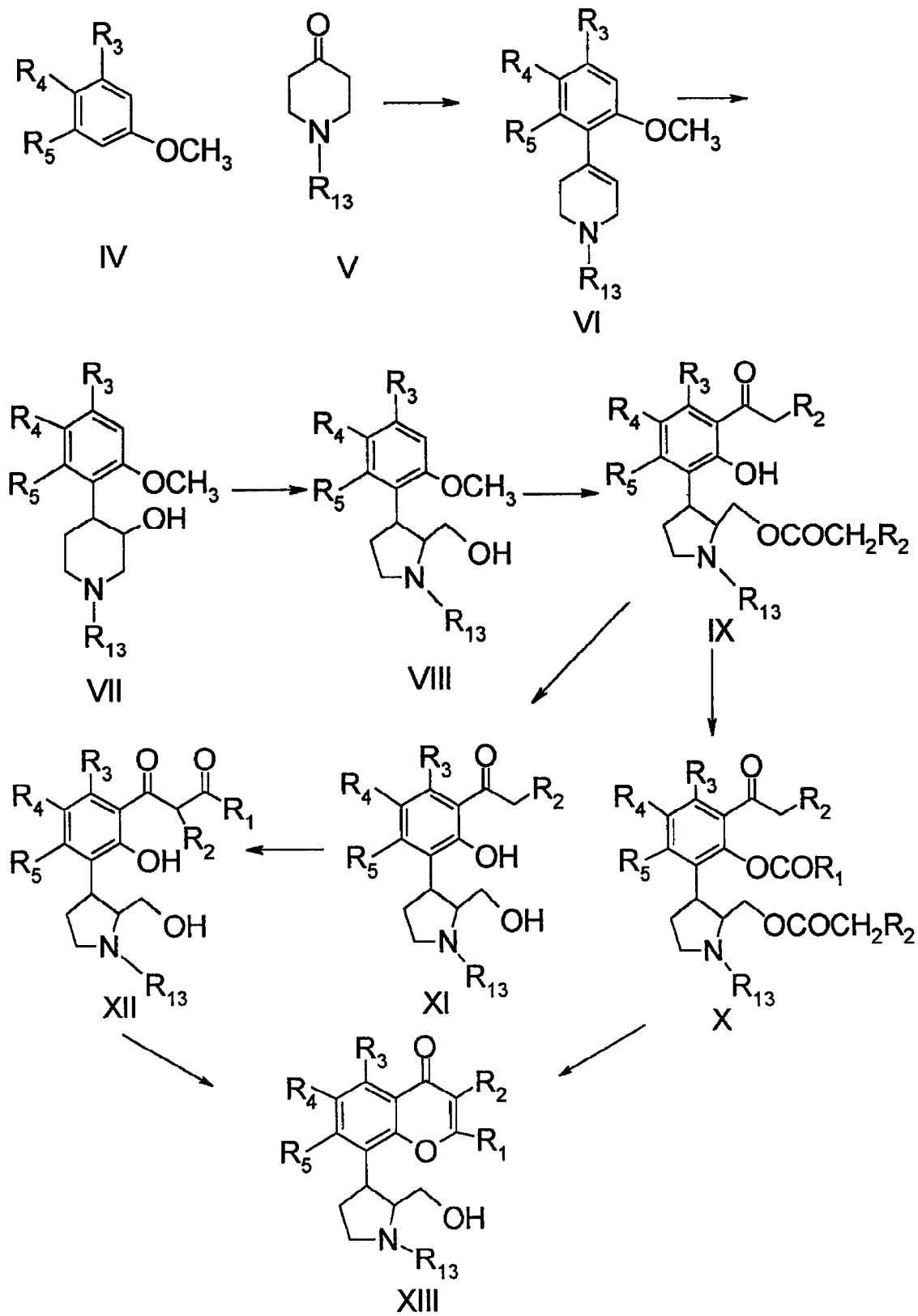
40

45

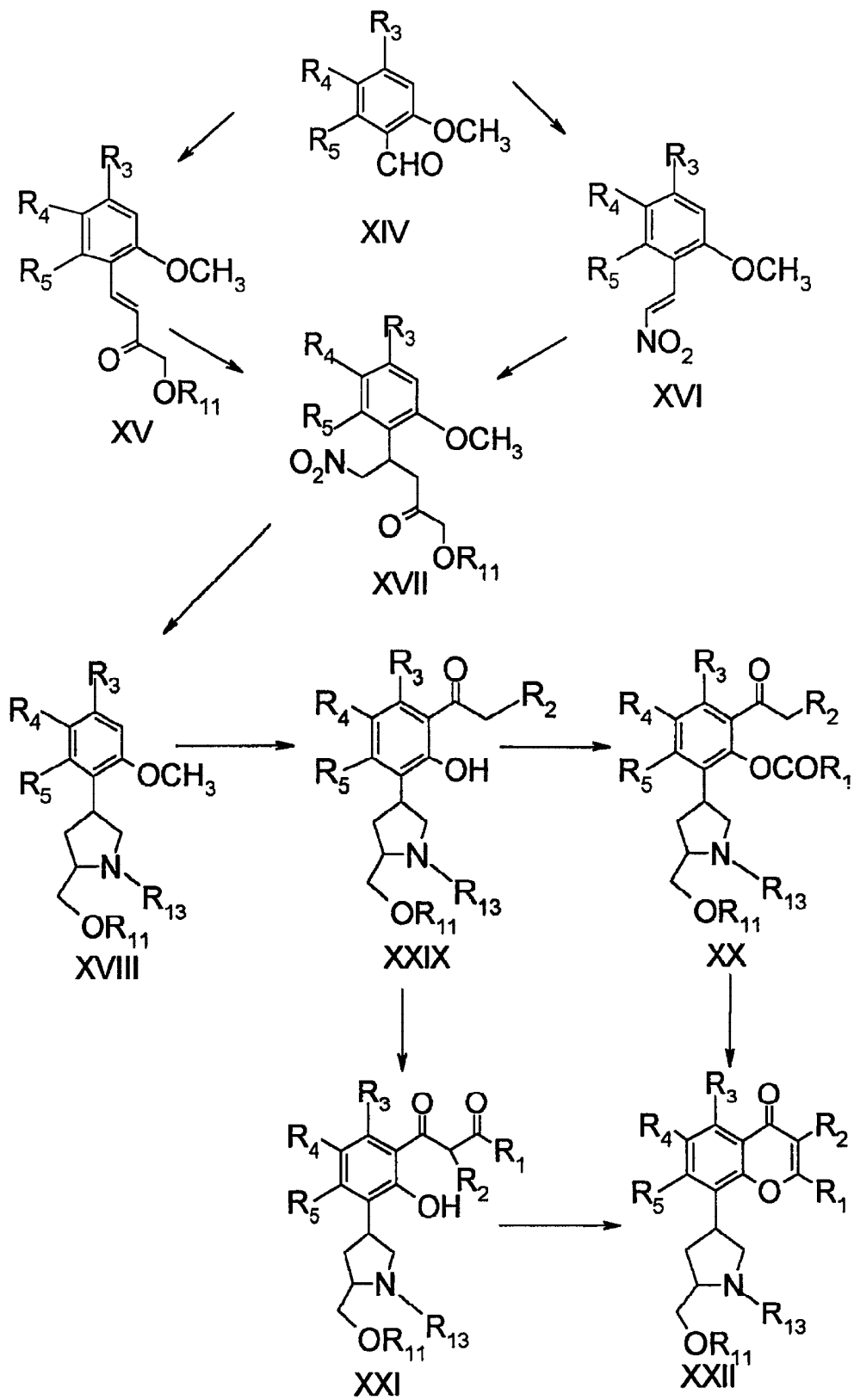
50



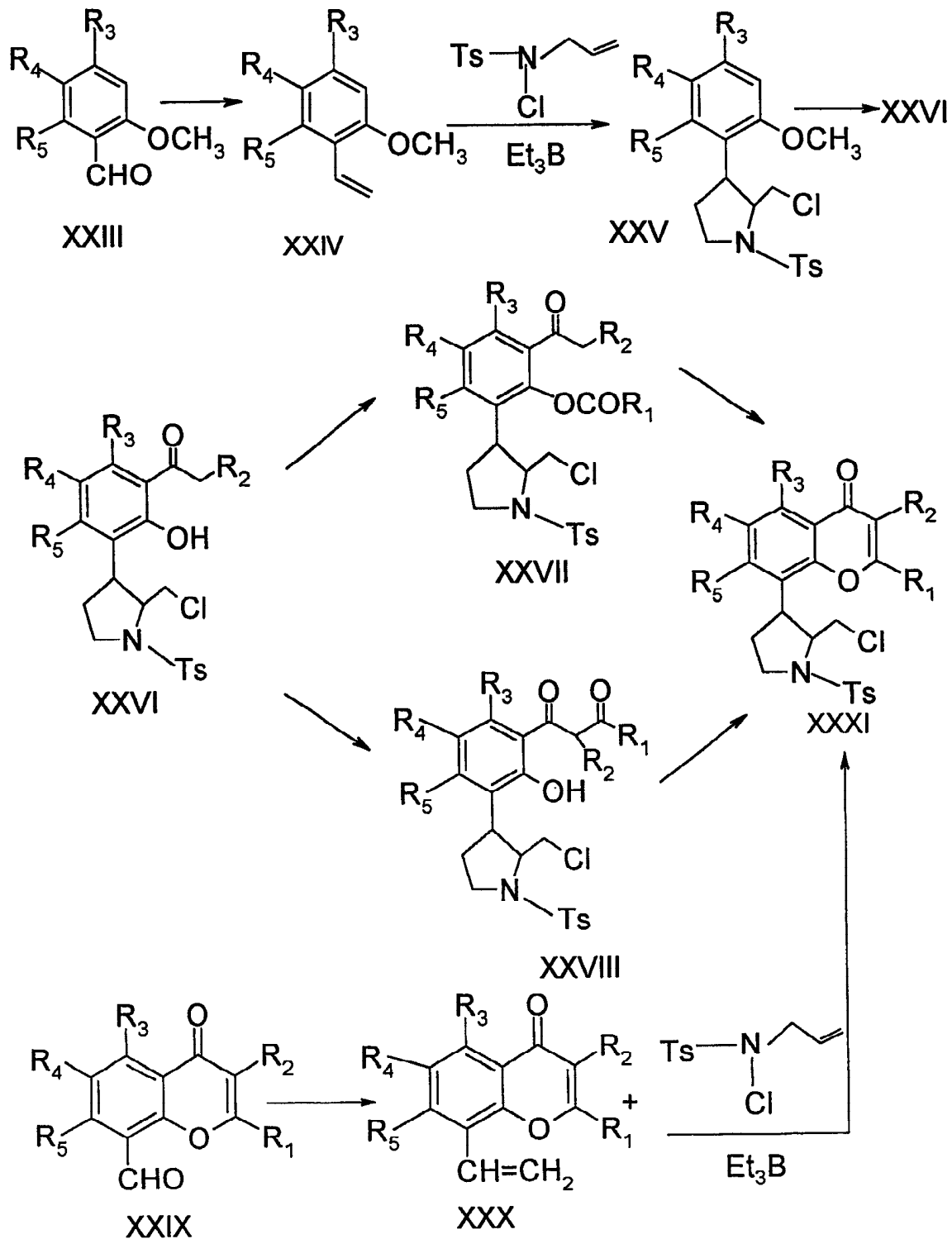
Фиг. 1



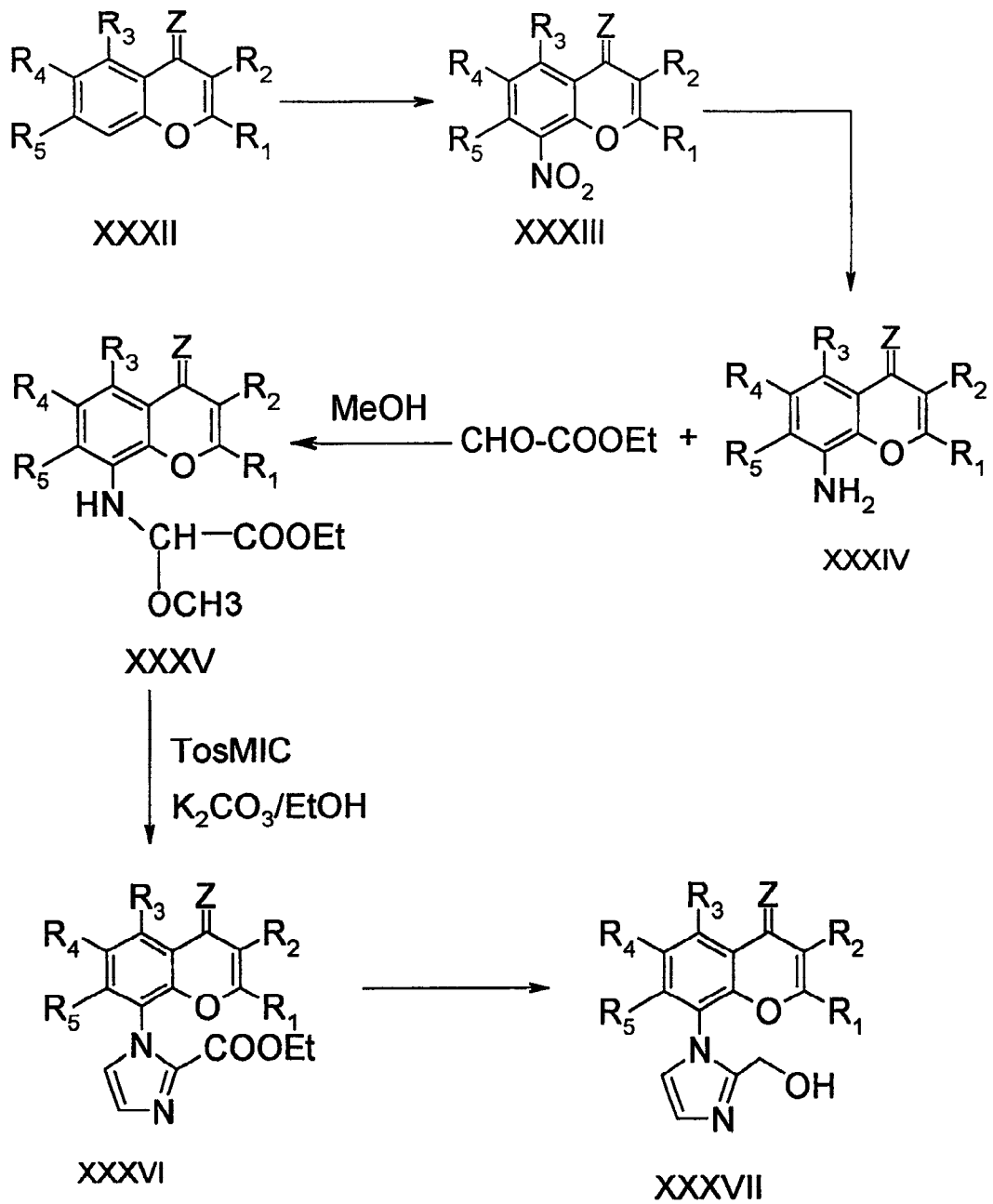
Фиг. 2



Фиг. 3

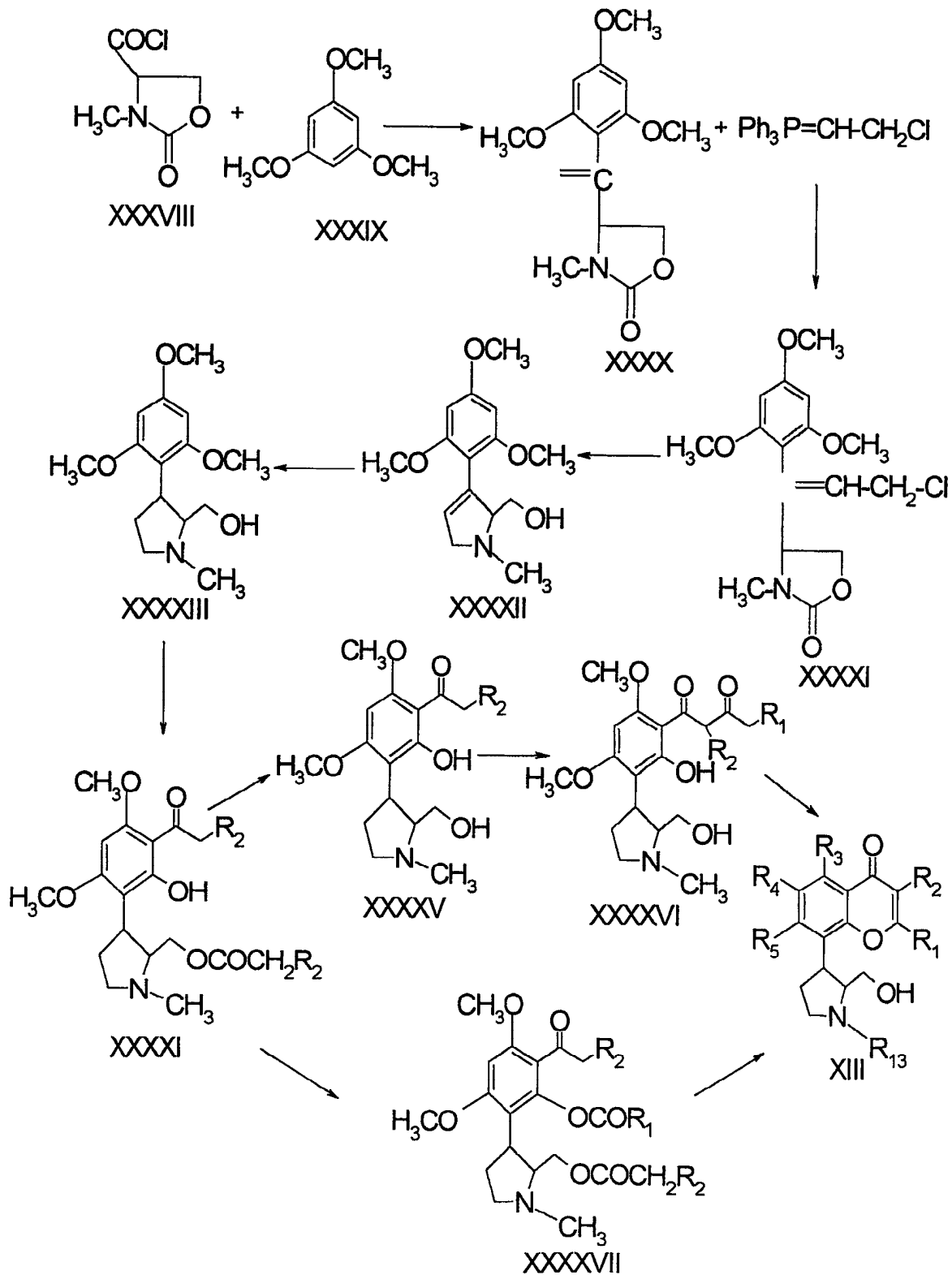


Фиг. 4



Фиг. 5





Фиг. 6