

## Синтез 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиновый фрагмент и исследование их антикоагулянтной активности на примере ингибирования факторов свертываемости крови Ха и XIa

Андрей Ю. Потапов<sup>1\*</sup>, Борис В. Папонов<sup>2</sup>, Надежда А. Подошлева<sup>3</sup>, Михаил А. Пантелеев<sup>3</sup>, Михаил А. Потапов<sup>1</sup>, Ирина В. Леденева<sup>1</sup>, Надежда В. Столповская<sup>1</sup>, Хидмет С. Шихалиев<sup>1</sup>

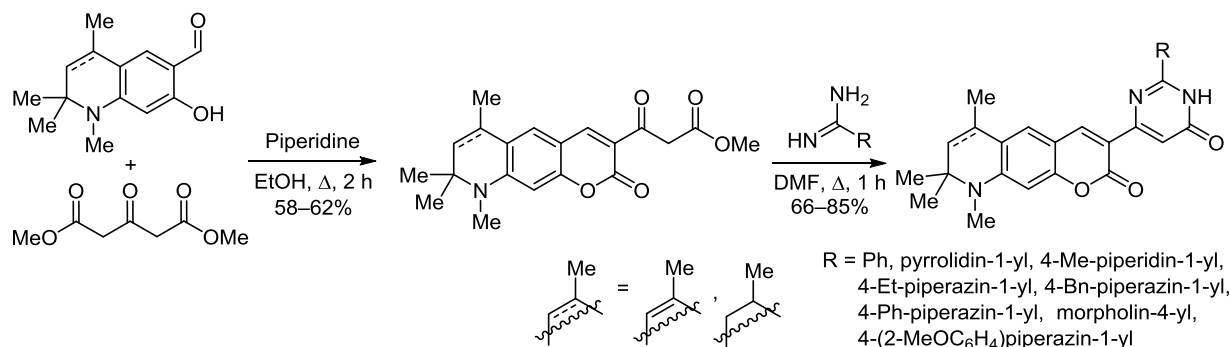
<sup>1</sup> Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: pistones@mail.ru

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, Белгород 308015, Россия; e-mail: rapopov@bsu.edu.ru

<sup>3</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ул. Средняя Калитниковская, 30, Москва 109029, Россия

Поступило 12.12.2020

Принято 18.01.2021



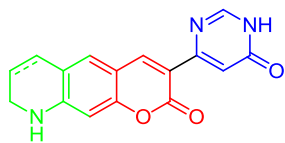
Взаимодействием 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметилгидрохинолин-6-карбальдегидов с метил-3-оксопентандиоатом синтезированы 3-оксо-3-(6,8,8,9-тетраметил-2-оксо-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноаты различной степени гидрированности пиридинового цикла, конденсацией которых с карбоксимидами получен ряд новых 6,8,8,9-тетраметил-3-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов. Найдено, что некоторые соединения этого класса проявляют относительно высокую ингибирующую активность по отношению к факторам свертываемости крови Ха и XIa.

**Ключевые слова:** карбоксимид, метил-2-оксо-(2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноат, 3-(6-оксо-1,6-дигидро-4-пиримидинил)-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-он, 3-оксопентандиоат, пирано[3,2-*g*]хинолин, пиримидин, молекулярная гибридизация, фактор Ха, фактор XIa.

Одной из стратегий современного рационального поиска новых биологически активных соединений является молекулярная гибридизация, основанная на создании структур объединяющих в себе несколько фармакофорных фрагментов.<sup>1–8</sup> Использование в качестве таких фрагментов привилегированных подструктур, входящих в состав уже известных лекарственных препаратов, можно рассматривать как ключевую концепцию этой методологии, используемой для разработки и синтеза новых физиологически активных веществ.<sup>9,10</sup> Как известно, пиримидиновый цикл, являющийся составной частью пиримидиновых оснований,

тиамина и оротовой кислоты, занимает ведущее положение в ряду фармацевтических препаратов, которые в том числе обладают противовирусным,<sup>11</sup> противоопухолевым,<sup>12–14</sup> кардиопротекторным,<sup>15</sup> антигипертензивным<sup>16</sup> и наконец антитромбоцитарным<sup>17,18</sup> действием.

Основным направлением в создании эффективных пероральных антикоагулянтов является поиск ингибиторов фактора Ха (фактора сериновой протеазы), объединяющего внешний и внутренний пути свертывания крови.<sup>19–24</sup> В настоящее время, некоторые из этих препаратов внедрены в клиническую практику.<sup>25–27</sup> В свою очередь, разработанные ингибиторы фактора

Рисунок 1. Гибридная структура 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолина.

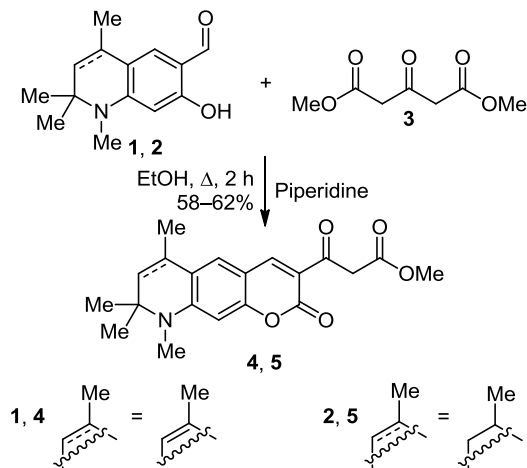
свертываемости крови XIa проходят лабораторные и клинические испытания.<sup>28–34</sup> В ряду соединений, проявляющих высокую ингибирующую активность по отношению к факторам Ха и XIa, обнаружены производные дигидрохинолонов<sup>27,35</sup> и тетрагидрохинолинов.<sup>29,30,36–38</sup>

Кроме того, среди ингибиторов этого рода выявлены некоторые производные кумарина.<sup>34,36,39</sup> Однако, из-за наличия недостатков связанных с риском неконтролируемых кровотечений, а так же сходных участков связывания фактора сериновой протеазы и тромбина,<sup>40,41</sup> поиск новых селективных ингибиторов Ха и XIa является актуальной задачей.

Поэтому в рамках поиска новых ингибиторов фактора Ха и XIa на основе принципов молекулярной гибридизации перспективным представляется построение пиримидинзамещенного 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолинового цикла, сочетающего в себе кумариновый и гидрохинолиновый фрагменты (рис. 1).

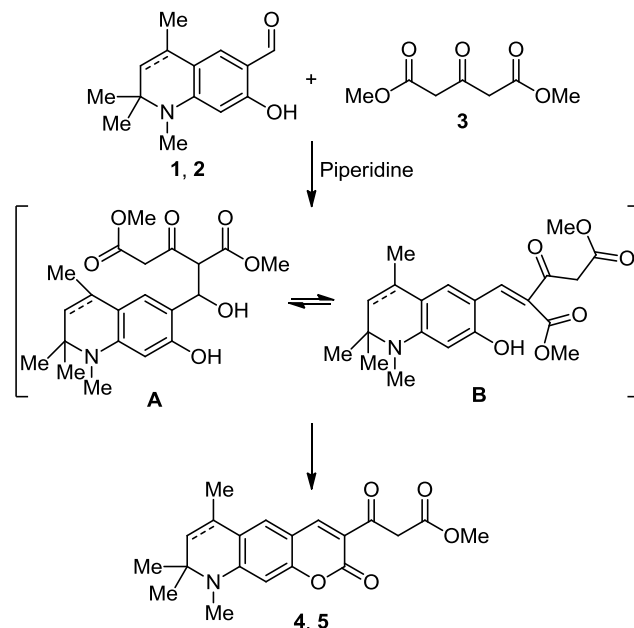
Авторами работы<sup>42</sup> показано, что при конденсации производного салицилового альдегида с диметил-3-оксопентандиоатом (диметил-1,3-ацетондикарбоксилатом) в реакцию вступают две сложноэфирные и метиленовые группы и образуется дикумаринилкетон. В более поздних исследованиях<sup>43–50</sup> показано, что эта реакция применима для получения 3-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3-оксопропаноатов. Изучая конденсацию 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметилгидрохинолин-6-карбальдегидов **1, 2** с диметил-3-оксопентандиоатом (**3**) нами найдено, что при применении трехкратного избытка соединения **3** с достаточно хорошими выходами образуются перспективные в синтетическом плане метил-3-оксо-3-(6,8,8,9-тетраметил-2-оксо-8,9-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноат (**4**) и метил-3-оксо-3-(6,8,8,9-тетраметил-2-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноат (**5**) с выходами 58 и 62% соответственно (схема 1).

Схема 1



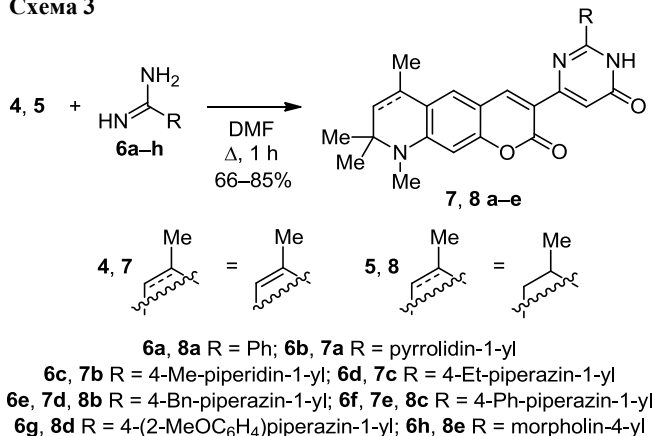
Предполагаемый путь описанного выше взаимодействия (схема 2) включает образование аддукта Кнёвенагеля **A**, дегидратирующегося в арилиденное производное **B**, которое далее внутримолекулярно циклизуется в конечные продукты **4, 5** (схема 2).

Схема 2



Известно, что соединения, содержащие β-кетозфирную группу, являются важными строительными блоками для синтеза пиримидинов.<sup>51–56</sup> Кроме того, для ряда 3-оксо-3-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)пропаноатов изучено трехкомпонентное взаимодействие с альдегидами и мочевиной, приводящее к построению тетрагидропиримидинового цикла в положении 3 2-оксо-2*H*-хроменовой системы.<sup>50</sup> В подтверждение этого нами установлено, что взаимодействие (2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноатов **4, 5** с разнообразными карбоксимидами приводит к ряду новых потенциально биологически активных 6,8,8,9-тетраметил-3-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов **7** и **8 а–е** (схема 3). Выходы 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов **7** и **8 а–е** составили 66–85%.

Схема 3



Все синтезированные соединения представляют собой желтые кристаллы, структура которых доказана спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрией высокого разрешения.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4** и **7a–e**, записанных в ДМСО- $d_6$ , проявляются синглеты интегральной интенсивностью в 6 протонов, принадлежащие протонам двух эквивалентных метильных групп в положении 8 дигидропиридинового фрагмента 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла, с химическими сдвигами 1.36 м. д. (для соединения **4**) и 1.34–1.35 м. д. (для соединений **7a–e**). Синглет 3 протонов метильной группы в положении 6 дигидропиридинового фрагмента трицикла проявляется при 1.92 м. д. (для соединения **4**) и в диапазоне 1.94–1.98 м. д. (для соединений **7a–e**). Синглет 3 протонов группы  $\text{NCH}_3$  в положении 9 дигидропиридинового фрагмента трицикла проявляется с химическим сдвигом 2.92 м. д. (для соединения **4**) и в диапазоне 2.87–2.89 м. д. (для соединений **7a–e**). Синглет одного протона в положении 7 наблюдается при 5.50 м. д. (для соединения **4**) и в диапазоне 5.45–5.48 м. д. (для соединений **7a–e**). Синглет одного протона в положении 10 трицикла проявляется в диапазоне 6.37–6.40 м. д. (для соединений **4** и **7a–e**). Таким образом, электронный характер пиримидинового заместителя в положении 3 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла мало влияет на химические сдвиги всех перечисленных выше протонов. Аналогичная картина наблюдается для сигнала протона в положении 5 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла. Так, в спектре соединения **4** его синглет проявляется с химическим сдвигом 7.42 м. д., а химические сдвиги сигналов этого протона в спектрах соединений **7a–e** проявляются в области 7.38–7.42 м. д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4** также наблюдаются два синглета с химическими сдвигами 3.60 и 3.94 м. д. Интегральная интенсивность этих сигналов составляет 3 и 2 протона соответственно. Эти синглеты представляют собой сигналы протонов карбоксиметильной и метиленовой групп фрагмента  $\beta$ -кетозфира в положении 3 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-она **4**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7a–e** общими также являются сигналы протонов пиримидин-6-онового фрагментов молекул – два синглета интегральной интенсивностью в один протон каждый, проявляющиеся в интервалах 6.70–6.86 и 10.85–11.24 м. д. Первые соответствуют сигналам протонов группы  $\text{CH}$ , а вторые – сигналам группы  $\text{NH}$  пиримидин-6-онового фрагментов молекул **7a–e**.

Также в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7a–e** присутствуют сигналы протонов заместителей в положении 2 пиримидин-6-онового фрагмента этих молекул. Они соответствуют сигналам протонов циклических вторичных алифатических аминов, входящих в состав этих заместителей. Для соединений **7d,e** также характерными являются сигналы ароматических протонов фенильного и бензильного фрагментов соответственно.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **4** и **7a–e**, записанных в ДМСО- $d_6$ , проявляются сигналы  $sp^3$ -гибридизо-

ванных атомов углерода 6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла в области 12.4–66.4 м. д. Сигналы  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода заместителей в положении 2 пиримидин-6-онового фрагмента молекул **7a–e** и  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода фрагмента  $\beta$ -кетозфира в положении 3 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла соединения **4** также проявляются в этой области. Сигналы  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода 6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла, пиримидин-6-онового фрагмента молекул **7a–e**, а также фенильного и бензильного фрагментов соединений **7d,e** проявляются в области 95.6–189.8 м. д. Сигналы  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода групп  $\text{C}=\text{O}$  пиранонового фрагмента трицикла в случае соединений **4** и **7a–e** и пиримидинового цикла в случае соединений **7a–e** проявляются в области характерной для кумариновых и пиримидиновых карбониллов. Сигналы  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода групп  $\text{C}=\text{O}$  сложноэфирной и кетогруппы фрагмента  $\beta$ -кетозфира в положении 3 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла в спектре соединения **4** проявляются с химическими сдвигами 168.6 и 189.5 м. д. соответственно.

Общий вид спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5** и **8a–e**, записанных в ДМСО- $d_6$ , во многом сходен с соответствующими спектрами описанных выше соединений **4** и **7a–e**. Однако замена дигидропиридинового фрагмента 6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла на тетрагидропиридиновый несколько усложняет картину спектров соединений **5** и **8a–e** в области сигналов алифатических протонов. Так, протоны метильных групп в положении 8 тетрагидропиридинового фрагмента трицикла утрачивают эквивалентность и их сигналы проявляются в виде двух синглетов интегральной интенсивностью в 3 протона каждый с химическими сдвигами 1.24–1.25 и 1.30 м. д. соответственно. Протоны метильных групп в положении 6 трицикла в спектрах соединений **8a–e** претерпевают расщепление в результате взаимодействия с протонами, связанными с атомом углерода в положении 6, и проявляются в виде дублетов, лежащих в области 1.32–1.35 м. д., интегральной интенсивностью в 3 протона с КССВ 6.4–6.5 Гц. В спектре соединения **5** эти сигналы сдвинуты в область сильных полей и перекрываются с сигналом протонов одной из метильных групп в положении 8 трицикла. Два протона в положении 7 образуют с протоном в положении 6 трехспиновую АМХ-систему, где X протон дополнительно взаимодействует с протонами метильной группы в положении 6 трицикла. Эта система проявляется в виде триплетов интегральной интенсивностью в один протон с КССВ 12.7–13.2 Гц и химическим сдвигом 1.41 м. д. (1.40 м. д. в случае соединения **4**) для протона А, дублетов дублетов интегральной интенсивностью в один протон с КССВ 12.7–13.2 Гц и химическим сдвигом 1.86–1.87 м. д. для протона М. Сигнал протона Х (протон в положении 6 трицикла) проявляется в виде слабо расщепленного септета интегральной интенсивностью в один протон с невозможностью корректного определения КССВ с химическим сдвигом

2.78–2.79 м. д. для соединений **8a–e** (2.76 м. д. для соединения **4**).

Сигналы протонов в положениях 4, 5 и 10 6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онового трицикла в спектрах соединений **5** и **8a–e** соответствуют аналогичным сигналам в спектрах соединений **4** и **7a–e**. В спектрах соединений, содержащих одинаковые заместители, разница в химических сдвигах этих сигналов не превышает 0.1 м. д. Такая же картина наблюдается и для сигналов протонов пиримидин-6-онового фрагмента и сигналов протонов заместителей в положении 2 пиримидин-6-онового цикла в спектрах молекул **7** и **8**. Сигналы протонов карбоксиметильной и метиленовой групп фрагмента β-кетозифера в положении 3 6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онового трицикла идентичны для спектров соединений **4** и **5**.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5** и **8a–e**, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, в области сигналов *sp*<sup>3</sup>-гибризованных атомов углерода наблюдается возникновение трех новых сигналов. Появление двух из них обусловлено заменой дигидропиридинового фрагмента 6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онового трицикла на тетрагидропиридиновый. Эти сигналы могут соответствовать атомам углерода в положениях 6 и 7 тетрагидропиридинового фрагмента трицикла. Третий сигнал (26.6–26.8 м. д.) принадлежит атому углерода одной из метильных групп в положении 8 трицикла. Соответственно с этим исчезают два сигнала *sp*<sup>2</sup>-гибризованных атомов углерода при 120 и 130 м. д., соответствующие атомам углерода в положениях 6 и 7 тетрагидропиридинового фрагмента трицикла, в спектрах соединений **4** и **7a–e**. В остальных спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5** и **8a–f** сходны с соответствующими спектрами соединений **4** и **7a–e**.

Для синтезированных соединений **7b** и **8a–e** осуществлен первичный скрининг *in vitro* на базе лаборатории Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН с целью выявления соединений-лидеров и определения их ингибирующей активности в отношении факторов Ха и XIa. В качестве образца сравнения использован внедренный в клиническую практику препарат ривароксабан, селективно ингибирующий фактор Ха и почти не влияющий на фактор XIa. Установлено, что наибольшим ингибирующим действием по отношению к фактору XIa обладает соединение **8c**, проявляя при этом умеренное ингибирующее действие в отношении фактора Ха. 8,9-Дигидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-он (**7b**) оказывает равное ингибирующее действие на факторы Ха и XIa (табл. 1).

**Таблица 1.** Активность факторов Ха и XIa в присутствии полученных соединений **7b**, **8a–e** по отношению к активности в их отсутствие, %

Соединение	Фактор Ха	Фактор XIa
<b>7b</b>	0.08	0.07
<b>8a</b>	0.58	0.15
<b>8b</b>	0.69	0.15
<b>8c</b>	0.38	0.04
<b>8d</b>	0.87	0.86
<b>8e</b>	0.76	0.99
Ривароксабан	0.06	0.92

На основании полученных данных предполагается дальнейшее исследование возможности использования методологии молекулярной гибридизации для поиска высокоэффективных и селективных ингибиторов факторов свертываемости крови в ряду производных гидрохинолинов.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Agilent MR 400+ (400 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Хромато-масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Agilent Technologies 1260 Infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор высокого разрешения), ионизация двойным электрораспылением. Запись и регистрация сигналов в положительной полярности; небулайзер ( $\text{N}_2$ ) 20 пси, газ-осушитель ( $\text{N}_2$ ) 6 мл/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс 50–2000 Да. Напряжение обнаружения в капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм). Градиентное элюирование: MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % HCOOH), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation / Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций, индивидуальностью реагентов и полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюенты:  $\text{CHCl}_3$ , MeOH и их смеси в различных соотношениях, проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода.

7-Гидрокси-1,2,2,4-тетраметилгидрохинолин-6-карбальдегиды **1**, **2** получены по описанному ранее методикам,<sup>57,58</sup> исходные карбоксимидамиды **6a–h** приобретены в компании Alinda Chemical Ltd., диметил-3-оксопентадиоат – в компании Acros Organics.

**Синтез (2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноатов **4**, **5**** (общая методика). Смесь 0.05 моль соответствующего 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-карбальдегида **1** или **2**, 21.1 г (0.15 моль) диметил-3-оксопентадиоата (**3**), 1 мл пиперидина и 40 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении реакционной смеси осадок фильтруют и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

**Метил-3-оксо-3-(6,8,8,9-тетраметил-2-оксо-8,9-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноат (**4**)**. Выход 10.31 г (58%), желтые кристаллы, т. пл. 130–132°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д.: 1.36 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.92 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.92 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.60 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 3.94 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 5.50 (1H, с, 7-CH); 6.39 (1H, с, H-10); 7.42 (1H, с, H-5); 8.50 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д.: 18.6; 29.2; 32.5; 48.5; 52.1; 58.8; 95.6; 108.2; 113.8; 120.4; 125.2; 125.5; 130.7; 148.6; 151.8; 159.2; 160.4; 168.6; 189.5. Найдено, *m/z*: 356.1490 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 356.1494.

**Метил-3-оксо-3-(6,8,8,9-тетраметил-2-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-ил)пропаноат (**5**)**. Выход 11.08 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 123–

125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.25 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (6H, д, 6,8-CH<sub>3</sub>); 1.40 (1H, т,  $J = 13.2$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.87 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 2.9$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.71–2.79 (1H, м, 6-CH); 2.93 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.60 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 3.94 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.43 (1H, с, Н-10); 7.53 (1H, с, Н-5); 8.53 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.3; 25.5; 26.6; 28.9; 32.9; 45.1; 48.5; 52.1; 56.6; 96.2; 108.0; 113.7; 127.3; 127.4; 148.7; 153.0; 157.8; 160.7; 169.9; 189.6. Найдено,  $m/z$ : 358.1651 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 356.1650.

**Синтез 6,8,8,9-тетраметил-3-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онов 7, 8a–e** (общая методика). Смесь 2 ммоль (2H-пирано[3,2-g]хинолин-3-ил)пропаноата **4** или **5** с 2 ммоль соответствующего карбоксимидамида **6a–h** в 5 мл ДМФА кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок фильтруют и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[6-оксо-2-(пирролидин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (7a)**. Выход 0.60 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.34 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.91 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пирролидин); 1.96 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.88 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.52 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пирролидин); 5.46 (1H, с, 7-CH); 6.38 (1H, с, Н-10); 6.70 (1H, с, СН пиримидин); 7.38 (1H, с, Н-5); 8.81 (1H, с, Н-4); 10.85 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 18.8; 25.2; 29.0; 32.0; 47.0; 54.0; 58.1; 95.6; 108.5; 112.2; 114.8; 120.0; 121.3; 121.9; 123.3; 123.9; 126.0; 130.5; 136.0; 139.1; 144.7; 150.0; 157.3. Найдено,  $m/z$ : 419.2079 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 419.2079.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (7b)**. Выход 0.69 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 289–291°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.92 (3H, д,  $J = 6.2$ , CH<sub>3</sub> пиперидин); 1.05–1.13 (2H, м, CH<sub>2</sub> пиперидин); 1.35 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.58–1.69 (3H, м, CH<sub>2</sub> пиперидин); 1.97 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.84–2.91 (5H, м, CH<sub>2</sub> пиперидин, NCH<sub>3</sub>); 4.49 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперидин); 5.46 (1H, с, 7-CH); 6.39 (1H, с, Н-10); 6.75 (1H, с, СН пиримидин); 7.42 (1H, с, Н-5); 8.77 (1H, с, Н-4); 11.00 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.4; 24.1; 25.5; 26.7; 29.0; 32.7; 44.2; 45.3; 56.2; 66.4; 96.5; 107.5; 117.3; 121.4; 126.5; 126.9; 148.7; 149.1; 152.2; 155.9; 157.2; 159.2; 159.8; 167.9; 189.8. Найдено,  $m/z$ : 447.2390 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 447.2392.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[6-оксо-2-(4-этилпиперазин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (7c)**. Выход 0.62 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 285–287°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, т,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.35 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.97 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.58 (2H, к,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2.42 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 2.88 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.69 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 5.46 (1H, с, 7-CH); 6.38 (1H, с, Н-10); 6.81 (1H, с, СН пиримидин); 7.41 (1H, с, Н-5); 8.79 (1H, с, Н-4); 11.10 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.4; 18.6; 29.0; 32.1; 44.5; 52.0; 52.5; 58.1; 95.6; 108.5; 110.5; 114.5; 120.0; 124.1; 125.9; 130.5; 144.6; 149.1; 150.1;

155.8; 157.1; 160.0; 161.3. Найдено,  $m/z$ : 462.2501 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 462.2501.

**3-[2-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (7d)**. Выход 0.69 г (66%), желтые кристаллы, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.34 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.94 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.43 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 2.87 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.51 (2H, с, CH<sub>2</sub> бензил); 3.70 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 5.45 (1H, с, 7-CH); 6.37 (1H, с, Н-10); 6.82 (1H, с, СН пиримидин); 7.26–7.35 (5H, м, Н Ph); 7.39 (1H, с, Н-5); 8.79 (1H, с, Н-4); 11.12 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 18.8; 29.0; 32.0; 44.6; 52.7; 58.1; 62.3; 95.6; 108.5; 114.5; 117.0; 120.0; 122.5; 124.0; 125.9; 127.5; 128.7; 129.4; 130.4; 138.3; 143.6; 144.7; 150.1; 157.1; 155.9; 156.0; 156.1; 159.2; 160.0. Найдено,  $m/z$ : 524.2655 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 524.2658.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[6-оксо-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-8,9-дигидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (7e)**. Выход 0.85 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (6H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.22 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 3.86 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 5.48 (1H, с, 7-CH); 6.40 (1H, с, Н-10); 6.78–6.86 (2H, м, СН пиримидин, Н-4 Ph); 6.98 (2H, д,  $J = 7.1$ , Н-2,6 Ph); 7.23 (2H, т,  $J = 7.1$ , Н-3,5 Ph); 7.39 (1H, с, Н-5); 8.85 (1H, с, Н-4); 11.24 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 18.9; 29.0; 32.1; 39.6; 44.5; 48.6; 58.2; 95.6; 108.5; 114.3; 116.3; 119.7; 120.0; 124.0; 125.9; 129.5; 130.5; 138.9; 142.1; 145.2; 150.1; 155.0; 156.9; 157.2; 157.3; 158.2; 160.0. Найдено,  $m/z$ : 510.2500 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 510.2501.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-(6-оксо-2-фенил-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (8a)**. Выход 0.68 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.25 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.35 (3H, д,  $J = 6.4$ , 6-CH<sub>3</sub>); 1.41 (1H, т,  $J = 13.2$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.87 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.76–2.84 (1H, м, 6-CH); 2.90 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 6.44 (1H, с, Н-10); 7.37 (1H, с, Н-5); 7.53–7.61 (4H, м, СН пиримидин, Н-3–5 Ph); 8.28 (2H, д,  $J = 6.8$ , Н-2,6 Ph); 9.07 (1H, с, Н-4); 12.61 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.5; 25.6; 26.8; 29.0; 32.6; 45.5; 56.0; 96.1; 108.3; 113.3; 126.2; 126.9; 128.4; 129.1; 129.2; 132.2; 145.5; 148.9; 151.5; 155.9; 159.3; 160.3; 166.8. Найдено,  $m/z$ : 428.1968 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 428.1970.

**3-[2-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-6,8,8,9-тетраметил-6,7,8,9-тетрагидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (8b)**. Выход 0.88 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.32 (3H, д,  $J = 6.5$ , 6-CH<sub>3</sub>); 1.41 (1H, т,  $J = 13.0$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.86 (1H, д, д,  $J = 13.0$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.44 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 2.73–2.79 (1H, м, 6-CH); 2.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.52 (2H, с, CH<sub>2</sub> бензил); 3.70 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 6.42 (1H, с, Н-10); 6.82 (1H, с, СН пиримидин); 7.23–7.28 (1H, м, Н-4 Ph); 7.31–7.34 (4H, м, Н-2,3,5,6 Ph); 7.46 (1H, с, Н-5); 8.81 (1H, с, Н-4); 11.07 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.6; 25.5; 26.8; 29.0; 32.5; 44.6; 45.6; 52.7; 55.9; 62.4; 96.1; 108.2; 114.2;

125.9; 126.7; 127.5; 128.7; 129.4; 138.4; 144.8; 151.2; 155.8; 157.8; 158.3; 159.7; 160.2. Найдено,  $m/z$ : 526.2812  $[M+H]^+$ .  $C_{31}H_{36}N_5O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 526.2814.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[6-оксо-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (8с).** Выход 0.87 г (85%), желтые кристаллы, т. пл.  $>300^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.35 (3H, д,  $J = 6.4$ , 6-CH<sub>3</sub>); 1.41 (1H, т,  $J = 13.1$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.87 (1H, д,  $J = 13.1$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.74–2.81 (1H, м, 6-CH); 2.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.22 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 3.86 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 6.43 (1H, с, H-10); 6.80 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ph); 6.86 (1H, с, CH пиримидин); 6.97 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 Ph); 7.23 (2H, т,  $J = 8.0$ , H-3,5 Ph); 7.50 (1H, с, H-5); 8.86 (1H, с, H-4); 11.23 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.6; 25.6; 26.8; 29.0; 32.5; 45.6; 48.6; 55.7; 64.7; 96.2; 103.8; 108.1; 114.2; 116.3; 119.7; 125.9; 126.8; 129.4; 151.2; 151.3; 155.7; 158.1; 160.3; 166.4; 190.9. Найдено,  $m/z$ : 512.2654  $[M+H]^+$ .  $C_{30}H_{34}N_5O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 512.2658.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-{2-[4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (8d).** Выход 0.88 г (81%), желтые кристаллы, т. пл.  $>300^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.34 (3H, д,  $J = 6.4$ , 6-CH<sub>3</sub>); 1.41 (1H, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.87 (1H, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.74–2.81 (1H, м, 6-CH); 2.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.03 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub> пиперазин); 6.42 (1H, с, H-10); 6.84–7.00 (5H, м, H Ar, CH пиримидин); 7.52 (1H, с, H-5); 8.87 (1H, с, H-4); 11.17 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.5; 25.5; 26.8; 29.0; 32.5; 44.8; 45.6; 50.4; 55.8; 55.9; 96.1; 108.2; 112.3; 114.2; 118.6; 121.3; 123.6; 125.9; 126.7; 141.3; 114.8; 137.9; 144.9; 151.2; 152.4; 155.8; 156.0; 159.3; 160.3. Найдено,  $m/z$ : 542.2760  $[M+H]^+$ .  $C_{31}H_{36}N_5O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 542.2764.

**6,8,8,9-Тетраметил-3-[2-(морфолин-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-он (8е).** Выход 0.70 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 292–294 $^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 1.34 (3H, д,  $J = 6.5$ , 6-CH<sub>3</sub>); 1.41 (1H, т,  $J = 13.1$ , 7-CH<sub>2</sub>); 1.87 (1H, д,  $J = 13.1$ ,  $J = 2.6$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.73–2.81 (1H, м, 6-CH); 2.89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.67 (8H, уш. с, CH<sub>2</sub> морфолин); 6.42 (1H, с, H-10); 6.85 (1H, с, CH пиримидин); 7.49 (1H, с, H-5); 8.83 (1H, с, H-4); 11.13 (1H, с, NH пиримидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.5; 25.5; 26.8; 29.0; 32.5; 45.0; 45.6; 55.9; 66.3; 96.1; 108.2; 110.0; 125.9; 126.8; 144.8; 150.1; 151.2; 156.0; 156.1; 158.8; 160.2. Найдено,  $m/z$ : 437.2185  $[M+H]^+$ .  $C_{24}H_{29}N_4O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 437.2185.

**Исследование ингибирующей активности соединений 7b, 8a–e в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa.** Для исследования ингибирования факторов Ха и XIa соединениями 7b, 8a–e измеряют кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому их этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых соединений. В случае фактора Ха используют специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA, 2HCl,

Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company), а для фактора XIa – субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-ArgpNA-HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company).

В лунки 96-луночного планшета вносят буфер, содержащий 140 мМ NaCl, 20 мМ HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH 8.0, добавляют фактор Ха (конечная концентрация – 2.5 нМ) или XIa (конечная концентрация 0.8 нМ), субстрат S2765 (конечная концентрация – 200 мкМ) или S2366 (конечная концентрация – 200 мкМ) соответственно, а также соединения в концентрации 30 мкМ, ДМСО не более 2%. С помощью микропланшетного фотометра THERMOmax Microplate Reader (Molecular Devices Corporation) измеряют кинетику образования *p*-нитроанилина (pNA) по поглощению конечным раствором света с длиной волны 405 нм. Начальная скорость расщепления субстрата определяется по начальному наклону кривой образования pNA. Рассчитывают отношение скорости расщепления субстрата ферментом в присутствии соединения к скорости расщепления в отсутствие соединения. Результаты обрабатывают с помощью программ GraphPad Prism<sup>59</sup> (GraphPad) и OriginPro 8<sup>60</sup> (OriginLab Corporation).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-10097).*

### Список литературы

- Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Manssour Fraga, C. A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
- Gao, F.; Ye, L.; Wang, Y.; Kong, F.; Zhao, Sh.; Xiao, J.; Huang, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111678.
- Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69.
- Kartsev, V.; Shikhaliev, Kh. S.; Geronikaki, A.; Medvedeva, S. M.; Lednyova, I. V.; Krysin, M. Yu.; Petrou, A.; Ciric, A.; Glamoclija, J.; Sokovic, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *175*, 201.
- Gao, J.; Zhang, Z.; Zhang, B.; Mao, Q.; Dai, X.; Zou, Q.; Lei, Y.; Feng, Y.; Wang, S. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103564.
- Novichikhina, N.; Ilin, I.; Tashchilova, A.; Sulimov, A.; Kutov, D.; Lednyova, I.; Krysin, M.; Shikhaliev, Kh.; Gantseva, A.; Gantseva, E.; Podoplelova, N.; Sulimov, V. *Molecules* **2020**, *25*, 1889.
- Djemoui, A.; Naouri, A.; Ouahrani, M. R.; Djemoui, D.; Lahcene, S.; Lahrech, M. B.; Boukenna, L.; Albuquerque, H. M. T.; Saher, L.; Rocha, D. H. A.; Monteiro, F. L.; Helguero, L. A.; Bachari, K.; Talhi, O.; Silva, A. M. S. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1204*, 127487.
- Novichikhina, N. P.; Shestakov, A. S.; Potapov, A. Yu.; Kosheleva, E. A.; Shatalov, G. V.; Verezhnikov, V. N.; Vandyshev, D. Yu.; Ledeneva, I. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2020**, *69*, 787. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2020**, 787.]
- Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.
- DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2004**, *7*, 473.
- Coen, N.; Duraffour, S.; Topalis, D.; Snoeck, R.; Andrei G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 7312.

12. Ai, J.; Tiu, R. V. *Ther. Adv. Hematol.* **2014**, 5, 107.
13. Heaney, M. L. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **2014**, 12, 502.
14. Wei, J.; Freytag, M.; Schober, Y.; Nockher, W. A.; Mautner, V. F.; Friedrich, R. E.; Manley, P. W.; Kluwe, L.; Kurtz, A. *PLoS One* **2014**, 9, 1077.
15. Yitzhaki, S.; Shainberg, A.; Cheporko, Y.; Vidne, B. A.; Sagie, A.; Jacobson, K. A.; Hochhauser, E. *Biochem Pharmacol.* **2006**, 72, 949.
16. Самотруева, М. А.; Цибизова, А. А.; Ясенявская, А. Л.; Эзеров, А. А.; Тюренков, И. Н. *Астраханский медицинский журнал* **2015**, 10(1), 12.
17. Eisert, W.G. *Adv. Cardiol.* **2012**, 47, 78.
18. Барышникова, Г. А. *Проблемы женского здоровья* **2007**, 2(1), 88.
19. Anselm, L.; Banner, D. W.; Benz, J.; Zbinden, K. G.; Himber, J.; Hilpert, H.; Huber, W.; Kuhn, B.; Mary, J. L.; Otteneder, M. B.; Panday, N.; Ricklin, F.; Stahl, M.; Thomi, S.; Naap, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5313.
20. Zbinden, K. G.; Anselm, L.; Banner, D. W.; Benz, J.; Blasco, F.; Décoret, J.; Himber, J.; Kuhn, B.; Panday, N.; Ricklin, F.; Risch, Ph.; Schlatter, D.; Stahl, M.; Thomi, S.; Unger, R.; Naap, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2787.
21. Pinto, D. J. P.; Smallheer, J. M.; Cheney, D. L.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6243.
22. Trstenjak, U.; Ilaš, J.; Kikelj, D. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 197.
23. Вавилова, Т. В. *Кардиология* **2019**, 59(11S), 28.]
24. Подоплелова, Н. А.; Сулимов, В. Б.; Тащилова, А. С.; Ильин, И. С.; Пантелеев, М. А.; Леденева, И. В.; Шихалиев, Х. С. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* **2020**, 19(1), 139.
25. Abdulsattar, Y.; Bhambri, R.; Nogid, A. *Pharm. Ther.* **2009**, 34, 238.
26. Frost, C.; Wang, J.; Nepal, S.; Schuster, A.; Barrett, Y. C.; Mosqueda-Garcia, R.; Reeves, R. A.; LaCreta, F. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, 75, 476.
27. Furugohri, T.; Isobe, K.; Honda, Y.; Kamisato-Matsumoto, C.; Sugiyama, N.; Nagahara, T.; Morishima, Y.; Shibano, T. *J. Thromb. Haemostasis* **2008**, 6, 1542.
28. Quan, M. L.; Wong, P. C.; Wang, C.; Woerner, F.; Smallheer, J. M.; Barbera, F. A.; Bozarth, J. M.; Brown, R. L.; Harpel, M. R.; Luetzgen, J. M.; Morin, P. E.; Peterson, T.; Ramamurthy, V.; Rendina, A. R.; Rossi, K. A.; Watson, C. A.; Wei, A.; Zhang, G.; Seiffert, D.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 955.
29. Wong, P. C.; Quan, M. L.; Watson, C. A.; Crain, E. J.; Harpel, M. R.; Rendina, A. R.; Luetzgen, J. M.; Wexler, R. R.; Schumacher, W. A.; Seiffert, D. A. *J. Thromb. Thrombolysis* **2015**, 40, 416.
30. Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Smith, L. M.; Quan, M. L.; Lam, P. Y. S.; Rossi, K. A.; Apedo, A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Zheng, J. J.; Xin, B.; Toussaint, N.; Stetsko, P.; Gudmundsson, O.; Maxwell, B.; Crain, E. J.; Wong, P. C.; Lou, Z.; Harper, T. W.; Chacko, S. A.; Myers, J. E., Jr.; Sheriff, S.; Zhang, H.; Hou, X.; Mathur, A.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Luetzgen, J. M.; Ewing, W. R. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 9703.
31. Pinto, D. J. P.; Smallheer, J. M.; Corte, J. R.; Austin, E. J. D.; Wang, C.; Fang, T.; Smith II, L. M.; Rossi, K. A.; Rendina, A. R.; Bozarth, J. M.; Zhang, G.; Wei, A.; Ramamurthy, V.; Sheriff, S.; Myers, J. E., Jr.; Morin, P. E.; Luetzgen, J. M.; Seiffert, D. A.; Quan, M. L.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1635.
32. Hu, Z.; Wang, C.; Han, W.; Rossi, K. A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Sheriff, S.; Myers, J. E., Jr.; Luetzgen, J. M.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Quan, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 987.
33. Corte, J. R.; Fang, T.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Rendina, A. R.; Luetzgen, J. M.; Rossi, K. A.; Wei, A.; Ramamurthy, V.; Myers, J. E., Jr.; Sheriff, S.; Narayanan, R.; Harper, T. W.; Zheng, J. J.; Li, Y.-X.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Quan, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2257.
34. Obaidullah, A. J.; Al-Horani, R. A. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **2017**, 15, 40.
35. Fjellström, O.; Akkaya, S.; Beisel, H. G.; Eriksson, P. O.; Erixon, K.; Gustafsson, D.; Jurva, U.; Kang, D.; Karis, D.; Knecht, W.; Nerme, V.; Nilsson, I.; Olsson, T.; Redzic, A.; Roth, R.; Sandmark, J.; Tigerstrom, A.; Oster, L. *PLOS One* **2015**, 10, 1.
36. Amin, K. M.; Gawad, N. M. A.; Rahman, D. E. A.; Ashry, M. K. E. *Bioorg. Chem.* **2014**, 52, 31.
37. Santana-Romo, F.; Lagos, C. F.; Duarte, Y.; Castillo, F.; Moglie, Y.; Maestro, M. A.; Charbe, N.; Zacconi, F. C. *Molecules* **2020**, 25, 491.
38. Wissel, G.; Kudryavtsev, P.; Ghemtio, L.; Tammela, P.; Wipf, P.; Yliperttula, M.; Finel, M.; Urtti, A.; Kidron, H.; Xhaard, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3513.
39. Verespy III, S.; Y. Mehta, A.; Afosah, D.; Al-Horani, R. A.; Desai, U. R. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 24043.
40. Quan, M. L.; Pinto, D. J. P.; Smallheer, J. M.; Ewing, W. R.; Rossi, K. A.; Luetzgen, J. M.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 7425.
41. Maignan, S.; Mikol, V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, 1, 161.
42. Specht, D. P.; Martić, P. A.; Farid, S. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1203.
43. Sugino, T.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 30, 110.
44. Huang, D.; Sun, J.; Ma, L.; Zhang, C.; Zhao, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, 12, 872.
45. Babür, B.; Seferođlu, N.; Seferođlu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2149.
46. Seydimemet, M.; Ablajan, K.; Hamdulla, M.; Li, W.; Omar, A.; Obul, M. *Tetrahedron* **2016**, 72, 7599.
47. Omar, A.; Ablajan, K.; Hamdulla, M. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 976.
48. Yalçın, E.; Alkış, M.; Seferođlu, N.; Seferođlu, Z. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1155, 573.
49. Mani, K. S.; Rajamanikandan, R.; Ravikumar, G.; Pandiyan, B. V.; Kolandaivel, P.; Ilanchelian, M.; Rajendran, S. P. *ACS Omega* **2018**, 3, 17212.
50. Vitória, F.; Pereira, T. M.; Castro, R. N.; Guedes, G. P.; Graebin, C. S.; Kümmerle, A. E. *New J. Chem.* **2015**, 39, 2323.
51. Al-Saleh, B.; Abdel-Khalik, M. M.; El-Asasery, M. A.; Elnagdi, M. H. *Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 171.
52. Tsuji, T.; Takenaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 637.
53. Adams, V. D.; Anderson, R. C. *Synthesis* **1974**, 286.
54. Willenbrock, H. J.; Wamhoff, H.; Korte, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1, 103.
55. Skulnick, H. I.; Weed, S. D.; Eidson, E. E.; Renis, H. E.; Wierenga, W.; Stringfellow, D. A. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1864.
56. Lazar, J.; Bernath, G. J. *Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1885.
57. Manahelohe, G. M.; Potapov, A. Yu.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 1145. [Изв. АН, Сер. хим. **2016**, 1145.]
58. Potapov, A. Yu.; Vandyshev, D. Yu.; Refki, Y.; Ledenyova, I. V.; Ovchinnikov, O. V.; Smirnov, M. S.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 1216. [Журн. общ. химии **2020**, 90, 1026.]
59. <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>
60. <https://www.originlab.com/>