

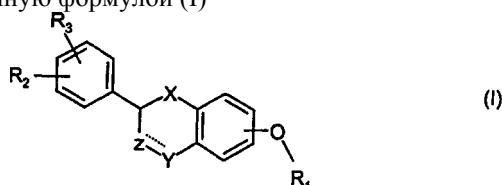
Настоящее изобретение относится к новым терапевтически активным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям и сложным эфирам. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения в качестве активных ингредиентов. Соединения изобретения являются сильнодействующими ингибиторами механизма обмена ионов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Механизм обмена ионов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ является одним из механизмов переноса ионов, регулирующих концентрацию ионов натрия и кальция в клетках. Соединения, которые избирательно ингибируют механизм обмена ионов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и вследствие этого предотвращают избыточную нагрузку Ca^{2+} в клетках, могут применяться для предотвращения механизма повреждения клеток сердечной мышцы и подобных после ишемии и реперфузии. Данные соединения применимы при лечении ишемических заболеваний сердца, ишемических церебральных заболеваний, ишемических почечных заболеваний и при защите клеток во время тромболитической терапии, пластической операции на сосудах, обходной операции коронарной артерии или трансплантации органов и аритмии.

Соединения, способные ингибировать систему обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, были представлены ранее, например, в опубликованных патентах WO 97/09306, EP 0978506, EP 1031556, JP11049752 и JP 11302235.

Было обнаружено, что соединения формулы (I), в частности, являются сильнодействующими ингибиторами механизма обмена ионов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и успешно могут использоваться при лечении аритмии.

Соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры имеют структуру, представленную формулой (I)



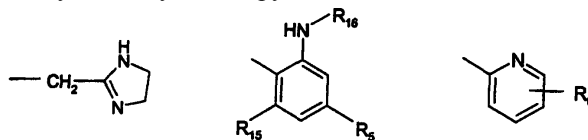
в которой X представляет собой -O-, -CH₂- или -C(O)-;

Z представляет собой -CHR₉- или валентную связь;

Y представляет собой -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- или -S(O₂)-, при условии, что в том случае, когда Z представляет собой валентную связь, Y не является C(O);

пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь в том случае, когда Z представляет собой -CR₉- и Y представляет собой -CH-, C(OR₁₀)-, или -C(NR₁₁R₁₂)-;

R₁ представляет собой одну из следующих групп:



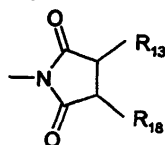
или в том случае, когда X представляет собой -O- и Z представляет -CH₂, R₁ может также быть -(CH₂)_nNR₄R₇; n равно 1-4,

R₂ и R₃ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси, -NO₂, галоген, -CF₃, -OH, -NHR₈ или -COOH,

R₄ и R₇ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил или C₁₋₇гидроксиалкил,

R₅ независимо представляет собой H, C₁₋₇алкокси, -CF₃, -NH₂ или -CN,

R₆ представляет собой -NO₂, -NR₁₄R₁₉, -CF₃ или



R₈ и R₁₆ независимо представляют собой H или C₁₋₇ацил,

R₉ представляет собой H или C₁₋₇алкил,

R₁₀ представляет собой H, C₁₋₇алкилсульфонил или C₁₋₇ацил;

R₁₁ и R₁₂ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил или C₁₋₇ацил,

R₁₃ и R₁₈ независимо представляют собой H или -OR₂₀,

R₁₄ и R₁₉ независимо представляют собой H, C₁₋₇ацил, C₁₋₇алкилсульфонил, C(S)NHR₁₇ или C(O)NHR₁₇,

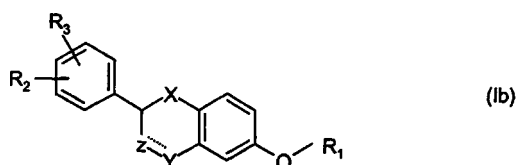
R₁₅ представляет собой H или NH₂,

R₁₇ представляет собой H или C₁₋₇алкил,

R₂₀ представляет собой H или C₁₋₇ацил,

и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В одном классе предпочтительных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров находятся соединения формулы



в которой R_1 , R_2 , R_3 , X , Y и Z являются такими, как они определены выше. В другом классе предпочтительных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров находятся соединения формулы (I), в которой X представляет собой O и Z представляет собой $-CH_2-$. В еще одном другом классе предпочтительных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров находятся соединения формулы (I), в которой X представляет собой O и Z представляет собой $-CH_2-$ и Y представляет собой $CHOH$.

В одном подклассе предпочтительных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров находятся соединения формулы (I), в которой R_1 представляет собой одну из следующих групп



В другом подклассе предпочтительных соединений находятся соединения, в которых R_6 представляет собой $-NO_2$ или $-NR_{14}R_{19}$. В группе данного подкласса R_{14} и R_{19} независимо представляют собой H , ацил или алкилсульфонил, R_{15} и R_{16} предпочтительно представляют собой H , и R_5 представляет собой H или низший алкокси.

В одном подклассе предпочтительных соединений находятся соединения, в которых R_2 и R_3 независимо представляют H или галоген. Предпочтительный галоген представляет собой фтор.

В одном классе предпочтительных соединений находятся соединения, в которых $n=2$, R_4 и R_7 предпочтительно представляют собой метил.

В настоящем изобретении предлагается также фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В настоящем изобретении предлагается также способ ингибирования механизма обмена ионов Na^+/Ca^{2+} в клетке, включающий введение субъекту, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

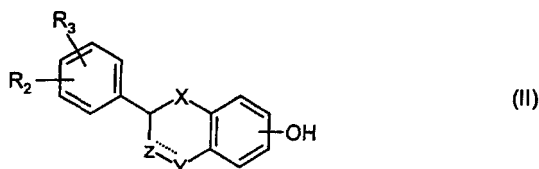
В настоящем изобретении предлагается также способ предотвращения избыточной нагрузки ионов Ca^{2+} в клетках, включающий введение субъекту, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения аритмии, включающий введение субъекту, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Фиг. 1 показывает противоаритмические действия соединения примера 27 на послесокращения изолированных сосочковых мышц морской свинки, вызванные убаином.

Фиг. 2 показывает противоаритмические действия соединения примера 67 на послесокращения изолированных сосочковых мышц морской свинки, вызванные убаином.

Соединения изобретения могут быть получены из соответствующих производных фенола (II), где R_2 , R_3 , X , Z и Y являются такими, как они определены выше.



Синтезы показаны на схеме 1, где формула (II) сокращенно представлена как $Ar-OH$ (II) и R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{15} и R_{16} являются такими, как они определены выше, и Hal означает галоген.

Соединения формулу (II) могут взаимодействовать с производными 1-хлор-2-нитробензола с образованием нитрофеноксисоединений (10), которые, в свою очередь, в результате гидрирования превращаются в производные фениламина (11). 5-Нитропиридин-2-илоксисоединения (12) получают путем взаимодействия с 2-хлор-5-нитропиридином.

Производные 2-оксиметилимидазолина (14) могут быть синтезированы из производных фенола (II) через промежуточное соединение, представляющее собой простой цианометилловый эфир (13), который превращается с использованием известного метода (например, J. Med. Chem. 1994, 37(12), 1814) в имидазолин (14). Производные алкоксиазида (16) получают в результате взаимодействия соответствующих галогеналкоксисоединений (15) с азидом натрия. Азиды (16) превращаются в амины (17) путем взаимо-

действия с трифениламином. 2-(Диметиламино)этоксисоединения (18) получают взаимодействием фенолов формулы (II) с 2-(диметиламино)этилхлоридом.

В результате восстановления нитропиридинов (22), последующего ацилирования, мезилирования и т.д. получают соединения формулы (24), показанные на схеме 2

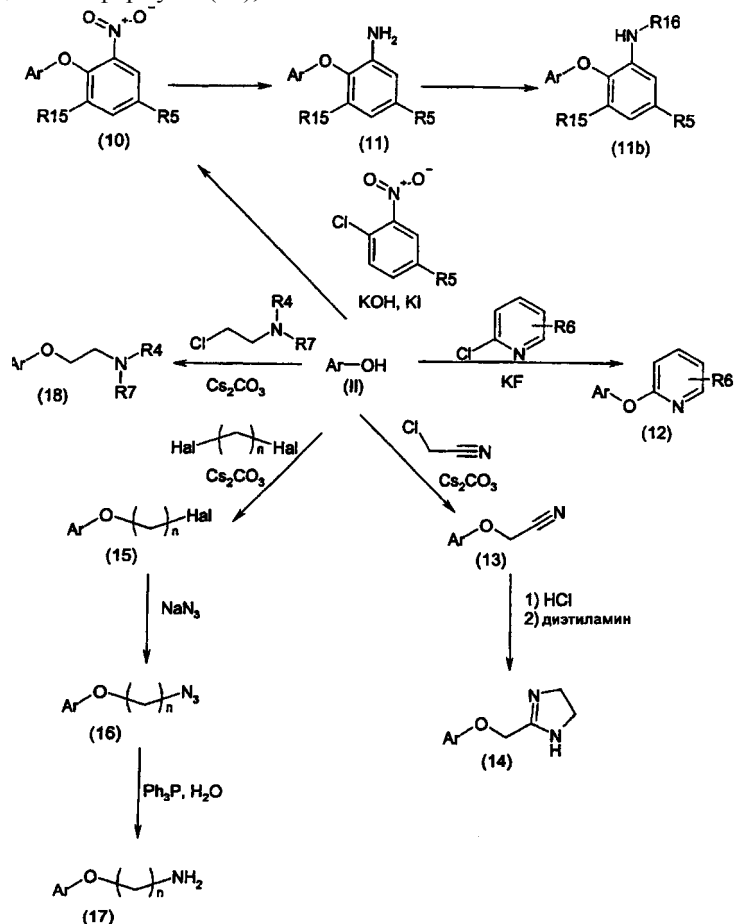


Схема 1

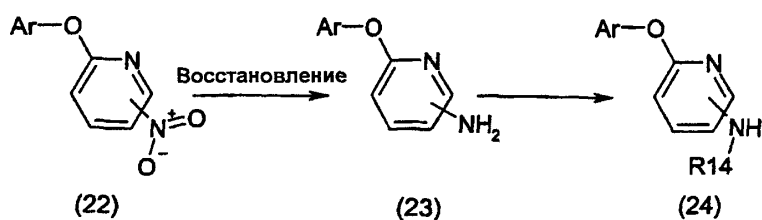


Схема 2

Как показано на следующей схеме 3, когда R₂ и R₃ являются такими, как они определены выше, производные 6- и 7-гидроксифлавана получают из соответствующих флаванонов (1) восстановлением по Клемменсену. 6- и 7-гидроксифлаваноны (1) коммерчески доступны или могут быть синтезированы методами, описанными в литературе, например, в J. Org. Chem., 1960, 25, 1247-9 и J. Org. Chem., 1958, 23, 1159-61 или как показано далее на схеме 5.

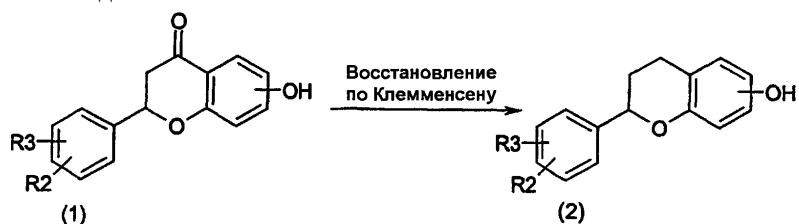


Схема 3

Следующая схема 4, где R₂ и R₃ являются такими, как они определены выше, показывает синтез 2-фенилиндан-5-олов (9). Конденсация р-анисового альдегида (3) с замещенной фенилуксусной кислотой (4) дает смесь цис- и транс-изомеров соответствующей акриловой кислоты (5). После гидрирования и внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса функциональная карбонильная группа 1-инданонов (7) может быть восстановлена восстановлением по Клемменсену. И, наконец, метоксииндан (8) нагревают с

обратным холодильником в концентрированной бромисто-водородной кислоте с получением 2-фенилиндан-5-олов (9).

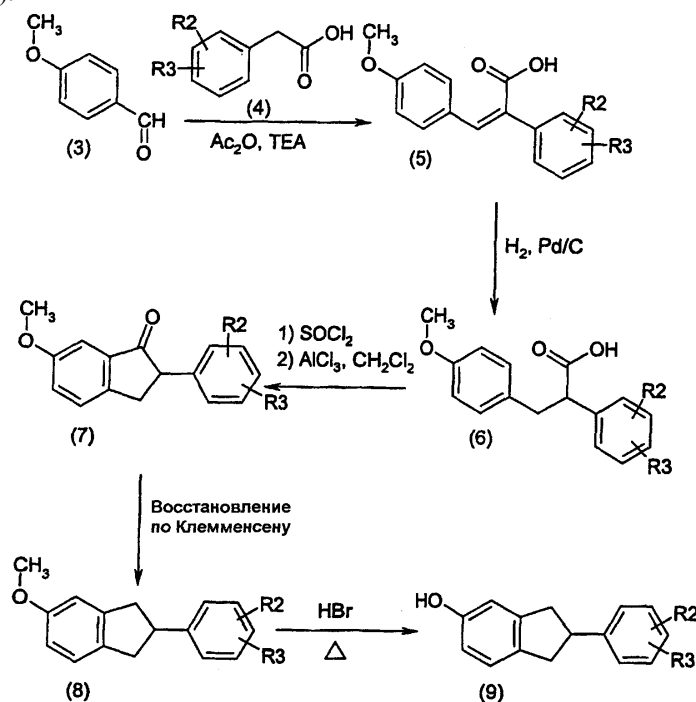


Схема 4

Производные 6-гидроксифлаванона могут быть синтезированы, как показано на схеме 5. 2',5'-Дигидроксиацетофенон или соответствующий пропиофенон конденсируют с соответствующим бензальдегидом с образованием смеси требуемого 6-гидроксифлаванона (36) и соответствующего халкона (35). Халкон может быть циклизован во флаванон.

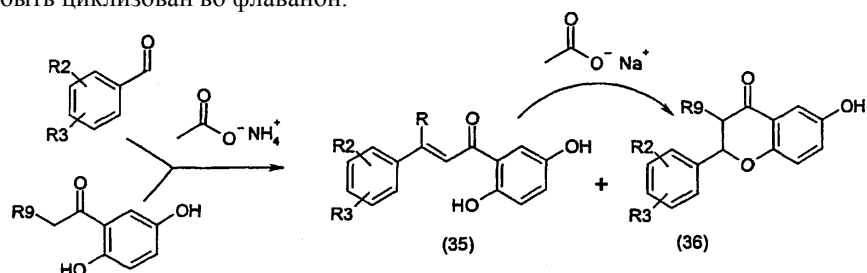


Схема 5

Производные 2-фенилхроман-4,6-диола (37) получают из соответствующих 6-гидроксифлаванонов (36) восстановлением, как показано на схеме 6. Указанные производные диола могут быть затем восстановлены в 6-гидроксифлаваны (38).

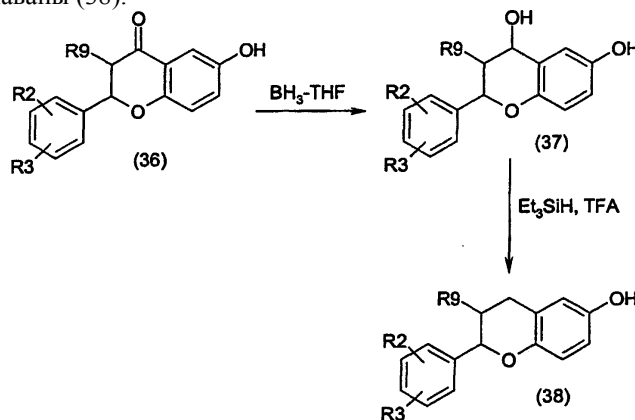


Схема 6

Как показано на следующей схеме 7, производные 4-амино-2-фенилхроманола (19) могут быть синтезированы из соответствующих флаванонов (1) через гидрокси-2-фенилхроман-4-оноксиды (20). Восстановление производного оксима дает 4-амино-2-фенилхроманола (21), которые могут быть алкилиро-

ваны или этилированы общеизвестными методами. Производные 4-гидрокси-2-фенилхроманола могут быть обработаны подобными методами.

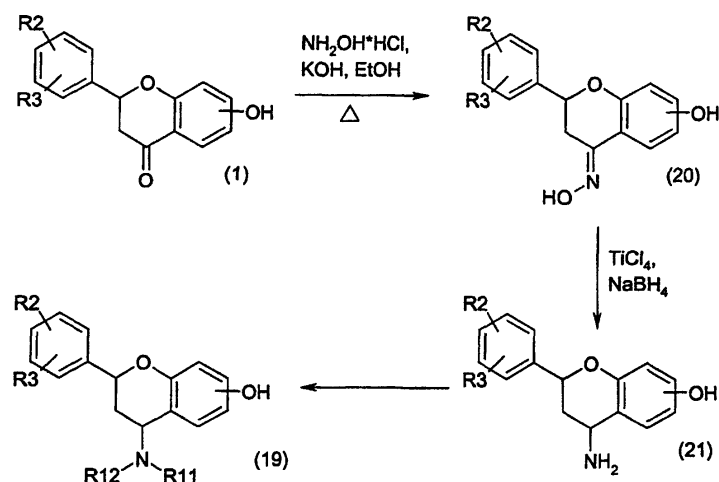


Схема 7

Следующая схема 8, где R₂ и R₃ являются такими, как они определены выше, показывает синтез 7-гидроксиизофлавонов (29) и 7-гидроксиизофлаванов (30). Ацилирование 3-метоксифенола замещенными фенилуксусными кислотами дает соответствующие 2-гидроксидезоксибензоины (27), которые могут быть циклизованы с триэтилортоформиатом с получением изофлавонов (28). В результате удаления защиты с использованием бромисто-водородной кислоты и каталитического гидрирования образуются 7-гидроксиизофлаваны (30).

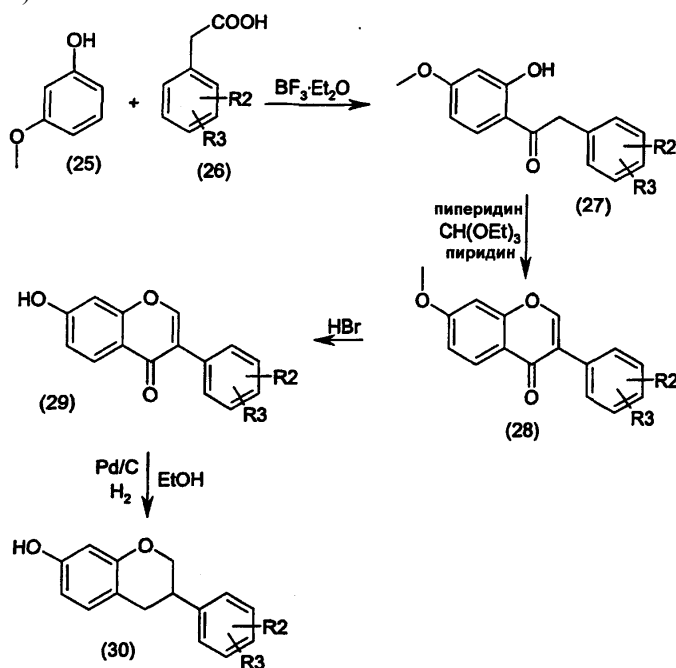


Схема 8

Следующая схема 9 показывает синтез 2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-ола (34). Реакция 2-меркаптобензол-1,4-диола с эпoxidным полимером стирола в присутствии основания дает сульфид (33). В результате замыкания кольца с использованием катионита в кислой форме получается 2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-ол (34).

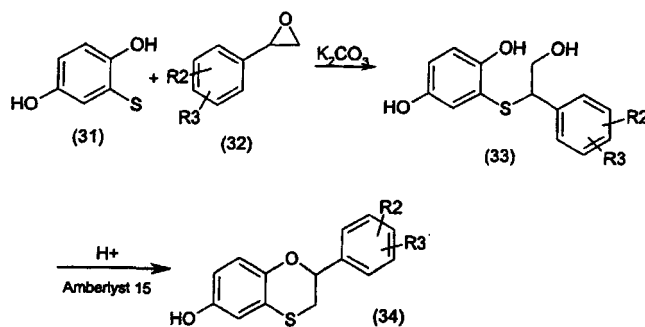


Схема 9

Следующая схема 10 показывает синтез 6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (41) и 6-гидрокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (40). Катализируемое Pd α -арилирование 6-метокси-1-тетралона дает 6-метокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он (39), после деметилирования которого получают феноловое соединение (40).

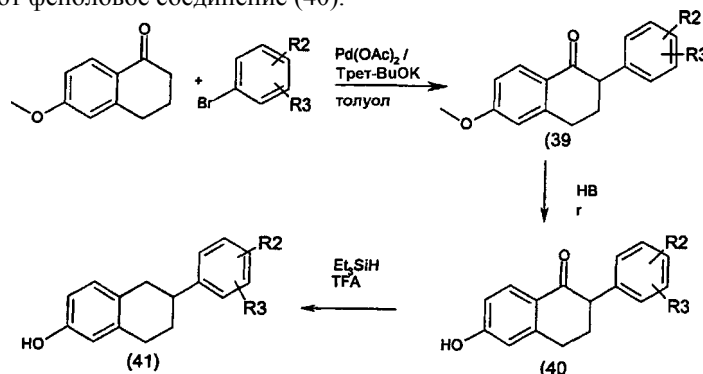


Схема 10

Следующая схема (11), где R_2 и R_3 являются такими, как они определены выше, показывает синтез 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-олов (45). После защиты гидроксильных групп 2,5-дигидроксиацетофенона указанный кетон перегруппировывается с перкислотами и после гидролиза образуется фенол. Фенол конденсируют с галогенкетонем и после восстановления и удаления защитных групп гидроксифенол (44) циклизуется в 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ол (45).

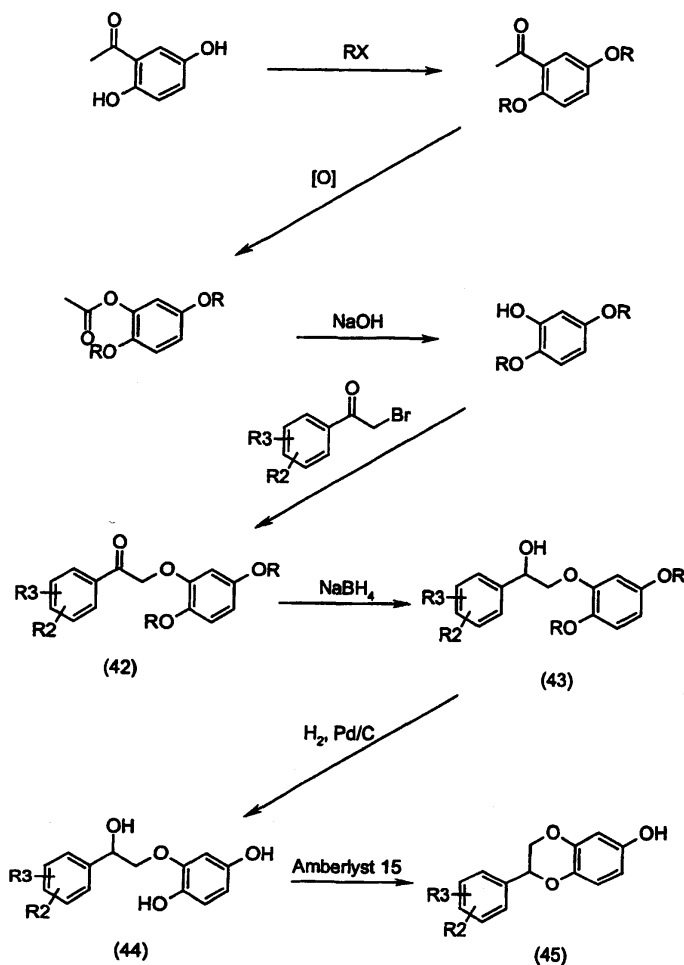


Схема 11

Соли и сложные эфиры соединений могут быть получены известными методами. Физиологически приемлемые соли используются в качестве активных лекарственных средств. Примерами таких солей являются соли с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота или азотная кислота, и соли с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, лимонная кислота или винная кислота. Физиологически приемлемые сложные эфиры также применяются в качестве активных лекарственных средств. Примерами являются сложные эфиры с алифатическими или ароматическими кислотами, такими как уксусная кислота, или с алифатическими или ароматическими спиртами.

Использованный в данном описании термин «алкил» сам по себе или как часть другой группы включает радикалы как с прямой, так и с разветвленной и циклизированной цепью, содержащие до 18 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 7 атомов углерода, наиболее предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Использованный в данном описании термин «нижний алкил» сам по себе или как часть другой группы включает радикалы как с прямой, так и с разветвленной и циклизированной цепью, содержащие от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 4, наиболее предпочтительно 1 или 2 атома углерода. Конкретные примеры алкильных и нижних алкильных остатков соответственно представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, гексил, циклогексил, октил, децил и додецил, включая различные их изомеры с разветвленной цепью.

Использованный в данном описании термин «алкокси» сам по себе или как часть другой группы включает определенную выше алкильную группу, связанную с атомом кислорода.

Использованный в данном описании термин «ацил» сам по себе или как часть другой группы относится к алкилкарбонильной или алкенилкарбонильной группе, при этом алкильная и алкенильная группы определены выше.

Соединения изобретения могут быть введены больному в терапевтически эффективных количествах, которые обычно находятся в диапазоне от около 0,05 до 200 мг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг, более предпочтительно от 0,5 до 50 мг в день в зависимости от возраста, массы тела, состояния больного, способа введения лекарственного средства и используемого ингибитора обмена Na^+/Ca^{2+} . Соединения изобретения могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с использованием методик, известных в данной области. Они могут быть введены больному как таковые или в комбинации с подходящими фармацевтическими эксципиентами в форме таблеток, гранул, капсул, суппозитория, эмульсий, суспен-

зий или растворов. Выбор подходящих ингредиентов для композиции осуществляется обычным путем специалистом в данной области в соответствии с установившейся практикой. Очевидно, что могут быть также использованы подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, образующие дисперсию ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие вещества и другие ингредиенты, обычно используемые в технологии данной области. Композиции, содержащие активное соединение, могут быть введены энтерально или парентерально, при этом пероральный способ введения является предпочтительным. Содержание активного соединения в композиции составляет от около 0,5 до 100%, предпочтительно от около 0,5 до около 20% в расчете на общую массу композиции.

Испытывали действие соединений изобретения на аритмию сосочковых мышц морской свинки, вызванную убаином.

Методы

Сосочковые мышцы морской свинки помещали в горизонтальную кювету для мышц. К другому концу мышцы прикрепляли крючок, соединенный с датчиком силы сокращений мышцы. Мышечные препараты электрически стимулировали полем при частоте 1 Гц через посредство платиновых электродов. Для повышенного слияния мышечных препаратов использовали модифицированный раствор Tyrode. Состав раствора Tyrode был следующим (мМ): NaCl 135, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 1, KCl 5, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 2, $NaHCO_3$ 15, $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 1 и глюкоза 10. Раствор Tyrode газировали карбогеном (95% O_2 , 5% CO_2) для установления pH при значении 7,4. Эксперименты осуществляли при 37°C. Анализ судорожных напряжений мышцы осуществляли с применением системы для измерения потенциала действия и силы сокращений (ACFO v 1,0, Fision Ltd, Финляндия).

Ингибирование аритмии, вызванной убаином

Убаин за счет блокирования натрийкалияденозинтрифосфатазы повышает содержание внутриклеточного натрия, который заменяется на кальций через посредство NCX. Повышенное содержание внутриклеточного кальция приводит к избыточной нагрузке саркоплазматической сети (SR) и самопроизвольному высвобождению кальция из SR, вызывающему замедленные поляризации последствия (DAD). Эквивалентностью DAD в сигнале силы сокращений мышцы являются послесокращения (AC), которые рассматриваются как самопроизвольные судорожные сокращения после стимуляции регулируемого судорожного сокращения.

Соединения изобретения замедляли появление послесокращений и уменьшали их амплитуду. Как показано на фиг. 1, указанное в заголовке примера 27 соединение при концентрации 30 мкМ замедляло появление послесокращений [$38 \pm 7,5$ мин в сравнении с наполнителем: $25 \pm 8,9$ мин (средний \pm SD), $p=0,013$, $n=5$] и уменьшало максимальную амплитуду послесокращений №1 (74 ± 16 мг в сравнении с наполнителем: 143 ± 54 мг, $p=0,008$, односторонний ANOVA с последующим LSD; $n=5$). Как показано на фиг. 2, указанное в заголовке примера 67 соединение при концентрации 10 мкМ уменьшало максимальную амплитуду послесокращений №1 (88 ± 20 мг в сравнении с наполнителем: 143 ± 54 мг, $p=0,027$, $n=5$).

Примеры

Пример 1. 5-Нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

а) 2-фенилхроман-6-ол

Цинк (5,4 г, 83,2 ммоль), хлорид ртути (II) (340 мг), концентрированный хлористый водород (0,2) и воду смешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и смесь декантировали. В смесь уксусной кислоты (25 мл), концентрированного хлористого водорода (5,2 мл) и воды (2 мл) добавляли 6-гидроксифлаванон (1,0 г) в виде суспензии. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем водой и сушили над Na_2SO_4 . 2-Фенилхроман-6-ол очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан:этилацетат (2:1).

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,78 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 5H), 6,63 (д, 1H, J 8,6 Гц) 6,51 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 6,48 (д, 1H, J 2,9 Гц), 4,98 (дд, 1H, J 9,9, 2,2 Гц), 2,89 (ддд, 1H, J -16,7, 11,3, 6,1 Гц), 2,63 (ддд, 1H, J -16,7, 5,5, 3,3 Гц) 2,10 (м, 1H), 1,94 (м, 1H).

б) 5-Нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

В раствор 2-фенилхроман-6-ола (300 мг) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли фторид калия (225 мг). После перемешивания образовавшейся смеси при 120°C в течение 30 мин добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (195 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 6,5 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1М раствор HCl и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . 5-Нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин перекристаллизовывали из смеси ацетон-2-пропанол (1:5).

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 9,00 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,2, 2,9 Гц), 7,47-7,32 (м, 5H), 7,20 (д, 1H, J 9,2 Гц), 7,00-6,89 (м, 3H), 5,15 (дд, 1H, J 10,1, 2,2 Гц), 2,99 (ддд, 1H, J -16,8, 11,3, 6,2 Гц), 2,75 (ддд, 1H, J -16,8, 5,4, 3,3 Гц) 2,18 (м, 1H), 2,02 (м, 1H).

Пример 2. Диметил[2-(2-фенилхроман-6-илокси)этил]амин

Карбонат цезия (230 мг) и избыток 2-(диметиламино)этилхлорида в этилацетате добавляли в раствор 2-фенилхроман-6-ола (150 мг) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток переносили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и затем насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Диметил[2-(2-фенилхроман-6-илокси)этил]амин кристаллизовали из гептана.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,43-7,30 (м, 5H), 6,75-6,67 (м, 3H), 5,03 (дд, 1H, J 10,0, 2,2 Гц), 3,95 (т, 2H, J 5,9 Гц), 2,94 (ддд, 1H, J -16,7, 10,9, 5,8 Гц), 2,69 (ддд, 1H, J -16,7, 5,2, 3,3 Гц), 2,58 (т, 2H, J 5,9 Гц), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H).

Пример 3. Гидрохлорид 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламина

а) 6-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилхроман

2-Фенилхроман-6-ол (500 мг) и 1-хлор-4-метокси-2-нитробензол (390 мг) растворяли в ДМСО (10 мл). Добавляли гидроксид калия (230 мг) и иодид калия (520 мг) и образовавшуюся смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения ее вливали в 1М раствор HCl (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой до получения нейтральной среды и затем насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей получали 6-(4-метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилхроман растированием в метаноле.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,58 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,45-7,33 (м, 6H), 7,28 (дд, 1H, J 9,2 Гц, 3,1 Гц), 7,10 (д, 1H, J 9,2 Гц), 6,86-6,78 (м, 3H), 5,10 (дд, 1H, J 10,0, 1,9 Гц), 3,83 (с, 3H), 2,92 (ддд, 1H, J -16,9, 11,2, 5,9 Гц), 2,75 (ддд, 1H, J -16,9, 7,9, 4,2 Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) Гидрохлорид 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси) фениламина

6-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилхроман (360 мг) растворяли в этилацетате и добавляли 10% палладий на угле (90 мг). Реакционную смесь гидрировали в течение 2 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. Затем ее фильтровали через рыхлый слой целлита и промывали этилацетатом. Выделяли 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламин в виде его хлористо-водородной соли.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,44-7,33 (м, 5H), 6,83-6,72 (м, 4H), 6,68 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,48 (дд, 1H, J 8,9, 2,8 Гц), 5,07 (дд, 1H, J 10,0, 2,2 Гц), 3,70 (с, 3H), 2,93 (ддд, 1H, J -17,0, 11,1, 6,1 Гц), 2,68 (ддд, 1H, J -17,0, 8,3, 4,5 Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

Пример 4. 2-(2-Фенилхроман-6-илокси)этиламинметансульфонат

а) 6-(2-азидоэтокси)-2-фенилхроман

2-Фенилхроман-6-ол (340 мг), 1-бром-2-хлорэтан (1,25 мл) и карбонат цезия (997 мг) растворяли в ацетонитриле (4 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры ее вливали в 1М раствор HCl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые экстракты промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Смесь пропускали через колонку с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гексан (1:7), в результате получали 190 мг производного галогенэтана. Его растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли азид натрия (214 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь фильтровали. К фильтрату добавляли этилацетат и затем его промывали один раз 1М раствором HCl и затем несколько раз водой и сушили над Na_2SO_4 . Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением при этом 6-(2-азидоэтокси)-2-фенилхромана.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,44-7,32 (м, 5H), 6,78-6,71 (м, 3H), 5,04 (дд, 1H, J 10,1, 2,3 Гц), 4,10 (т, 2H, J 4,8 Гц), 3,60 (т, 2H, J 4,8 Гц), 2,95 (ддд, 1H, J -16,8, 11,1, 6,0 Гц), 2,70 (ддд, 1H, J -16,8, 5,3, 3,3 Гц), 2,14 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) 2-(2-Фенилхроман-6-илокси)этиламинметансульфонат

В раствор 6-(2-азидоэтокси)-2-фенилхромана (155 мг) в тетрагидрофуране добавляли трифенилфосфин (165 мг) и 40 мкл воды. Образовавшуюся смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Выделяли 2-(2-фенилхроман-6-илокси) этиламин в виде его метансульфонатной соли.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,91 (уш.с, 3H), 7,44-7,32 (м, 5H), 6,81-6,75 (м, 3H), 5,05 (дд, 1H, J 9,9, 2,3 Гц), 4,08 (т, 2H, J 5,1 Гц), 3,19 (м, 2H), 2,95 (ддд, 1H, J -16,8, 11,0, 5,9 Гц), 2,71 (ддд, 1H, J -16,8, 5,2, 3,4 Гц), 2,30 (с, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

Пример 5. Гидрохлорид 2-(2-фенилхроман-6-илоксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола

а) (2-Фенилхроман-6-илокси)ацетонитрил

В раствор 2-фенилхроман-6-ола (200 мг) в ацетонитриле (3 мл) добавляли карбонат цезия (310 мг) и хлорцетонитрил (62 мкл). Образовавшуюся смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционной смеси давали возможность охлаждаться до комнатной температуры и добавляли 1М раствор HCl и ее экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением (2-фенилхроман-6-илокси)ацетонитрила.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,44-7,30 (м, 5H), 6,86-6,81 (м, 3H), 5,08 (дд, 1H, J 9,8, 2,2 Гц), 5,07 (с, 2H), 2,97 (ддд, 1H, J -16,9, 10,9, 6,0 Гц), 2,71 (ддд, 1H, J -16,9, 5,0, 3,4 Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) Гидрохлорид 2-(2-фенилхроман-6-илоксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола

В раствор (2-фенилхроман-6-илокси)ацетонитрила (270 мг) в диэтиловом эфире и 90 мкл абсолютного этанола при охлаждении на бане со льдом пропускали сухой HCl. Реакционную смесь выпаривали досуха после образования промежуточного имидата. Остаток растворяли в абсолютном этаноле и к охлажденному раствору добавляли 252 мкл этилендиамина. Реакционной смеси давали возможность нагреваться до комнатной температуры, выпаривали досуха, растворяли в дихлорметане и промывали водой. Объединенные органические слои сушили и обрабатывали углем. Выделяли 2-(2-фенилхроман-6-илоксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол в виде его HCl соли.

¹H-ЯМР (d₄-MeOH): 7,5-7,2 (м, 5H), 6,85-6,75 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, J 8,8 Гц), 4,97 (с, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,05-1,90 (м, 1H). (M⁺) = 308 (100%)

Пример 6. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он

6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он получали с использованием 200 мг 6-гидроксифлаванона, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,03 (уш.с, 1H), 8,64 (д, 1H, J 9,0 Гц), 7,59-7,41 (м, 7H), 7,31 (д, 1H, J 9,0 Гц), 7,23 (д, 1H, 8,8 Гц), 5,75 (дд, 1H, J 12,3, 2,9 Гц), 3,30 (дд, 1H, -16,3, 12,3 Гц), 2,87 (дд, 1H, -16,3, 2,9 Гц).

Пример 7. 7-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он

7-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он получали с использованием 150 мг 7-гидроксифлаванона, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,07 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,67 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 7,89 (д, 1H, 8,6 Гц), 7,60-7,35 (м, 6H), 7,04 (д, 1H, 2,1 Гц), 6,97 (дд, 1H, 8,6, 2,1 Гц), 5,75 (дд, 1H, J 13,0, 2,7 Гц), 3,32 (дд, 1H, 16,9, 13,0 Гц), 2,85 (д, -16,9, 2,7 Гц).

Пример 8. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ол

а) 2-Фенилхроман-4,6-диол

В суспензию 6-гидроксифлаванона (1,0 г) в сухом ТГФ (11,5 мл) добавляли по каплям в атмосфере азота раствор комплекса боран-ТГФ (12,5 мл, 1,0 в ТГФ). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры ее вливали в смесь льда и раствора 2М HCl. 2-Фенилхроман-4,6-диол фильтровали.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 8,83 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 4H), 7,35 (м, 1H), 6,89 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,59 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,41 (д, 1H, J 7,0 Гц), 5,11 (дд, 1H, J 11,7, 1,2 Гц), 4,87 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,90 (м, 1H).

(b) 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ол

6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ол получали из 1,5 г 2-фенилхроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт пропускали через колонку с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат (4:1) и затем кристаллизовали из 2-пропанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,7 Гц), 7,50-7,36 (м, 5H), 7,25 (д, 1H, J 2,7 Гц), 7,22 (д, 1H, 9,1 Гц), 7,00 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,65 (д, 1H, J 6,3 Гц), 5,30 (дд, 1H, J 11,9, 1,3 Гц), 4,99 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

Пример. 2-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(3-Фторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2',5'-Дигидроксиацетофенон (1,50 г) растворяли в теплой ледяной уксусной кислоте (26 мл). Добавляли 3-фторбензальдегид (1,35 г) и ацетат аммония (0,98 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Ей давали охлаждаться до комнатной температуры и вливали на лед. Образовавшийся осадок фильтровали, в результате получали 2,2 г смеси 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она и 1-(2,5-дигидроксифенил)-3-(3-фторфенил)пропенона. Полученную смесь растворяли в этаноле (90 мл) и добавляли ацетат натрия (1,75 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем ей давали возможность охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли водой и фильтровали. 2-(3-Фторфенил)-6-гидроксихроман-4-он перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,45 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,12 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,98 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,59 (дд, 1H, J 13,0, 2,9 Гц), 3,21 (дд, 1H, J -16,9, 13,0 Гц), 2,82 (дд, 1H, J -16,9, 2,9 Гц).

б) 2-(3-Фторфенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Фторфенил)хроман-4,6-диол получали из 220 мг 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 8,85 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,62 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,55 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,44 (д, 1H, J 7,0 Гц), 5,15 (д, 1H, J 10,7 Гц), 4,86 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,86 (м, 1H).

с) 2-(3-Фторфенил)хроман-6-ол

В раствор 2-(3-фторфенил)хроман-4,6-диола (195 мг) в дихлорметане (4 мл) медленно добавляли триэтилсилан (960 мкл). Затем в реакционную смесь добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,9 мл) и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали дихлорметаном. Остаток выпаривали при пониженном давлении с толуолом с получением при этом 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,78 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 6,66 (д, 1H, J 8,5 Гц), 6,52 (дд, 1H, J 8,5, 2,7 Гц), 6,49 (д, 1H, J 2,7 Гц), 5,03 (дд, 1H, J 9,9, 2,1 Гц), 2,86 (м, 1H), 2,63 (м, 1H) 2,13 (м, 1H), 1,93 (м, 1H).

d) 2-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 210 мг 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,07 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,46 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 7,36 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,03 (м, 1H), 7,01 (д, 1H, J 9,0 Гц), 6,98 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,92 (дд, 1H, J 8,6, 2,7 Гц), 6,90 (д, 1H, J 2,7 Гц), 5,09 (дд, 1H, J 10,3, 2,4 Гц), 3,01 (ддд, 1H, J -16,9, 11,4, 6,0 Гц), 2,82 (ддд, 1H, J -16,9, 5,1, 3,2 Гц), 2,24 (м, 1H), 2,09 (м, 1H).

Пример 10. 5-Нитро-2-(2-фенилхроман-7-илокси)пиридин

a) 2-Фенилхроман-7-ол

2-Фенилхроман-7-ол получали из 1,0 г 7-гидроксифлаванона, следуя методике примера 1(a), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (2:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,41-7,28 (м, 5H), 6,86 (д, 1H, J 8,2 Гц), 6,32 (дд, 1H, J 8,2, 2,4 Гц), 6,29 (д, 1H, J 2,4 Гц), 5,00 (дд, 1H, J 9,9, 2,4 Гц), 2,84 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

b) 5-Нитро-2-(2-фенилхроман-7-илокси)пиридин

5-Нитро-2-(2-фенилхроман-7-илокси)пиридин получали из 115 мг 2-фенилхроман-7-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаративной ТСХ (TLC) на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат (15:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,46-7,32 (м, 5H), 7,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,20 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,72 (дд, 1H, J 8,9, 2,3 Гц), 6,72 (д, 1H, J 2,3 Гц), 5,16 (дд, 1H, J 10,1, 2,1 Гц), 2,97 (ддд, 1H, J -16,7, 11,3, 5,9 Гц), 2,77 (ддд, 1H, J -16,7, 8,1, 4,5 Гц), 2,20 (м, 1H), 2,02 (м, 1H).

Пример 11. 2-[2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

a) 2-(2,4-Дихлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 1,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,4 г 2,4-дихлорбенальдегида, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,49 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J 8,5 Гц), 7,71 (д, 1H, J 2,0 Гц), 7,57 (дд, 1H, J 8,5, 2,0 Гц), 7,14 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,97 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,77 (дд, 1H, J 13,5, 2,7 Гц), 3,18 (дд, 1H, J -16,9, 13,5 Гц), 2,78 (дд, 1H, J -16,9, 2,7 Гц).

b) 2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-4,6-диол

2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,2 г 2-(2,4-дихлорфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (2:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,89 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J 2,1 Гц), 7,64 (д, 1H, J 8,5 Гц), 7,51 (дд, 1H, J 2,1, 8,5 Гц), 6,89 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,63 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 2,7, 8,7 Гц), 5,50 (д, 1H, J 6,8 Гц), 5,37 (д, 1H, J 10,4 Гц), 4,90 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

с) 2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-6-ол

2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-6-ол получали из 625 мг 2-(2,4-дихлорфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,85 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J 2,2 Гц), 7,57 (д, 1H, J 8,4 Гц), 7,49 (дд, 1H, J 8,4, 2,2 Гц), 6,67-6,51 (м, 3H), 5,21 (дд, 1H, J 10,3, 2,1 Гц), 2,91 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,85(м, 1H).

d) 2-[2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2,4-Дихлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 530 мг 2-(2,4-дихлорфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаративной ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (3:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,06 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,47 (дд, 1H, J 9,0, 2,7 Гц), 7,56 (д, 1H, J 8,4 Гц), 7,41 (д, 1H, J 2,0 Гц), 7,33 (дд, 1H, J 8,4, 2,0 Гц), 7,02 (д, 1H, J 9,0 Гц), 6,99-6,92 (м, 3H), 5,39 (дд, 1H, J

10,4, 2,2 Гц), 3,06 (ддд, 1Н, J -16,9, 11,9, 6,0 Гц), 2,83 (ддд, 1Н, J -16,9, 5,3, 2,7 Гц), 2,34 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н).

Пример 12. 2-[2-(3-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(3-Хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(3-Хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 2,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,85 г 3-хлорбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,47 (с, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,51-7,45 (м, 3Н), 7,12 (д, 1Н, J 3,0 Гц), 7,05 (дд, 1Н, J 8,8, 3,0 Гц), 6,98 (д, 1Н, J 8,8 Гц), 5,58 (дд, 1Н, J 13,1, 2,9 Гц), 3,18 (дд, 1Н, J -16,9, 13,1 Гц), 2,81 (дд, 1Н, J -16,9, 2,9 Гц).

б) 2-(3-Хлорфенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Хлорфенил)хроман-4,6-диол получали из 730 мг 2-(3-хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,85 (с, 1Н), 7,50 (д, 1Н, J 1,7 Гц), 7,46-7,38 (м, 3Н), 6,88 (д, 1Н, J 2,5 Гц), 6,62 (д, 1Н, J 8,6 Гц), 6,55 (дд, 1Н, J 8,6, 2,5 Гц), 5,44 (д, 1Н, J 6,6 Гц), 5,15 (дд, 1Н, J 11,8, 1,4 Гц), 4,87 (м, 1Н), 2,29 (м, 1Н), 1,85 (м, 1Н).

с) 2-(3-Хлорфенил)хроман-6-ол

2-(3-Хлорфенил)хроман-6-ол получали из 635 мг 2-(3-хлорфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹Н-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,79 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н, J 0,7 Гц), 7,42-7,37 (м, 3Н), 6,71-6,49 (м, 3Н), 5,04 (м, 1Н), 2,91 (м, 1Н), 2,65 (м, 1Н), 2,12 (м, 1Н), 1,93 (м, 1Н).

д) 2-[2-(3-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(3-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 590 мг 2-(3-хлорфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и этилацетата (3:1).

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1Н, J 9,0, 2,9 Гц), 7,53 (с, 1Н), 7,46-7,42 (м, 3Н), 7,20 (д, 1Н, J 9,0 Гц), 7,00 (дд, 1Н, J 8,7, 2,7 Гц), 6,97 (д, 1Н, J 2,7 Гц), 6,94 (д, 1Н, J 8,7 Гц), 5,18 (дд, 1Н, J 10,2, 2,2 Гц), 2,97 (ддд, 1Н, J -17,0, 11,5, 5,9 Гц), 2,83 (ддд, 1Н, J -17,0, 8,1, 4,5 Гц), 2,21 (м, 1Н), 2,00 (м, 1Н).

Пример 13. 2-[2-(3,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(3,5-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(3,5-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 1,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,12 г 3,5-дифторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,47 (с, 1Н), 7,30-7,23 (м, 3Н), 7,12 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 7,06 (дд, 1Н, J 8,8, 2,9 Гц), 7,00 (д, 1Н, J 8,8 Гц), 5,60 (дд, 1Н, J 13,1, 2,8 Гц), 3,15 (дд, 1Н, J -16,8, 13,1 Гц), 2,85 (дд, 1Н, J -16,8, 2,8 Гц).

б) 2-(3,5-Дифторфенил)хроман-4,6-диол

2-(3,5-Дифторфенил)хроман-4,6-диол получали из 800 мг 2-(3,5-дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,87 (с, 1Н), 7,21-7,17 (м, 3Н), 6,88 (д, 1Н, J 2,4 Гц), 6,64 (д, 1Н, J 8,7 Гц), 6,55 (дд, 1Н, J 2,4, 8,7 Гц), 5,47 (д, 1Н, J 7,0 Гц), 5,17 (д, 1Н, J 10,5 Гц), 4,86 (м, 1Н), 2,32 (м, 1Н), 1,85 (м, 1Н).

с) 2-(3,5-Дифторфенил)хроман-6-ол

2-(3,5-Дифторфенил)хроман-6-ол получали из 500 мг 2-(3,5-дифторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹Н-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,82 (с, 1Н), 7,20-7,14 (м, 3Н), 6,68 (д, 1Н, J 8,6 Гц), 6,53 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 6,50 (дд, 1Н, J 8,6, 2,9 Гц), 5,05 (дд, 1Н, J 9,8, 2,2 Гц), 2,88 (ддд, 1Н, J -16,7, 10,8, 5,9 Гц), 2,62 (ддд, 1Н, J -16,7, 8,9, 5,0 Гц), 2,15 (м, 1Н), 1,93 (м, 1Н).

д) 2-[2-(3,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(3,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 340 мг 2-(3,5-дифторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаративной ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат и затем выкристаллизовывали из 2-пропанола.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1Н, J 9,1, 2,9 Гц), 7,23-7,19 (м, 4Н), 7,01-6,95 (м, 3Н), 5,18 (дд, 1Н, J 10,0, 2,1 Гц), 2,97 (ддд, 1Н, J -16,9, 10,9, 5,7 Гц), 2,76 (ддд, 1Н, J -16,9, 8,4, 4,7 Гц), 2,22 (м, 1Н), 1,99 (м, 1Н).

Пример 14. 2-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(2,5-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2,5-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,57 мл 2,5-дифторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,46 (с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,97 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,76 (дд, 1H, J 13,6, 2,7 Гц), 3,26 (дд, 1H, J -16,8, 13,6 Гц), 2,76 (дд, 1H, J -16,8, 2,7 Гц).

б) 2-(2,5-Дифторфенил)хроман-4,6-диол

2-(2,5-Дифторфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,0 г 2-(2,5-дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,87 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 3H), 6,89 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,63 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,50 (д, 1H, J 6,8 Гц), 5,35 (д, 1H, J 11,2 Гц), 4,89 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,95 (м, 1H).

с) 2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-ол

2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-ол получали из 420 мг 2-(2,5-дифторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,82 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 3H), 6,71-6,51 (м, 3H), 5,20 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

д) 2-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 100 мг 2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,07 (дд, 1H, J 2,8, 0,4 Гц), 8,47 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,26 (м, 1H), 7,05-6,91 (м, 6H), 5,35 (дд, 1H, J 10,3, 1,5 Гц), 3,04 (ддд, 1H, J -16,9, 11,7, 6,0 Гц), 2,82 (ддд, 1H, J -16,9, 5,2, 3,0 Гц), 2,29 (м, 1H), 2,01 (м, 1H).

Пример 15. 2-[2-(3-Бромфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(3-Бромфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(3-Бромфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,3 мл 3-бромбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,41 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,12 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,98 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,57 (дд, 1H, J 13,0, 2,9 Гц), 3,12 (дд, 1H, J -16,9, 13,0 Гц), 2,81 (дд, 1H, J -16,9, 2,9 Гц).

б) 2-(3-Бромфенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Бромфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,0 г 2-(3-бромфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,83 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,62 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,55 (дд, 1H, J 8,7, 2,9 Гц), 5,42 (д, 1H, J 7,0 Гц), 5,14 (д, 1H, J 10,5 Гц), 4,86 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,84 (м, 1H).

с) 2-(3-Бромфенил)хроман-6-ол

2-(3-Бромфенил)хроман-6-ол получали из 700 мг 2-(3-бромфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,81 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,67-6,48 (м, 3H), 5,01 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H).

д) 2-[2-(3-Бромфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(3-Бромфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 339 мг 2-(3-бромфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт фильтровали через силикагель с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат и затем кристаллизовали из 2-пропанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,2, 2,9 Гц), 7,66 (уш.с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J 9,2 Гц), 7,01-6,93 (м, 3H), 5,17 (дд, 1H, J 10,1, 2,2 Гц), 2,97 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (м, 1H).

Пример 16. 2-[2-(4-Этилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(4-Этилфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(4-Этилфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 1,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 0,8 мл 4-этилбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,43 (д, 2H, J 8,1 Гц), 7,25 (д, 2H, J 8,1 Гц), 7,11 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,03 (дд, 1H, J 8,9, 3,1 Гц), 6,93 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,51 (дд, 1H, J 13,0, 2,9 Гц), 3,15 (дд, 1H, J -16,9, 13,0 Гц), 2,75 (дд, 1H, J -16,9, 2,9 Гц), 2,62 (кв, 2H, J 7,5 Гц), 1,18 (т, 3H, J 7,5 Гц).

b) 2-(4-Этилфенил)хроман-4,6-диол

2-(4-Этилфенил)хроман-4,6-диол получали из 474 мг 2-(4-этилфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике, описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,81 (с, 1H), 7,34 (д, 2H, J 8,0 Гц), 7,22 (д, 2H, J 8,0 Гц), 6,88 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,57 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,53 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 5,39 (д, 1H, J 7,1 Гц), 5,06 (д, 1H, J 10,7 Гц), 4,86 (м, 1H), 2,61 (кв, 2H, J 7,6 Гц), 2,29 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,19 (т, 3H, J 7,6 Гц).

c) 2-(4-Этилфенил)хроман-6-ол

2-(4-Этилфенил)хроман-6-ол получали из 425 мг 2-(4-этилфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола. Продукт очищали с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (3:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,26 (д, 2H, J 8,2 Гц), 7,13 (д, 2H, J 8,2 Гц), 6,65 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,55 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 6,51 (д, 1H, J 2,8 Гц), 4,83 (дд, 1H, J 10,1, 2,3 Гц), 2,84 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,59 (кв, 2H, J 7,6 Гц), 2,03 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,19 (т, 3H, J 7,6 Гц).

d) 2-[2-(4-Этилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(4-Этилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 205 мг 2-(4-этилфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,36 (д, 2H, J 8,1 Гц), 7,24 (д, 2H, J 8,1 Гц), 7,20 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,00 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,96 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J 2,7 Гц), 5,11 (дд, 1H, J 10,1, 2,2 Гц), 2,98 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,62 (кв, 2H, J 7,5 Гц), 2,16 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,19 (т, 3H, J 7,5 Гц).

Пример 17. 2-(3-Метил-2-фенилхроман-6-илокси)-5-нитропиридин

a) 6-Гидрокси-3-метил-2-фенилхроман-4-он

6-Гидрокси-3-метил-2-фенилхроман-4-он получали из 2,0 г 2,5-дигидроксипропиофенона и 1,63 мл бензальдегида, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (3:1).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,37 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,47-7,39 (м, 3H), 7,13 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,02 (дд, 1H, J 8,9, 3,1 Гц), 6,89 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,17 (д, 1H, J 12,3), 3,18 (дкв, 1H, J 12,3, 6,9 Гц), 0,84 (д, 3H, J 6,9 Гц).

b) 3-Метил-2-фенилхроман-4,6-диол

3-Метил-2-фенилхроман-4,6-диол получали из 474 мг 6-гидрокси-3-метил-2-фенилхроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,79 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 5H), 6,88 (уш.с, 1H), 6,53 (м, 2H), 5,37 (д, 1H, J 8,0 Гц), 4,70 (д, 1H, J 10,6 Гц), 1,94 (м, 1H), 0,73 (д, 3H, J 6,7 Гц).

c) 3-Метил-2-фенилхроман-6-ол

3-Метил-2-фенилхроман-6-ол получали из 605 мг 3-метил-2-фенилхроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,77 (с, 1H), 7,41-7,33 (м, 5H), 6,59-6,48 (м, 3H), 4,56 (д, 1H, J 9,2 Гц), 2,73 (дд, 1H, J -16,5, 5,0 Гц), 2,54 (дд, 1H, J -16,5, 5,8 Гц), 2,11 (м, 1H), 0,72 (д, 3H, J 6,6 Гц).

d) 2-(3-Метил-2-фенилхроман-6-илокси)-5-нитропиридин

2-(3-Метил-2-фенилхроман-6-илокси)-5-нитропиридин получали из 600 мг 3-метил-2-фенилхроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-2-пропанол (20:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,59 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,43-7,36 (м, 5H), 7,19 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,00 (д, 1H, J 2,6 Гц), 6,95 (дд, 1H, J 8,7, 2,6 Гц), 6,86 (д, 1H, J 8,7 Гц), 4,73 (д, 1H, J 9,3 Гц), 2,85 (дд, 1H, J -16,7, 5,0 Гц), 2,64 (дд, 1H, J -16,5, 10,9 Гц), 2,18 (м, 1H), 0,77 (д, 3H, J 6,7 Гц).

Пример 18. 3-Метил-6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он

3-Метил-6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он получали из 200 мг 6-гидрокси-3-метил-2-фенилхроман-4-она, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (2:1) и затем кристаллизовали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,03 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,64 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,59-7,56 (м, 3H), 7,50-7,32 (м, 4H), 7,30 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,18 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,38 (д, 1H, J 12,5 Гц), 3,36 (дд, 1H, J 12,5, 6,9 Гц), 0,86 (д, 3H, J 6,9 Гц).

Пример 19. 2-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

a) 2-(2-Фторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2-Фторфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 2,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,4 мл 2-фторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,45 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,9, 3,0 Гц), 6,95 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,77 (дд, 1H, J 13,5, 2,8 Гц), 3,26 (дд, 1H, J -16,9, 13,5 Гц), 2,76 (дд, 1H, J -16,9, 2,8 Гц).

б) 2-(2-Фторфенил)хроман-4,6-диол

2-(2-Фторфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,19 г 2-(2-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,85 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,60 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,46 (д, 1H, J 6,9 Гц), 5,35 (д, 1H, J 10,6 Гц), 4,89 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

с) 2-(2-Фторфенил)хроман-6-ол

2-(2-Фторфенил)хроман-6-ол получали из 800 мг 2-(2-фторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,50 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 5,21 (дд, 1H, J 10,2, 2,3 Гц), 2,98 (ддд, 1H, J -16,9, 11,2, 6,0 Гц), 2,66 (ддд, 1H, J -16,9, 5,0, 2,9 Гц), 2,11 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

д) 2-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 390 мг 2-(2-фторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (4:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,56 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,20 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,02 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,98 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,37 (дд, 1H, J 10,4, 2,3 Гц), 3,04 (ддд, 1H, J -17,0, 11,5, 6,0 Гц), 2,82 (ддд, 1H, J -17,0, 5,1, 2,8 Гц), 2,18 (м, 1H), 2,08 (м, 1H).

Пример 20. 2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-нитропиридин

а) 1-[2,5-Бис(бензилокси)фенил]этанол

Смесь 1-(2,5-дигидроксифенил)этанола (3,16 г), бензилхлорида (7,04 г), карбоната калия (12,4 г) и 18-краун-6 (30 мг) в 2-бутаноне (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения отфильтровывали осадок. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении и к нему добавляли простой эфир (50 мл). Раствор промывали дважды разбавленным раствором гидроксида натрия, дважды разбавленной хлористо-водородной кислотой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали по существу досуха при пониженном давлении. Остаток растирали в холодном n-гептане (30 мл) и осадок отфильтровывали фильтрацией под разрежением с получением после сушки 2,85 г 1-[2,5-бис(бензилокси)фенил]этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 2,50 (с, 3H), 5,08 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 7,20-7,50 (м, 13H).

б) 2,5-бис(бензилокси)фениловый эфир уксусной кислоты

Раствор 1-[2,5-бис(бензилокси)фенил]этанола (2,25 г) и 40% перуксусной кислоты (1,63 мл) в уксусной кислоте (5,4 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры осажденный продукт собирали фильтрацией, промывали холодным простым эфиром и сушили при пониженном давлении. 2,5-Бис(бензилокси)фениловый эфир уксусной кислоты перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход составлял 1,87 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,23 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 6,84-7,44 (м, 13H).

с) 2,5-Бис(бензилокси)фенол

Раствор 2,5-бис(бензилокси)фенилового эфира уксусной кислоты (1,85 г) и 5М раствора гидроксида натрия (10,6 мл) в этаноле (11 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6,5 ч. После выпаривания этанола при пониженном давлении прозрачный раствор подкисляли разбавленной хлористоводородной кислотой. Осажденный продукт собирали фильтрацией, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении. Выход составлял 0,56 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,97 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 6,34 (дд, J=3,1, 8,8 Гц, 1H), 6,49 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,46 (м, 10H), 9,1 (уш.с, 1H).

д) 2-[2,5-Бис(бензилокси)фенокси]-1-фенилэтанол

Смесь 2,5-бис(бензилокси)фенола (0,28 г), 2-бромацетофенона (0,22 г), кислого карбоната калия (0,25 г) и 18-краун-6 (3 мг) в ацетонитриле (4,2 мл) перемешивали при 22°C в течение одной недели. Смесь фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали в смеси простого эфира (8,2 мл) и воды (1,4 мл) при температуре бани со льдом. Продукт собирали фильтрацией, промывали холодным простым эфиром и сушили при пониженном давлении. Выход составлял 0,14 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,98 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 6,51 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,28-8,03 (м, 15H).

е) 2-[2,5-Бис(бензилокси)фенокси]-1-фенилэтанол

К раствору 2-[2,5-бис(бензилокси)фенокси]-1-фенилэтанола (0,14 г) в метаноле (0,5 мл) и тетрагидрофуране (1,9 мл) добавляли при 0°C боргидрид натрия (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0°C и в течение 2 ч при 22°C. После добавления воды (5 мл) выпаривали метанол и тетрагидрофуран. После перемешивания остатка при 22°C в течение 0,5 ч продукт фильтровали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении. Выход составлял 0,09 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,05 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 5,59 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,45 (м, 15H).

f) 2-(2-Гидрокси-2-фенилэтокси)бензол-1,4-диол

Раствор 2-[2,5-бис(бензилокси)фенокси]-1-фенилэтанола (3,9 г) в этаноле (175 мл) гидрировали в присутствии 10% палладия на угле (100 мг) при давлении 30 фунт/дюйм². Катализатор удаляли фильтрацией и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток перекристаллизовывали из смеси толуол-этилацетат, 8:1 (15 мл). Выход 2-(2-гидрокси-2-фенилэтокси)бензол-1,4-диола составлял 1,2 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 3,79 (дд, J=9,6, 8,3 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,94 (ддд, J=3,6, 8,3, 3,9 Гц, 1H), 5,66 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,34 (д, J=2,3, 1H), 6,57 (д, J=8,5, 1H), 7,26-7,47 (м, 5H), 7,97 (с, 1H), 8,66 (с, 1H).

g) 2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ол

Раствор 2-(2-гидрокси-2-фенилэтокси)бензол-1,4-диола (1,2 г) в толуоле (75 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч в присутствии катализатора Amberlyst 15 (0,5 г). После фильтрации выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (толуол/этилацетат/уксусная кислота=8:1:1). Выход 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ола составлял 0,5 г.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,02 (дд, J=8,5, 11,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=2,3, 11,4 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36-7,47 (м, 5H), 8,99 (с, 1H).

h) 2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-нитропиридин

Раствор 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ола (80 мг), 2-хлор-5-нитропиридина (56 мг) и карбоната калия (52 мг) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения смеси добавляли воду (10 мл) и осажденный продукт фильтровали, промывали водой и 2-пропанолом и сушили при пониженном давлении. Выход составлял 60 мг и т. пл. 163-170°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,16 (дд, J=8,5, 11,6 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=2,6, 8,5 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=2,6, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 5H), 8,60 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,8 Гц, 1H).

Пример 21. 2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-3-нитропиридин

2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-3-нитропиридин получали из 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ола (80 мг) и 2-хлор-3-нитропиридина (56 мг) таким же способом, как и указанный выше 2-(2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-нитропиридин. Выход составлял 30 мг и т.пл. <60°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,16 (дд, J=8,6, 11,4 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=2,5, 8,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,5, 8,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,34-7,52 (м, 6H), 8,43 (дд, J=1,9, 4,8 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H).

Пример 22. 2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-трифторметилпиридин

2-(2,3-Дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-трифторметилпиридин получали из 2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-ола (80 мг) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (64 мг) таким же способом, как и указанный выше 2-(2,3-дигидро-2-фенилбензо[1,4]диоксин-6-илокси)-5-нитропиридин. Выход составлял 50 мг и т.пл. 104-110°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 4,15 (дд, J=8,3, 11,4 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=2,3, 11,4 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 5H), 8,20 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,6 Гц, 1H).

Пример 23. 5-Нитро-2-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илокси)пиридин

а) 6-Метокси-2-фенил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он

Смесь ацетата палладия (II) (0,57 г), рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1,91 г) и трет-бутоксид калия (4,15 г) в сухом толуоле перемешивали в атмосфере аргона в течение 10 мин. Добавляли бромбензол (5,34 г) и 6-метокси-1-тетралон (3,0 г), сольватированный в сухом толуоле, и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этиловым эфиром. Органический экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента толуола и смеси толуол-этилацетат (9:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,87 (д, 1H, J 7,8 Гц), 7,16-7,33 (м, 5H), 6,91-6,94 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 1H), 2,92-2,98 (м, 1H), 2,23-2,38 (м, 2H).

b) 6-Гидрокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он

6-Метокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он (1,0 г) с 47% НВг (20 мл) кипятили с обратным холодильником до исчезновения исходных продуктов. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Этилацетат сушили и выпаривали. Продукт перекристаллизовывали из толуола.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,35 (с, 1Н), 7,79 (д, 1Н, J 8,6 Гц), 7,15-7,33 (м, 5Н), 6,75 (дд, 1Н, J 8,6, 2,4 Гц), 6,68 (д, 1Н, J 2,3 Гц), 3,79-3,85 (м, 1Н), 2,99-3,06 (м, 1Н), 2,83-2,90 (м, 1Н), 2,19-2,33 (м, 2Н).

с) 6-Фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол

К раствору 6-гидрокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (50 мг) в трифторуксусной кислоте добавляли триэтиламин (8 мг). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Выпаривали растворитель, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты сушили и выпаривали.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,02 (с, 1Н), 7,18-7,32 (м, 5Н), 6,87 (д, 1Н, J 7,9), 6,50-6,53 (м, 2Н), 2,68-2,92 (м, 5Н), 1,94-1,99 (м, 1Н), 1,81-1,89 (м, 1Н).

d) 5-Нитро-2-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илокси)пиридин

6-Фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол (30 мг), 2-хлор-5-нитропиридин (21 мг) и фторид калия (23 мг) в сухом диметилформамиде нагревали при 120°C до исчезновения исходных продуктов. Добавляли воду и 1н. НСl и смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали насыщенным раствором соли и водой, сушили и выпаривали. Продукт перекристаллизовывали из толуола.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1Н, J 2,4 Гц), 8,61 (дд, 1Н, J 9,0, 2,5), 7,18-7,35 (м, 7Н), 6,95-6,99 (м, 2Н), 2,83-3,01 (м, 5Н), 1,87-2,04 (м, 2Н).

Пример 24. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он

6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он получали с использованием 50 мг 6-гидрокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она, 33 мг 2-хлор-5-нитропиридина и 37 мг фторида калия, следуя методике примера 23(d), описанной для получения 5-нитро-2-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илокси)пиридина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,07 (д, 1Н, J 2,8 Гц), 8,68 (дд, 1Н, J 9,0, 2,9), 8,01 (д, 1Н, J 8,5), 7,37 (д, 1Н, J 9,1 Гц), 7,21-7,38 (м, 7Н), 3,96-4,04 (м, 1Н), 3,15-3,23 (м, 1Н), 2,98-3,04 (м, 1Н), 2,39-2,48 (м, 1Н), 2,25-2,31 (м, 1Н).

Пример 25. 3-N-Ацетиламино-4-(2-фенилхроман-6-илокси)анизол

3-Амино-4-(2-фенилхроман-6-илокси)анизол примера 3 (0,174 г) растворяли в 2 мл сухого пиридина в атмосфере азота. Добавляли уксусный ангидрид (0,15 мл) и 10 мол.% 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP) и реакционный раствор перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре и гасили добавлением 1 мл H₂O. В реакционную смесь добавляли толуол и выпаривали досуха. Выпаривание толуола повторяли. Продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂ : EtOAc/ 98:2).

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,38 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,47-7,25 (м, 5Н), 6,85-6,66 (м, 4Н), 6,63 (дд, 1Н, J=8,8 Гц, J=3,0 Гц), 5,07 (дд, 1Н, J=9,9 Гц, J=1,9 Гц), 3,71 (с, 3Н), 3,0-2,85 (м, 1Н), 2,75-2,62 (с, 1Н), 2,20-2,10 (м, 1Н), 2,05 (с, 3Н), 2,08-1,90 (м, 1Н).

Пример 26. 5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

5-Нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин примера 1 (2,26 г) растворяли в 350 мл ледяной уксусной кислоты. Вследствие экзотермической реакции несколькими порциями добавляли цинковый порошок (8,48 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Цинк промывали ледяной уксусной кислотой. Кислоту выпаривали, добавляли толуол и выпаривали опять. Полученную смесь растворяли в CH₂Cl₂ и промывали 1М NaOH. Затем водную фазу промывали CH₂Cl₂. Обе органические фракции объединяли и сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали колоночной хроматографией.

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ 7,52 (д, 1Н, J=2,8 Гц), 7,46-7,30 (м, 5Н), 7,05 (дд, 1Н, J=8,6 Гц, J=3,0 Гц), 6,82-6,72 (м, 3Н), 6,69 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 5,08 (дд, 1Н, J=10,0 Гц; J=2,1 Гц), 5,00 (с, 2Н), 3,00-2,87 (м, 1Н), 2,74-2,64 (м, 1Н), 2,19-2,10 (м, 1Н), 2,05-1,91 (м, 1Н).

Пример 27. 5-N-Ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин примера 26 (0,955 г) растворяли в 8 мл сухого пиридина в атмосфере азота. Добавляли DMAP (0,038 г). Вследствие протекания сильноэкзотермической реакции, в реакционный раствор при комнатной температуре добавляли по каплям AcCl (0,26 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре и гасили медленным добавлением 1 мл H₂O. Добавляли 50 мл толуола и выпаривали досуха. Выпаривание толуола повторяли дважды. Полученную коричневатую смесь очищали колоночной хроматографией (EtOAc:CH₂Cl₂/60:40) с получением кристаллического, чуть желтоватого продукта. Затем продукт очищали перекристаллизацией из смеси MeOH: H₂O (71:29). Осадок фильтровали и промывали 2x10 мл охлажденной льдом смесью MeOH: H₂O (1:1).

¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,04 (с, 1Н), 8,27 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 8,01 (дд, 1Н, J=8,9 Гц, J=2,8 Гц), 7,47-7,31 (м, 5Н), 6,93 (д, 1Н, J=8,9 Гц), 6,85 (д, 2Н, J=6,8 Гц), 6,84 (с, 1Н), 5,11 (дд, 1Н, J=10,1 Гц,

$J=2,2$ Гц), 3,02-2,90 (м, 1Н), 2,71 (ддд, 1Н, $J=16,8$ Гц, $J=5,1$ Гц, $J=1,8$ Гц), 2,22-2,11 (м, 1Н), 2,08-1,92 (м, 1Н).

Пример 28. 5-N,N-Диацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин примера 26 (0,40 г) растворяли в 1,5 мл сухого пиридина в атмосфере азота. Добавляли DMAP (10 мол.%) и As_2O_3 (1,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Добавляли толуол и выпаривали досуха. Выпаривание толуола повторяли дважды. Продукт очищали колоночной хроматографией ($EtOAc:CH_2Cl_2/60:40$).

1H -ЯМР (400 МГц; d_6 -ДМСО): δ 8,05 (д, 1Н, $J=2,6$ Гц), 7,78 (дд, 1Н, $J=8,7$ Гц; $J=2,6$ Гц), 7,48-7,31 (м, 5Н), 7,07 (д, 1Н, $J=8,9$ Гц), 6,99-6,85 (м, 3Н), 5,13 (дд, 1Н, $J=10,1$ Гц; $J=1,9$ Гц), 3,05-2,92 (м, 1Н), 2,78-2,70 (м, 1Н), 2,21 (с, 6Н), 2,25-2,12 (м, 1Н), 2,08-1,94 (м, 1Н).

Пример 29. 2-(2-Фенилхроман-6-илокси)анилин

а) 2-Нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол

6-Гидроксифлаван (0,150 г) растворяли в сухом ДМСО (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли KI (0,166 г) и KOH (0,074 г) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 2-хлор-1-нитробензол (0,104 г) и раствор перемешивали при $+90^\circ C$ в течение 2,5 ч. Охлажденный раствор переносили в CH_2Cl_2 и промывали H_2O и 2М NaOH. Фазы разделяли и водную фазу промывали CH_2Cl_2 . Все органические фазы объединяли и промывали 1М HCl и затем H_2O (до pH~7) и насыщенным раствором соли. Раствор сушили над Na_2SO_4 и очищали фильтрацией в небольшой колонке с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси CH_2Cl_2 :н-гептан (60:40).

1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО): δ 8,01 (дд, 1Н, $J=8,1$ Гц; $J=1,7$ Гц), 7,69 (м, 1Н), 7,50-7,31 (м, 5Н), 7,31-7,24 (м, 1Н), 7,04 (дд, 1Н, $J=8,5$ Гц; $J=1,2$ Гц), 6,92 (с, 1Н), 6,90 (с, 2Н), 5,12 (дд, 1Н, $J=10,1$ Гц; $J=2,3$ Гц), 2,95 (ддд, 1Н, $J=16,9$ Гц; $J=11,2$ Гц, $J=5,8$ Гц), 2,73 (ддд, 1Н, $J=16,9$ Гц; $J=3,2$ Гц, $J=1,7$ Гц), 2,25-2,10 (м, 1Н), 2,08-1,90 (м, 1Н).

б) 2-(2-Фенилхроман-6-илокси)анилин

2-Нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол (0,160 г) как обычно растворяли в 30 мл ледяной уксусной кислоты. Добавляли цинковый порошок (1,190 г) несколькими порциями и смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Отфильтровывали цинк и смесь промывали ледяной уксусной кислотой и выпаривали. Остаток от выпаривания переносили в толуол и выпаривали опять. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и промывали 1М NaOH. Затем раствор NaOH промывали CH_2Cl_2 . Обе органические фракции объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очистку сырого продукта осуществляли элюированием в небольшой колонке с силикагелем с использованием в качестве элюента CH_2Cl_2 .

1H -ЯМР (400 МГц; d_6 -ДМСО): δ 7,45-7,28 (м, 5Н), 6,89-6,83 (м, 1Н), 6,80 (д, 1Н, $J=8,5$ Гц), 6,77 (дд, 1Н, $J=8,0$ Гц; $J=1,7$ Гц), 6,73-6,67 (м, 3Н), 6,54-6,48 (м, 1Н), 5,06 (дд, 1Н, $J=10,1$ Гц; $J=2,3$ Гц), 4,85 (с, 2Н), 2,99-2,87 (м, 1Н), 2,73-2,61 (м, 1Н), 2,19-2,09 (м, 1Н), 2,03-1,90 (м, 1Н).

Пример 30. 5-Трифторметил-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

а) 2-Нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол

2-Нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол получали, следуя методике примера 29(а), описанной для получения 2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензола, за исключением того, что 6-гидроксифлаван (0,339 г) использовали в 7 мл сухого ДМСО в атмосфере азота. Подобным образом добавляли также KI (0,374 г) и KOH (0,168 г) и 4-хлор-3-нитро-1-трифторметилбензол (0,24 мл). Продукт очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 :н-гептан/60:40).

1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО): δ 8,44 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 7,99 (дд, 1Н, $J=9,0$ Гц; $J=2,2$ Гц), 7,51-7,29 (м, 5Н), 7,15 (д, 1Н, $J=8,7$ Гц), 7,09-6,91 (м, 3Н), 5,15 (дд, 1Н, $J=10,1$ Гц; $J=2,3$ Гц), 3,08-2,90 (м, 1Н), 2,83-2,68 (м, 1Н), 2,25-2,11 (м, 1Н), 2,09-1,91 (м, 1Н).

б) 5-Трифторметил-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

2-Нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол (0,311 г) восстанавливали цинком (1,48 г) в 25 мл ледяной уксусной кислоты, следуя методике примера 29, описанной для получения 2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилина. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH_2Cl_2 :н-гептан/70:30).

1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО): δ 7,48-7,28 (м, 5Н), 7,06 (д, 1Н, $J=2,2$ Гц), 6,86 (дд, 1Н, $J=7,8$ Гц, $J=1,5$ Гц), 6,85-6,56 (м, 3Н), 6,72 (д, 1Н, $J=8,4$ Гц), 5,40 (с, 2Н), 5,10 (дд, 1Н, $J=10,0$ Гц; $J=2,3$ Гц), 3,04-2,87 (м, 1Н), 2,78-2,65 (м, 1Н), 2,24-2,10 (м, 1Н), 2,08-1,89 (м, 1Н).

Пример 31. 5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

а) 2,4-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол

2,4-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол получали, следуя методике примера 29(а), описанной для получения 2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси) бензола, за исключением того, что 6-гидроксифлаван (0,226 г) использовали в 5 мл сухого ДМСО в атмосфере азота. Подобным образом добавляли также KI (0,249 г), KOH (0,112 г) и 2,4-динитрохлорбензол (0,210 мг). Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH_2Cl_2 :н-гептан/75:25).

¹H-ЯМР (400 МГц; d₆-ДМСО): δ 8,88 (д, 1H, J=2,8 Гц), 8,45 (дд, 1H, J=9,4 Гц, J=2,9 Гц), 7,48-7,30 (м, 5H), 7,14 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,8 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=8,8 Гц, J=2,9 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,16 (дд, 1H, J=10,2 Гц, J=2,1 Гц), 3,08-2,93 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H).

б) 5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

2,4-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол (0,04 г) растворяли в 12 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли цинк (0,131 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Последующую обработку осуществляли, следуя методике примера 29, описанной для получения 2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилина. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH₂Cl₂:Et₃N/96:4).

¹H-ЯМР (300 МГц; d₆-ДМСО): δ 7,48-7,28 (м, 5H), 6,74 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,63 (дд, 1H, J=8,8 Гц, J=2,9 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,8 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,02 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,81 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J=2,6 Гц), 5,03 (дд, 1H, J=10,0 Гц, J=2,3 Гц), 4,62 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,99-2,82 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 1H).

Пример 32. 5-Циано-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

а) 4-Циано-2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол

4-Циано-2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол получали, следуя методике примера 29(а), описанной для получения 2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензола, за исключением того, что 6-гидроксифлаван (0,453 г) использовали в 10 мл сухого ДМСО в атмосфере азота. Подобным образом добавляли также KI (0,498 г), KOH (0,224 г) и 4-хлор-3-нитробензонитрил (0,365 мг). Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH₂Cl₂:н-гептан/90:10).

¹H-ЯМР (400 МГц; d₆-ДМСО): δ 8,64 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,06 (дд, 1H, J=8,8 Гц, J=2,1 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,07-6,93 (м, 3H), 5,15 (дд, 1H, J=10,1 Гц, J=2,1 Гц), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H).

б) 5-Циано-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

4-Циано-2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензол (0,155 г; 0,4 ммоль) восстанавливали до соответствующего анилина, следуя методике примера 29, описанной для получения 2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилина, за исключением того, что использовали 40 мл ледяной уксусной кислоты и 0,93 г цинкового порошка. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали 100% CH₂Cl₂).

¹H-ЯМР (300 МГц; d₆-ДМСО): δ 7,57-7,28 (м, 5H), 7,06 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,95-6,78 (м, 4H), 6,65 (д, 1H, J=8,3 Гц), 5,46 (с, 2H), 5,11 (дд, 1H, J=10,0 Гц, J=2,1 Гц), 3,03-2,88 (м, 1H), 2,78-2,66 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 2,08-1,89 (м, 1H).

Пример 33. N-Ацетил-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин (0,093 г) растворяли в 1 мл сухого пиридина в атмосфере азота. Добавляли DMAP (10 мол.%) и ангидрид уксусной кислоты (0,1 мл) и раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и затем гасили 0,5 мл H₂O. Раствор выпаривали досуха, добавляли толуол и выпаривали опять. Выпаривание толуола повторяли. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH₂Cl₂: i-PrOH/98:2) и перекристаллизовывали из 0,5 мл нагретого абсолютного этанола охлаждением и добавлением 0,5 мл.

¹H-ЯМР (400 МГц; d₆-ДМСО): δ 9,43 (с, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,48-7,30 (м, 5H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,89-6,74 (м, 4H), 5,10 (дд, 1H, J=9,9, J=2,0), 3,03-2,88 (м, 1H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 1H), 2,06 (с, 3H).

Пример 34. 3-Нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

6-Гидроксифлаван (0,150 г) растворяли в 3 мл сухого ДМФА в атмосфере азота. Добавляли KF (0,117 г) и раствор перемешивали в течение 30 мин при 120°C. Раствор немного охлаждали, добавляли 2-хлор-3-нитропиридин (0,212 г) и перемешивали в течение 7 ч при +120°C и всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь переносили в EtOAc и добавляли 1M HCl и воду и разделяли фазы. Органическую фазу промывали водой и pH доводили до 7,0 1M NaOH. Органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором соли и сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂:н-гептан/80 : 20).

¹H-ЯМР (400 МГц; d₆-ДМСО): δ 8,55 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=1,7 Гц), 8,42 (дд, 1H, J=4,9 Гц, J=1,7 Гц), 7,51-7,29 (м, 6H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,14 (дд, 1H, J=10,0 Гц, J=2,1 Гц), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H).

Пример 35. 3-Амино-5-(трифторметил)-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

а) 2,6-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол

2,6-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол получали, следуя методике примера 29(а), описанной для получения 2-нитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)бензола, за исключением того, что 6-гидроксифлаван (0,453 г) использовали в 10 мл сухого ДМСО в атмосфере азота. Подобным образом добавляли также KI (0,498 г), KOH (0,224 г) и 4-хлор-3,5-динитробензотрифторид (0,541 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц; d₆-ДМСО): δ 8,87 (с, 2H), 7,46-7,29 (м, 5H), 6,89-6,75 (м, 4H), 5,09 (дд, 1H, J=10,3 Гц, J=2,1 Гц), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,75-2,62 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 1H).

b) 3-Амино-5-(трифторметил)-2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилин

2,6-Динитро-1-(2-фенилхроман-6-илокси)-4-трифторметилбензол (0,198 г; 0,43 ммоль) восстанавливали до соответствующего диаминосоединения, следуя методике примера 29, описанной для получения 2-(2-фенилхроман-6-илокси)анилина, за исключением того, что использовали 25 мл ледяной уксусной кислоты и 1,525 г металлического цинкового порошка. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали 100% CH_2Cl_2).

^1H -ЯМР (400 МГц; d_6 -ДМСО): δ 7,45-7,28 (м, 5H), 6,76 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,65 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=3,0$ Гц), 6,62 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 5,04 (дд, 1H, $J=10,0$ Гц, $J=2,1$ Гц), 4,98 (с, 4H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H).

Пример 36. 5-Сукцинимидо-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

5-Амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин примера 26 (0,16 г) растворяли в 7,5 мл ледяной уксусной кислоты в атмосфере азота. Добавляли янтарный ангидрид (0,0563 г) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 60 мин и раствор охлаждали и выпаривали досуха. Добавляли толуол (25 мл) и опять выпаривали досуха. Продукт очищали колоночной хроматографией (в качестве элюента использовали смесь CH_2Cl_2 :i-PrOH/95:5).

^1H -ЯМР (400 МГц; d_6 -ДМСО): δ 8,03 (д, 1H, $J=2,6$ Гц), 7,73 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,48-7,31 (м, 5H), 7,10 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,95 (д, 1H, $J=2,6$ Гц), 6,92 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=2,7$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 5,13 (дд, 1H, $J=10,2$ Гц, $J=2,2$ Гц), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,84-6,68 (м, 1H), 2,79 (с, 4H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 37. 5-(О,О'-Диацетил-L-тартарикимидо)-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин

5-(О,О'-Диацетил-L-тартарикимидо)-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин получали, следуя методике примера 36, описанной для получения 5-сукцинимидо-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина, за исключением того, что 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин (0,318 г) и ангидрид (+)-диацетил-L-винной кислоты (0,227 г) кипятили с обратным холодильником в 15 мл ледяной уксусной кислоты в течение 60 мин.

^1H -ЯМР (400 МГц; d_6 -ДМСО): δ 8,10 (д, 1H, $J=2,6$ Гц), 7,79 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,49-7,30 (м, 5H), 7,13 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,97 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 6,93 (дд, 1H, $J=8,7$ Гц, $J=2,7$ Гц), 6,88 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,08 (с, 2H), 5,13 (дд, 1H, $J=10,1$ Гц, $J=1,9$ Гц), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 38. 5-Нитро-2-(2-фенилиндан-5-илокси)пиридин

a) 3-(4-Метоксифенил)-2-фенилакриловая кислота

К раствору p-анисового альдегида (10 г) и фенилуксусной кислоты (10 г) в уксусном ангидриде (25 мл) добавляли триэтиламин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли водный (600 мл) раствор карбоната калия (81 г). После добавления реакционную смесь нагревали при 60°C в течение часа. Перед нейтрализацией концентрированной хлористоводородной кислотой реакционную смесь охлаждали ниже 10°C. Осадок фильтровали и промывали водой.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 12,6 (уш.с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,4-7,3 (м, 3H), 7,2-7,1 (м, 2H), 7,0-6,9 (м, 2H), 6,8-6,7 (м, 2H), 3,70 (с, 3H). $(\text{M})^+ = 254$ (100%).

b) 3-(4-Метоксифенил)-2-фенилпропионовая кислота

13 г 3-(4-метоксифенил)-2-фенилакриловой кислоты растворяли в 600 мл этилацетата и в атмосфере азота добавляли 2,6 г 10% палладия на угле. Исходные продукты гидрировали при комнатной температуре с получением 3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропионовой кислоты с количественным выходом.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 12,3 (уш.с, 1H), 7,32-7,20 (м, 5H), 7,1-7,0 (м, 2H), 6,8-6,7 (м, 2H), 3,79 (дд, 1H, J 6,9, 8,7 Гц), 3,70 (с, 3H), 3,22 (дд, 1H, J 8,7, 13,7 Гц), 2,87 (дд, 1H, J 6,9, 13,7 Гц).

c) 6-Метокси-2-фенилиндан-1-он

К раствору 3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропионовой кислоты (4,6 г) в сухом метиленхлориде (26 мл) добавляли две капли сухого ДМФА. Добавляли тионилхлорид (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. В вакууме выпаривали растворитель. Осадок растворяли в метиленхлориде. Раствор охлаждали до 0-3°C. Данный раствор и хлорид алюминия (2,5 г) медленно перемешивали в течение 4 ч при поддержании температуры ниже 4°C. После смешивания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили вливанием в разбавленную, охлажденную льдом хлористо-водородную кислоту. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили и выпаривали. Неочищенный продукт растирали с получением 2,9 г 6-метокси-2-фенилиндан-1-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 7,56 (д, 1H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,18-7,13 (м, 3H), 4,02 (дд, 1H, J 3,9, 8,0 Гц), 3,82 (с, 3H), 3,61 (дд, 1H, J 8,0, 17,2 Гц), 3,11 (дд, 1H, J 3,9, 17,2 Гц).

d) 5-Метокси-2-фенилиндан

5-Метокси-2-фенилиндан получали с использованием 600 мг 6-метокси-2-фенилиндан-1-она, следуя методике примера 1(a), описанной для получения 2-фенилхроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 7,32-7,27 (м, 4Н), 7,21-7,18 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н, J 8,2 Гц), 6,83 (д, 1Н, J 2,4 Гц), 6,72 (дд, 1Н, J 2,4, 8,2 Гц), 3,72 (с, 3Н), 3,64 (к, 1Н, J 8,5 Гц), 3,23 (дт, 2Н, J 8,5, 15,9 Гц), 2,92 (м, 2Н).

е) 2-Фенилиндан-5-ол

Смесь 5-метокси-2-фенилиндана (200 мг) и концентрированной НВг (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5,5 ч. Реакционной смеси давали возможность охлаждаться до комнатной температуры, добавляли 20 мл смеси воды со льдом и ее экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли и сушили над Na₂SO₄. Растворители выпаривали с получением 2-фенилиндан-5-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 9,05 (уш.с, 1Н), 7,3-7,28 (м, 4Н), 7,26-7,15 (м, 1Н), 7,0 (д, 1Н, J 8,1 Гц), 6,64 (д, 1Н, J 1,9 Гц), 6,55 (дд, 1Н, J 1,9, 8,1 Гц), 3,60 (к, 1Н, J 8,6 Гц), 3,18 (м, 2Н), 2,86 (дт, 2Н, J 8,6, 16 Гц).

ф) 5-Нитро-2-(2-фенилиндан-5-илокси)пиридин

5-Нитро-2-(2-фенилиндан-5-илокси)пиридин получали с использованием 107 мг 2-фенилиндан-5-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения (2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 9,04 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1Н, J 2,9, 9,1 Гц), 7,38-7,28 (м, 5Н), 7,24-7,20 (м, 2Н), 7,11 (д, 1Н, J 2,2 Гц), 7,00 (дд, 1Н, J 2,2, 8,0 Гц), 3,72 (к, 1Н, J 8,9 Гц), 3,36-3,28 (м, 2Н), 3,01 (дд, 2Н, J 8,9, 15,3 Гц).

Пример 39. 5-Метокси-2-(2-фенилиндан-5-илокси)фениламин

а) 5-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилиндан

5-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилиндан получали с использованием 575 мг 2-фенилиндан-5-ола, следуя методике примера 3(a), описанной для получения 6-(4-метокси-2-нитрофенокси)2-фенилхромана.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 7,60 (д, 1Н, J 3,1 Гц), 7,35-7,28 (м, 5Н), 7,25-7,16 (м, 3Н), 6,86 (д, 1Н, J 2,3 Гц), 6,78 (дд, 1Н, J 2,3, 8,2 Гц), 3,84 (с, 3Н), 3,67 (к, 1Н, J 8,3 Гц), 3,25 (дд, 2Н, J 8,3, 15,7 Гц), 2,95 (м, 2Н). (M)⁺ = 361 (60%), 209 (100%).

б) 5-Метокси-2-(2-фенилиндан-5-илокси)фениламин

5-Метокси-2-(2-фенилиндан-5-илокси)фениламин получали с использованием 200 мг 5-(4-метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилиндана, следуя методике примера 3(b), описанной для получения 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 7,33-7,27 (м, 4Н), 7,23-7,18 (м, 2Н), 6,82 (д, 1Н, J 8,4 Гц), 6,81 (с, 1Н), 6,77 (дд, 1Н, J 2,3, 8,4 Гц), 6,69 (д, 1Н, J 2,3 Гц), 6,48 (уш.д, 1Н, J 6,4 Гц), 3,71 (с, 3Н), 3,66 (к, 1Н, J 8,3 Гц), 3,24 (дд, 2Н, J 8,3, 15,6 Гц), 2,93 (м, 2Н). (M)⁺ = 331 (100%).

Пример 40. 2-[2-(3-Фторфенил)индан-5-илокси]-5-метоксифениламин

а) 2-(3-Фторфенил)индан-5-ол

2-(3-Фторфенил)индан-5-ол получали с использованием 5 г 3-фторфенилуксусной кислоты, следуя методике примера 25(a-e), описанной для получения 2-фенилиндан-5-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 9,09 (с, 1Н), 7,37-7,29 (м, 1Н), 7,14-7,09 (м, 2Н), 7,02-6,98 (м, 2Н), 6,64 (д, 1Н, J 1,7 Гц), 6,55 (дд, 1Н, J 2,3, 8,1 Гц), 3,63 (к, 1Н, J 8,3 Гц), 3,24-3,12 (м, 2Н), 2,94-2,79 (м, 2Н).

б) 5-Метокси-2-[2-(3-фторфенил)индан-5-илокси]фениламин

5-Метокси-2-[2-(3-фторфенил)индан-5-илокси]фениламин получали с использованием 500 мг 2-(3-фторфенил)индан-5-ола, следуя методике примера 3(a-b), описанной для получения 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,26-7,21 (м, 1Н), 7,16 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 7,09 (д, 1Н, J 8,2 Гц), 7,02 (д, 1Н, J 7,7 Гц), 6,96-6,88 (м, 4Н), 6,83 (д, 1Н, J 9,1 Гц), 6,72 (дд, 1Н, J 2,9, 9,1 Гц), 3,69 (с, 3Н), 3,65 (к, 1Н, J 8,8 Гц), 3,26-3,19 (м, 2Н), 2,94 (дд, 2Н, J 8,8, 15,1 Гц).

Пример 41. 2-(2-Фенилиндан-5-илокси)фениламин

а) 5-(2-Нитрофенокси)-2-фенилиндан

5-(2-Нитрофенокси)-2-фенилиндан получали с использованием 200 мг 2-фенилиндан-5-ола и 150 мг 1-хлор-2-нитробензола, следуя методике примера 3(a), описанной для получения 6-(4-метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилхромана.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 8,04 (дд, 1Н, J 1,6, 8,3 Гц), 7,68 (ддд, 1Н, J 1,6, 7,4, 8,3 Гц), 7,36-7,27 (м, 6Н), 7,24-7,17 (м, 1Н), 7,11 (дд, 1Н, J 1,1, 8,4 Гц), 6,98 (уш.д, 1Н, J 2,3 Гц), 6,89 (дд, 1Н, J 2,3, 8,1 Гц), 3,69 (к, 1Н, J 8,5 Гц), 3,28 (дд, 2Н, J 8,5, 15,8 Гц), 3,05-2,95 (м, 2Н).

б) 2-(2-Фенилиндан-5-илокси)фениламин

2-(2-Фенилиндан-5-илокси)фениламин получали с использованием 170 мг 5-(2-нитрофенокси)-2-фенилиндана, следуя методике примера 29(b), описанной для получения 2-(2-фенилхроман-5-илокси)фениламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 7,32-7,27 (м, 4Н), 7,23-7,16 (м, 2Н), 6,92-6,87 (м, 1Н), 6,81-6,71 (м, 4Н), 6,56-6,53 (м, 1Н), 4,85 (уш.с, 2Н), 3,65 (к, 1Н, J 8,3 Гц), 3,23 (дд, 2Н, J 8,3, 15,5 Гц), 2,97-2,88 (м, 2Н).

Пример 42. 2-(2-Фенилиндан-5-илокси)-5-трифторметилбензол-1,3-диамин

а) 5-(2,6-Динитро-4-трифторметилфенокси)-2-фенилиндан

В раствор 2-фенилиндан-5-ола (200 мг) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли трет-бутоксид калия (117 мг). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 4-хлор-3,5-динитробензотрифторид (275 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 150°C. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду и этилацетат. В водный слой добавляли 1М хлористо-водородную кислоту и раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. 5-(2,6-динитро-4-трифторметилфенокси)-2-фенилиндан перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 8,89 (с, 2H), 7,33-7,27 (м, 4H), 7,23-7,18 (м, 2H), 6,96 (д, 1H, J 2,5 Гц), 6,83 (дд, 1H, J 2,5, 8,2 Гц), 3,67 (к, 1H, J 8,6 Гц), 3,27-3,19 (м, 2H), 2,97-2,89 (м, 2H).

б) 2-(2-Фенилиндан-5-илокси)-5-трифторметилбензол-1,3-диамин

2-(2-Фенилиндан-5-илокси)-5-трифторметилбензол-1,3-диамин получали с использованием 230 мг 5-(2,6-динитро-4-трифторметилфенокси)-2-фенилиндына, следуя методике примера 35(b), описанной для получения 2-(2-фенилхроман-6-илокси)-5-трифторметилбензол-1,3-диамина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): 7,33-7,27 (м, 4H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,14 (д, 1H, J 8,1 Гц), 6,73-6,69 (м, 2H), 6,31 (с, 2H), 4,98 (с, 4H), 3,64 (к, 1H, J 8,5 Гц), 3,26-3,18 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 2H).

Пример 43. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иламин

а) Оксим 6-гидрокси-2-фенилхроман-4-она

В охлажденный раствор 6-гидроксифлаванона (2 г), гидрохлорида гидроксиламина (900 мг) в этаноле (5 мл) и воды (2 мл) добавляли гидроксид натрия (122 мг). Образовавшуюся смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч и через каждые 45 мин добавляли гидрохлорид гидроксиламина (450 мг) и гидроксид натрия (61 мг). После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду (23 мл) и концентрированную хлористо-водородную кислоту (5,6 мл). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 11,3 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 2H), 7,43-7,33 (м, 3H), 7,21 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,80 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,72 (дд, 1H, J 2,9, 8,8 Гц), 5,07 (дд, 1H, J 3,2, 11,9 Гц), 3,28 (дд, 1H, J 3,2, 17,1 Гц), 2,64 (дд, 1H, J 11,9, 17,1 Гц).

б) 4-Амино-2-фенилхроман-6-ол

Раствор оксима 6-гидрокси-2-фенилхроман-4-она (2,07 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) добавляли в охлажденный раствор хлорида титана (IV) (1,9 мл) и боргидрида натрия (1,29 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл). Образовавшуюся смесь перемешивали в течение еще 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и pH доводили до 2-3. Полученную смесь экстрагировали толуолом. Водный слой подщелачивали раствором гидроксида натрия. Темный осадок фильтровали и промывали метанолом. Метаноловые промывки выпаривали досуха, растворяли в воде и нейтрализовали, и наконец фильтровали осадок. Выделяли смесь диастереоизомеров 4-амино-2-фенилхроман-6-ола в виде его гидрохлоридной соли. (M)⁺ = 241 (4,4%), 224 (10%), 137 (100%).

с) 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иламин

6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иламин получали с использованием 100 мг гидрохлоридной соли 4-амино-2-фенилхроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 2-(фенилхроман-6-илокси)пиридина. Выделяли смесь диастереоизомеров 6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иламина в виде его гидрохлоридной соли. (M)⁺ = 363 (22%), 259 (100%), 242 (70%), 224 (64%), 223 (62%).

Пример 44. N-[6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]ацетамид

В охлажденный раствор гидрохлорида 6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иламина (100 мг) и пиридина (41 мкл) в сухом ДМФА добавляли уксусный ангидрид (60 мкл). Образовавшуюся смесь перемешивали в течение еще 20 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили смесью воды со льдом и нейтрализовали. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Смесь диастереоизомеров N-[6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]ацетамида перекристаллизовывали из дихлорметана. (M)⁺ = 405 (24%), 301 (14%), 259 (100%), 242 (55%), 224 (96%).

Пример 45. Диметил-[6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]амин

а) 4-N,N-диметиламино-2-фенилхроман-6-ол

В раствор свободного основания 4-амино-2-фенилхроман-6-ола (263 мг) и 37% формальдегида (1,4 мл) в ацетонитриле (15 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (274 мг). Через 30 мин pH доводили до значения 6-7 уксусной кислотой. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха, осадок растворяли в 10% растворе гидроксида калия и экстрагировали метилхлоридом. Объединенные органические слои сушили и выпаривали с получением 4-N,N-диметиламино-2-фенилхроман-6-ола в виде смеси диастереоизомеров.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 8,79 (уш.с, 1H, основной и второстепенный), 7,5-7,3 (м, 5H, основной и второстепенный), 6,96 (д, 1H, J 2,8 Гц, основной), 6,75 (д, 1H, J 2,9 Гц, второстепенный), 6,69 (д, 1H, J 8,7 Гц, второстепенный), 6,63-6,60 (м, 1H, основной и второстепенный), 6,53 (дд, 1H, J 2,8, 8,7 Гц, основной), 5,17 (дд, 1H, J 2,7, 9,7 Гц, второстепенный), 5,04 (д, 1H, J 10,7 Гц, основной), 4,17 (дд, 1H, J 5,7, 11,4 Гц,

основной), 3,35 (м, 1Н, второстепенный), 2,24 (с, 3Н, второстепенный), 2,21 (с, 3Н, основной), 2,2-1,7 (м, 2Н, основной и второстепенный).

б) Диметил-[6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]амин

N,N-Диметил-[6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]амин получали с использованием 220 мг 4-N,N-диметиламино-2-фенилхроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 2-(фенилхроман-6-илокси)пиридина. N,N-Диметил-[6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ил]амин выделяли в виде смеси диастереоизомеров. (M)⁺ = 391 (8%), 347 (8%), 346 (8%), 287 (68%), 147 (100%).

Пример 46. N-[6-(2-Фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид

В охлажденный раствор 6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-иламина (121 мг) в сухом ТГФ (2 мл) добавляли пиридин (77 мкл) и метансульфонилхлорид (32 мкл). После перемешивания образовавшейся смеси при 0°C в течение еще 2 ч добавляли 1М хлористо-водородную кислоту. Раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. N-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид перекристаллизовывали из диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,64 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н, J 2,8 Гц), 7,67 (дд, 1Н, J 2,8, 8,8 Гц), 7,47-7,31 (м, 5Н), 6,97 (д, 1Н, J 8,8 Гц), 6,89-6,82 (м, 3Н), 5,12 (дд, 1Н J 2,2, 10,1 Гц), 3,0-2,9 (м, 1Н), 2,98 (с, 3Н), 2,77-2,69 (м, 1Н), 2,20-2,13 (м, 1Н), 2,04-1,96 (м, 1Н).

Пример 47. 1-Метил-3-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]тиомочевина

Раствор 6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-иламина (150 мг) и метилизотиоцианата (94 мкл) в этаноле кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения выпаривали растворители. Неочищенный продукт 1-метил-3-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]тиомочевину очищали колоночной хроматографией (5% метанол в дихлорметане).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,45 (уш.с, 1Н), 8,02 (д, 1Н, J 2,7 Гц), 7,81 (дд, 1Н, J 2,7, 8,8 Гц), 7,70 (уш.с, 1Н), 7,47-7,38 (м, 4Н), 7,36-7,32 (м, 1Н), 6,94-6,86 (м, 4Н), 5,12 (дд, 1Н J 2,3, 10,1 Гц), 2,98-2,93 (м, 1Н), 2,90 (д, 3Н, J 4,3 Гц), 2,76-2,71 (м, 1Н), 2,19-2,15 (м, 1Н), 2,15-1,99 (м, 1Н).

Пример 48. 3-[6-(5-Нитропиридин-2-илокси)хроман-2-ил]фенол

а) 6-Гидрокси-2-(3-гидроксифенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(3-гидроксифенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,50 (уш.с, 1Н), 9,41 (уш.с, 1Н), 7,22-7,17 (м, 1Н), 7,11 (д, 1Н, J 3,0 Гц), 7,03 (дд, 1Н J 3,0, 8,9 Гц), 6,64 (д, 1Н, J 8,9 Гц), 6,92-6,90 (м, 2Н), 6,76-6,73 (м, 1Н), 5,46 (дд, 1Н J 2,9, 12,7 Гц), 3,09 (дд, 1Н, J 12,7, 16,9 Гц), 2,75 (дд, 1Н, J 2,9, 16,9 Гц).

б) 2-(3-Гидроксифенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Гидроксифенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,43 (уш.с, 1Н), 8,88 (уш.с, 1Н), 7,19-7,15 (м, 1Н), 6,87 (д, 1Н, J 2,7 Гц), 6,84-6,82 (м, 2Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 6,58 (д, 1Н, J 8,7 Гц), 6,53 (дд, 1Н, J 2,7, 8,7), 5,01 (д, 1Н, J 11,3 Гц), 4,86 (дд, 1Н, J 6,2, 10,8 Гц), 2,25-2,19 (м, 1Н), 1,88-1,75 (м, 1Н).

с) 2-(3-Гидроксифенил)хроман-6-ол

2-(3-Гидроксифенил)хроман-6-ол получали из 2-(3-гидроксифенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,38 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 7,17-7,13 (м, 1Н), 6,82-6,79 (м, 2Н), 6,70-6,67 (м, 1Н), 6,62 (д, 1Н, J 8,6 Гц), 6,52-6,47 (м, 2Н), 4,89 (дд, 1Н, J 2,1, 9,9 Гц), 2,86-2,82 (м, 1Н), 2,65-2,59 (м, 1Н), 2,09-2,04 (м, 1Н), 1,91-1,85 (м, 1Н).

д) 3-[6-(5-Нитропиридин-2-илокси)хроман-2-ил]фенол

3-[6-(5-Нитропиридин-2-илокси)хроман-2-ил]фенол получали из 2-(3-гидроксифенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси) пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,44 (с, 1Н), 9,04 (д, 1Н, J 2,8 Гц), 8,60 (дд, 1Н, J 2,8, 9,1 Гц), 7,21-7,16 (м, 2Н), 7,00-6,94 (м, 2Н), 6,91-6,84 (м, 3Н), 6,73-6,70 (м, 1Н), 5,06 (дд, 1Н, J 2,1, 9,9 Гц), 2,99-2,92 (м, 1Н), 2,75-2,69 (м, 1Н), 2,17-2,01 (м, 1Н), 2,00-1,93 (м, 1Н).

Пример 49. 6-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 830 мг 2-[2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 14(д)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,51 (д, 1Н, J 2,9 Гц), 7,36-7,25 (м, 3Н), 7,05 (дд, 1Н, J 8,6, 2,9 Гц), 6,84-6,68 (м, 4Н), 5,29 (д, 1Н, J 8,6), 4,99 (с, 2Н), 2,96 (м, 1Н), 2,72 (м, 1Н), 2,14 (м, 1Н), 2,01 (м, 1Н).

Пример 50. N-{6-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид

N-{6-[2-(2,5-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 370 мг 6-[2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 49), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаратив-

ной ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гептан (4:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,01 (дд, 1H, J 8,9, 2,7 Гц), 7,26 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,92-6,84 (м, 4H), 5,32 (дд, 1H, J 10,1, 1,6 Гц), 2,99 (ддд, 1H, J -16,9, 11,4, 5,9 Гц), 2,78 (ддд, 1H, J -16,9, 8,4, 5,1 Гц), 2,26 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,97 (м, 1H).

Пример 51. 6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин
6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 240 мг 2-[2-(2-фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 19 (д)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,52 (м, 1H), 7,51 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,41 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,05 (дд, 1H, J 8,6, 3,0 Гц), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,70 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,31 (дд, 1H, J 10,3, 2,2 Гц), 5,00 (с, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,06 (м, 1H).

Пример 52. N-{6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид
N-{6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 220 мг 6-[2-(2-фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 51), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси метанола и диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 10,06 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,01 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,93 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,89-6,85 (м, 3H), 5,34 (дд, 1H, J 10,2, 2,2 Гц), 3,01 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,04 (с, 3H).

Пример 53. N-{6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид
N-{6-[2-(2-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид получали из 400 мг 6-[2-(2-фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 51), следуя методике примера 46, описанной для получения N-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамида. Продукт кристаллизовали из смеси метанола и диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,67 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,67 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,98 (дд, 1H, J 8,8 Гц), 6,92-6,84 (м, 3H), 5,35 (дд, 1H, J 10,4, 2,3 Гц), 3,01 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,76 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,04 (м, 1H).

Пример 54. 6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин
6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 2,34 г 2-[2-(3-фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 9(d)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,51 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,44 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H, J 8,6, 3,0 Гц), 6,83-6,73 (м, 3H), 6,69 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,13 (дд, 1H, J 10,0, 3,0 Гц), 5,00 (с, 2H), 2,93 (ддд, 1H, J -16,8, 10,5, 5,3 Гц), 2,68 (ддд, 1H, J -16,8, 8,0, 4,4 Гц), 2,18 (м, 1H), 1,96 (м, 1H).

Пример 55. N-{6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид
N-{6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 300 мг 6-[2-(3-фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 54), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси метанола и диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 10,09 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,02 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 7,46 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 6,93 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,89-6,83 (м, 3H), 5,16 (дд, 1H, J 10,1, 2,1 Гц), 2,95 (ддд, 1H, J -16,5, 11,0, 6,5 Гц), 2,71 (ддд, 1H, J -16,5, 8,7, 4,4 Гц), 2,19 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,96 (м, 1H).

Пример 56. 6-(5-Аминопиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он
6-(5-Аминопиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-он получали из 100 мг 6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-она (пример 6), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,62 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,06 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,76 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,50 (дд, 1H, J 13,0, 2,9 Гц), 3,08 (дд, 1H, J -17,0, 13,0 Гц), 2,82 (дд, 1H, J -17,0, 2,9 Гц).

Пример 57. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-иловый эфир уксусной кислоты
В раствор 100 мг 6-(5-нитропиридин-2-илокси)-2-фенилхроман-4-ола (пример 8(b)) в сухом пиридине добавляли по каплям ангидрид уксусной кислоты (0,26 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Затем ее вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 1M раствором HCl, водой и насыщенным раствором NaCl. Затем ее сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,05 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,52-7,35 (м, 5H), 7,23 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,98 (д, 1H, J 8,5 Гц), 6,18 (дд, 1H, J 10,1, 6,4 Гц), 5,44 (дд, 1H, J 11,4, 1,4 Гц), 2,51 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,05 (с, 3H).

Пример 58. Метансульфонат 6-(2-аминоэтоксид)-2-фенилхроман-4-она

а) 6-(2-Азидоэтоксид)-2-фенилхроман-4-он

6-(2-Азидоэтоксид)-2-фенилхроман-4-он получали из 1,0 г 6-гидроксифлаванона, следуя методике примера 4(а), описанной для получения 6-(2-азидоэтоксид)-2-фенилхромана.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,53-7,51 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 4H), 7,22 (дд, 1H, J 9,0, 3,1 Гц), 7,04 (д, 1H, J 9,0 Гц), 5,51 (дд, 1H, J 13,1, 3,0 Гц), 4,17 (т, 2H, J 4,9 Гц), 3,60 (т, 2H, J 4,9 Гц), 3,11 (дд, 1H, J -16,9, 13,1 Гц), 2,85 (дд, 1H, J -16,9, 3,0 Гц).

б) Метансульфонат 6-(2-аминоэтоксид)-2-фенилхроман-4-она

Метансульфонат 6-(2-аминоэтоксид)-2-фенилхроман-4-она получали из 6-(2-азидоэтоксид)-2-фенилхроман-4-она, следуя методике примера 4(б), описанной для получения метансульфоната 2-(2-фенилхроман-6-илокси)этиламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,91 (уш.с, 3H), 7,55-7,54 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,31 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,28 (дд, 1H, 8,8, 3,1 Гц), 7,12 (д, 1H, 8,8 Гц), 5,63 (дд, 1H, J 13,0, 3,0 Гц), 4,17 (т, 2H, J 5,1 Гц), 3,25 (дд, 1H, J -16,9, 13,0 Гц), 3,23 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H, J -16,9, 3,0 Гц), 2,29 (с, 3H).

Пример 59. 2-(3-Бромфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(3-Бромфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 215 мг 2-(3-бромфенил)хроман-4,6-диола (пример 15(б)), следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,69 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J 2,7 Гц), 7,22 (д, 1H, 9,1 Гц), 7,02 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,65 (д, 1H, J 6,4 Гц), 5,33 (д, 1H, J 10,8 Гц), 4,97 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 1,94 (м, 1H).

Пример 60. 2-(2-Фторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2-Фторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 315 мг 2-(2-фторфенил)хроман-4,6-диола (пример 19(б)), следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,61 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,23 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,02 (дд, 1H, J 8,7, 3,1 Гц), 6,89 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,69 (д, 1H, J 6,3 Гц), 5,55 (д, 1H, J 11,9 Гц), 5,00 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,07 (м, 1H).

Пример 61. 2-(2,5-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2,5-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 200 мг 2-(2,5-дифторфенил)хроман-4,6-диола (пример 14(б)), следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаративной ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат (4:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,03 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,50 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,08-6,95 (м, 5H), 5,50 (д, 1H, J 11,1 Гц), 5,09 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,05 (м, 1H).

Пример 62. 2-(3-Фторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(3-Фторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 890 мг 2-(3-фторфенил)хроман-4,6-диола (пример 9(б)), следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием градиентного элюирования смесью этилацетат-гептан (20% ≥ 33%) и затем кристаллизовали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,48 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 3H), 7,02 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,67 (д, 1H, J 6,4 Гц), 5,34 (д, 1H, J 10,4 Гц), 4,98 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

Пример 63. Гидрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-этоксифениламина

а) 1-Хлор-4-этокси-2-нитробензол

4-Хлор-3-нитробензол (5,0 г) растворяли в ацетоне и добавляли этилиодид (2,5 мл) и карбонат калия (4,4 г). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 7,64 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H, J 9,0, 3,1 Гц), 4,12 (кв, 2H, J 7,0 Гц), 1,34 (т, 3H, 7,0 Гц).

б) 2-(2,5-Дифторфенил)-6-(4-этокси-2-нитрофеноксид)хроман

320 мг 2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-ола (пример 14(с)) растворяли в сухом ДМФА и добавляли трет-бутоксид калия (150 мг). Образовавшуюся смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли 1-хлор-4-этокси-2-нитробензол (250 мг). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавляли 1М раствор HCl и ее экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (3:1).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,43 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,25 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 4H), 6,89-6,75 (м, 3H), 5,31 (д, 1H, J 9,1 Гц), 4,06 (кв, 2H, J 7,0 Гц), 2,97 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,44 (т, 3H, 7,0 Гц).

с) Гидрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-этоксифениламина

Гидрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-этоксифениламина получали из 120 мг 2-(2,5-дифторфенил)-6-(4-этоксифенилокси)хромана, следуя методике примера 3(b), описанной для получения 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,26-7,22 (м, 2H), 7,01-6,74 (м, 7H), 5,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 3,90 (кв, 2H, J 6,9 Гц), 2,90 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,34 (т, 3H, 6,9 Гц).

Пример 64. 5-Нитро-2-[2-(4-трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин

а) 6-Гидрокси-2-(4-трифторметилфенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(4-трифторметилфенил)хроман-4-он получали из 2,0 г 2'5'-дигидроксиацетофенона и 2,1 мл 4-трифторметилбензальдегида, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (2:1). Дополнительную очистку осуществляли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси толуол-этилацетат (4:1). И наконец, продукт кристаллизовали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,47 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 4H), 7,13 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,99 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,70 (дд, 1H, J 12,9, 2,9 Гц), 3,16 (дд, 1H, J -16,9, 12,9 Гц), 2,86 (дд, 1H, J -16,9, 2,9 Гц).

б) 2-(4-Трифторметилфенил)хроман-4,6-диол

2-(4-Трифторметилфенил)хроман-4,6-диол получали из 860 мг 2-(4-трифторметилфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 8,86 (с, 1H), 7,77 (д, 2H, J 8,3 Гц), 7,68 (д, 2H, J 8,3 Гц), 6,89 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,63 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 8,7, 2,9 Гц), 5,45 (д, 1H, J 7,0 Гц), 5,26 (д, 1H, J 11,2 Гц), 4,90 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,85 (м, 1H).

с) 2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-ол

2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-ол получали из 730 мг 2-(4-трифторметилфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(c), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 8,82 (с, 1H), 7,75 (д, 2H, J 8,3 Гц), 7,65 (д, 2H, J 8,3 Гц), 6,67 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,53 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,51 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 5,12 (д, 1H, J 8,3 Гц), 2,90 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,92 (м, 1H).

д) 2-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 605 мг 2-(4-трифторметилфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента 1,5% этилацетата в толуоле и затем выкристаллизовывали из смеси 2-пропанола и ацетона.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,79 (д, 2H, J 8,2 Гц), 7,70 (д, 1H, J 8,2 Гц), 7,21 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,01 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 6,98 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,95 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,29 (дд, 1H, J 10,1, 2,0 Гц), 3,00 (ддд, 1H, J -16,9, 10,1, 5,8 Гц), 2,4 (ддд, 1H, J -16,9, 8,4, 4,5 Гц), 2,24 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

Пример 65. 6-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 275 мг 2-[2-(4-трифторметилфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 64 (d)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,78 (д, 2H, J 8,4 Гц), 7,68 (д, 2H, J 8,4 Гц), 7,52 (дд, 1H, J 2,9, 0,5 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 6,84 (м, 1H), 6,77-6,75 (м, 2H), 6,70 (дд, 1H, J 8,6, 0,5 Гц), 5,23 (дд, 1H, J 10,0, 2,0 Гц), 5,01 (с, 2H), 2,95 (ддд, 1H, J -16,8, 11,1, 5,9 Гц), 2,69 (ддд, 1H, J -16,8, 8,5, 4,8 Гц), 2,21 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

Пример 66. N-{6-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид

N-{6-[2-(4-Трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 140 мг 6-[2-(4-трифторметилфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 65), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 10,11 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,02 (дд, 1H, J 8,9, 2,7 Гц), 7,78 (д, 2H, J 8,3 Гц), 7,69 (д, 2H, J 8,3 Гц), 7,17 (м, 1H), 6,94-6,86 (м, 3H), 5,66 (д, 1H, J 8,2 Гц), 2,98 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,97 (м, 1H).

Пример 67. N-{6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид

N-{6-[2-(3-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид получали из 300 мг 6-[2-(3-фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 54), следуя методике примера 46, описан-

ной для получения N-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамида. Продукт очищали пропусканием через силикагель с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гептан (5:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,67 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H, J 2,8, 0,6 Гц), 7,67 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 7,46 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 6,98 (дд, 1H, J 8,8, 0,6 Гц), 6,90-6,88 (м, 3H), 5,16 (дд, 1H, J 10,0, 2,2 Гц), 2,99 (с, 3H), 2,96 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

Пример 68. 2-(4-Хлорфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

а) 6-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)хроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,8 г 4-хлорбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт растирали в этаноле.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,46 (с, 1H), 7,56 (д, 2H, J 8,5 Гц), 7,45 (д, 2H, J 8,5 Гц), 7,11 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,9, 2,8 Гц), 6,96 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,58 (дд, 1H, J 13,1, 2,9 Гц), 3,15 (дд, 1H, J -16,8, 13,1 Гц), 2,79 (дд, 1H, J -16,8, 2,9 Гц).

б) 2-(4-Хлорфенил)хроман-4,6-диол

2-(4-Хлорфенил)хроман-4,6-диол получали из 375 мг 2-(4-хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,84 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 4H), 6,88 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,60 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,55 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 5,43 (уш.с, 1H), 5,14 (дд, 1H, J 11,9, 1,6 Гц), 4,87 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,85 (м, 1H).

с) 2-(4-Хлорфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(4-Хлорфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 330 мг 2-(4-хлорфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (2:1).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,54-7,47 (м, 4H), 7,25 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,02 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 6,89 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,65 (д, 1H, J 6,4 Гц), 5,33 (д, 1H, J 10,6 Гц), 4,98 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,94 (м, 1H).

Пример 69. 2-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(2,4-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2,4-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,6 мл 2,4-дифторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,46 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,13 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,95 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,74 (дд, 1H, J 13,5, 2,8 Гц), 3,28 (дд, 1H, J -16,9, 13,5 Гц), 2,74 (дд, 1H, J -16,9, 2,8 Гц).

б) 2-(2,4-Дифторфенил)хроман-4,6-диол

2-(2,4-Дифторфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,47 г 2-(2,4-дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,86 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,59 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,9, 2,7 Гц), 5,46 (с, 1H), 5,32 (дд, 1H, J 11,9, 1,4 Гц), 4,88 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

с) 2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-ол

2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-ол получали из 800 мг 2-(2,4-дифторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,83 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 5,17 (дд, 1H, J 10,3, 2,3 Гц), 2,92 (ддд, 1H, J -17,0, 11,5, 5,8 Гц), 2,66 (ддд, 1H, J -17,0, 5,0, 2,7 Гц), 2,09 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

д) 2-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 720 мг 2-(2,4-дифторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 3,0 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,0, 3,0 Гц), 7,61 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,21 (д, 1H, J 9,0 Гц), 7,17 (м, 1H), 7,02 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,97 (дд, 1H, J 8,9, 2,9 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,34 (дд, 1H, J 9,9, 2,0 Гц), 3,03 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,07 (м, 1H).

Пример 70. 6-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 845 мг 2-[2-(2,4-дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 69(д)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси) пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,58 (м, 1H), 7,51 (д, 1H, J 3,3 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H, J 8,3, 3,3 Гц), 6,84-6,73 (м, 3H), 6,70 (д, 1H, J 8,3 Гц), 5,27 (дд, 1H, J 10,3, 2,3 Гц), 5,01 (с, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,03 (м, 1H).

Пример 71. N-{6-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид

N-{6-[2-(2,4-Дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид получали из 100 мг 6-[2-(2,4-дифторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 70), следуя методике примера 46, описанной для получения N-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамида. Продукт кристаллизовали из смеси метанола и диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,67 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,67 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 7,60 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,98 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,92-6,86 (м, 3H), 5,31 (дд, 1H, J 10,3, 2,3 Гц), 3,01 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,76 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,06 (м, 1H).

Пример 72. 2-(2,4-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2,4-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 520 мг 2-(2,4-дифторфенил)хроман-4,6-диола (пример 69(b)), следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,66 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,26 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,23 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,17 (м, 1H), 7,02 (дд, 1H, J 8,9, 2,9 Гц), 6,88 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,70 (уш.с, 1H), 5,52 (дд, 1H, J 11,9, 1,5 Гц), 5,00 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,09 (м, 1H).

Пример 73. 2-[2-(2-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(2-Хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2-Хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,8 г 2-хлорбензальдегида, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт пропускали через силикагель с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат и затем растирали в этаноле.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,49 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H, J 7,7, 2,0 Гц), 7,53 (дд, 1H, J 7,6, 1,8 Гц), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,93 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,78 (дд, 1H, J 13,6, 2,6 Гц), 3,19 (дд, 1H, J -16,9, 13,6 Гц), 2,78 (дд, 1H, J -16,9, 2,6 Гц).

б) 2-(2-Хлорфенил)хроман-4,6-диол

2-(2-Хлорфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,12 г 2-(2-хлорфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,63 (дд, 1H, J 7,7, 1,8 Гц), 7,49 (дд, 1H, J 7,8, 1,4 Гц), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,63 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 8,9, 2,9 Гц), 5,39 (дд, 1H, J 11,7, 1,5 Гц), 4,90 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 1,82 (м, 1H).

с) 2-(2-Хлорфенил)хроман-6-ол

2-(2-Хлорфенил)хроман-6-ол получали из 500 мг 2-(2-хлорфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,58-7,36 (м, 4H), 6,66 (м, 1H), 6,55-6,51 (м, 2H), 5,23 (дд, 1H, J 10,1, 2,1 Гц), 2,92 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,87 (м, 1H).

д) 2-[2-(2-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2-Хлорфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 485 мг 2-(2-хлорфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9, 0,5 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,62 (дд, 1H, J 7,5, 1,8 Гц), 7,51 (дд, 1H, J 7,6, 1,7 Гц), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H, J 9,1, 0,5 Гц), 7,04 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,99 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 6,94 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,40 (дд, 1H, J 10,4, 2,1 Гц), 3,04 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,95 (м, 1H).

Пример 74. 2-(2-Хлорфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2-Хлорфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 520 мг 2-(2-хлорфенил)хроман-4,6-диола (пример 68(b)), следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,68 (дд, 1H, J 7,6, 1,8 Гц), 7,51-7,40 (м, 3H), 7,27 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,23 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,92 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,59 (д, 1H, J 10,6 Гц), 5,02 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,93 (м, 1H).

Пример 75. 5-Нитро-2-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин

а) 6-Гидрокси-2-(4-фторфенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(4-фторфенил)хроман-4-он получали из 2,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 1,6 мл 4-фторбензальдегида, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,59 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,9, 3,1 Гц), 6,96 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,56 (дд, 1H, J 13,2, 2,8 Гц), 3,18 (дд, 1H, J -16,9, 13,2 Гц), 2,77 (дд, 1H, J -16,9, 2,8 Гц).

b) 2-(4-фторфенил)хроман-4,6-диол

2-(4-фторфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,5 г 2-(4-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,84 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,59 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 5,42 (уш.с, 1H), 5,12 (д, 1H, J 10,7 Гц), 4,87 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,89 (м, 1H).

с) 2-(4-фторфенил)хроман-6-ол

2-(4-фторфенил)хроман-6-ол получали из 480 мг 2-(4-фторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,38 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,77 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,61 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 6,57 (д, 1H, J 8,6 Гц), 4,97 (дд, 1H, J 10,2, 2,4 Гц), 2,95 (ддд, 1H, J -16,8, 11,4, 6,2 Гц), 2,74 (ддд, 1H, J -16,8, 5,3, 3,1 Гц), 2,15 (м, 1H), 2,05 (м, 1H).

d) 2-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 160 мг 2-(4-фторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт очищали препаративной ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (4:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (дд, 1H, J 2,9, 0,4 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,51 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,20 (дд, 1H, J 9,1, 0,4 Гц), 7,01 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,96 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,15 (дд, 1H, J 10,3, 2,2 Гц), 2,94 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,01 (м, 1H).

Пример 76. 6-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали из 3,04 г 2-[2-(4-фторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 75 (d)), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,52-7,47 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 7,05 (дд, 1H, J 8,6, 3,0 Гц), 6,84-6,68 (м, 4H), 5,09 (дд, 1H, J 10,2, 2,1 Гц), 5,00 (уш.с, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

Пример 77. N-{6-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид

N-{6-[2-(4-Фторфенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}метансульфонамид получали из 442 мг 6-[2-(4-фторфенил)хроман-6-илокси] пиридин-3-иламина (пример 76), следуя методике примера 46, описанной для получения N-[6-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридин-3-ил]метансульфонамида. Продукт пропускали через силикагель с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гептан (10:3) и затем кристаллизовали из диэтилового эфира.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,72 (дд, 1H, J 8,9, 2,8 Гц), 7,40 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 4H), 6,74 (с, 1H), 5,03 (дд, 1H, J 10,4, 2,3 Гц), 3,01 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,07 (м, 1H).

Пример 78. 2-[2-(2,3-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(2,3-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он

2-(2,3-Дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,6 мл 2,3-дифторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,51 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,14 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,96 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,82 (дд, 1H, J 13,4, 2,8 Гц), 3,26 (дд, 1H, J -16,9, 13,4 Гц), 2,79 (дд, 1H, J -16,9, 2,8 Гц).

b) 2-(2,3-Дифторфенил)хроман-4,6-диол

2-(2,3-Дифторфенил)хроман-4,6-диол получали из 2,91 г 2-(2,3-дифторфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,88 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 6,89 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,61 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,55 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,49 (уш.с, 1H), 5,40 (дд, 1H, J 11,8, 1,4 Гц), 4,90 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

с) 2-(2,3-Дифторфенил)хроман-6-ол

2-(2,3-Дифторфенил)хроман-6-ол получали из 1,5 г 2-(2,3-дифторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,85 (с, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,64 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 6,54-6,51 (м, 2H), 5,25 (дд, 1H, J 10,2, 2,2 Гц), 2,93 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,01 (м, 1H).

d) 2-[2-(2,3-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(2,3-Дифторфенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 1,88 г 2-(2,3-дифторфенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 3,0 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 3,0 Гц), 7,45 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,21 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,03 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,98 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 6,92 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,42 (дд, 1H, J 10,4, 2,3 Гц), 3,04 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,08 (м, 1H).

Пример 79. 2-(2,6-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

а) 6-Гидрокси-2-(2,6-дифторфенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(2,6-дифторфенил)хроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 2,6 мл 2,6-дифторбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт растирали в этаноле.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,55 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,03 (дд, 1H, J 8,9, 3,0 Гц), 6,93 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,84 (дд, 1H, J 14,0, 3,0 Гц), 3,38 (дд, 1H, J -17,0, 14,0 Гц), 2,80 (дд, 1H, J -17,0, 3,0 Гц).

б) 2-(2,6-Дифторфенил)хроман-4,6-диол

2-(2,6-Дифторфенил)хроман-4,6-диол получали из 4,45 г 2-(2,6-дифторфенил)-6-гидроксихроман-4,6-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,87 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,90 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,55-6,54 (м, 2H), 5,46 (дд, 1H, J 12,2, 1,8 Гц), 4,87 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,23 (м, 1H).

с) 2-(2,6-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2,6-Дифторфенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 1,9 г 2-(2,6-дифторфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,03 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,52 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 4H), 7,01 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 6,83 (д, 1H, 8,8 Гц), 5,69-5,64 (м, 2H), 4,98 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,29 (м, 1H).

Пример 80. 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-(2-трифторметилфенил)хроман-4-ол

а) 6-Гидрокси-2-(2-трифторметилфенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(2-трифторметилфенил)хроман-4-он получали из 3,0 г 2',5'-дигидроксиацетофенона и 3,0 мл 2-трифторметилбензальдегида, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 2-(3-фторфенил)-6-гидроксихроман-4-она. Продукт растирали в этаноле.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,48 (с, 1H), 8,07 (м, 1H,) 7,86-7,79 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,15 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,95 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,70 (дд, 1H, J 13,8, 2,4 Гц), 3,38 (дд, 1H, J -16,9, 13,8 Гц), 2,66 (дд, 1H, J -16,9, 3,0 Гц).

б) 2-(2-Трифторметилфенил)хроман-4,6-диол

2-(2-Трифторметилфенил)хроман-4,6-диол получали из 1,43 г 2-(2-трифторметилфенил)-6-гидроксихроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,89 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 6,90 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,61 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 5,51 (д, 1H, J 6,5 Гц), 5,34 (д, 1H, J 11,6 Гц), 4,88 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,95 (м, 1H).

с) 6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-(2-трифторметилфенил)хроман-4-ол

6-(5-Нитропиридин-2-илокси)-2-(2-трифторметилфенил)хроман-4-ол получали из 350 мг 2-(2-трифторметилфенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,62 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,89 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,28 (д, 1H, J 2,7 Гц), 7,24 (д, 1H, 9,1 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 6,90 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,7 (уш.с, 1H), 5,38 (д, 1H, J 11,6 Гц), 5,01 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,05 (м, 1H).

Пример 81. 2-[3-(3-Фторфенил)хроман-7-илокси]-5-нитропиридин

а) 2-(3-Фторфенил)-1-(2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон

(3-фторфенил)уксусную кислоту (3,7 г) и 3-метоксифенол (3,0 г) растворяли в BF₃Et₂O (60 мл, 20 экв.) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 60-70°C до исчезновения исходных продуктов 9 ч и вливали в большой объем смеси воды со льдом. После экстракции этилацетатом объединенные органические слои промывали водой, сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента CH₂Cl₂.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 12,41 (уш.с, 1H), 8,02 (д, 1H, J 9,0 Гц), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 3H), 6,56 (дд, 1H, J 9,0, 2,5 Гц), 6,49 (д, 1H, J 2,5 Гц), 4,41 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

б) 3-(3-Фторфенил)-7-метоксихромен-4-он

2-(3-Фторфенил)-1-(2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон (1,76 г) растворяли в пиридине (88 мл). Добавляли пиперидин (8,8 мл) и триэтилортоформат (88 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 3,5 ч. После вливания смеси в воду и подкисления концентрированной HCl неочищенный продукт фильтровали. В результате очистки колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (7:3) получали 3-(3-фторфенил)-7-метоксихромен-4-он.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,57 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J 8,9 Гц), 7,45-7,50 (м, 3H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J 2,4 Гц), 7,12 (дд, 1H, J 8,9, 2,4 Гц), 3,92 (с, 3H).

с) 3-(3-Фторфенил)-7-гидроксихромен-4-он

3-(3-Фторфенил)-7-метоксихромен-4-он (320 мг) с 47% HBr (18 мл) кипятили с обратным холодильником до исчезновения исходных продуктов. Смесь вливали в воду и осадок фильтровали и сушили с получением 3-(3-фторфенил)-7-гидроксихромен-4-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 10,87 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J 8,7 Гц), 7,43-7,49 (м, 3H), 7,20-7,24 (м, 1H), 6,97 (дд, 1H, J 8,7, 2,2 Гц), 6,90 (д, 1H, J 2,2 Гц).

д) 3-(3-Фторфенил)хроман-7-ол

3-(3-Фторфенил)-7-гидроксихромен-4-он (160 мг) растворяли в этаноле (40 мл) и добавляли 10% Pd на угле (400 мг). Реакционную смесь гидрировали в течение 6 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. Затем ее фильтровали через рыхлый слой целлита и промывали этанолом. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(3-фторфенил)хроман-7-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,19 (уш.с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J 8,2 Гц), 6,30 (дд, 1H, J 8,2, 2,4 Гц), 6,20 (д, 1H, J 2,4 Гц), 4,22 (дд, 1H, J 10,3, 3,6 Гц), 4,02 (т, 1H, 10,3 Гц), 3,20 (м, 1H), 2,90 (м, 2H).

е) 2-[3-(3-Фторфенил)хроман-7-илокси]-5-нитропиридин

2-[3-(3-Фторфенил)хроман-7-илокси]-5-нитропиридин получали с использованием 125 мг 3-(3-фторфенил)хроман-7-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,07 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,47 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 7,33 (м, 1H), 7,16 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,95-7,06 (м, 4H), 6,69-6,71 (м, 2H), 4,38 (дд, 1H, J 10,6, 4,3 Гц), 4,06 (т, 1H, 10,6 Гц), 3,30 (м, 1H), 3,06 (м, 2H).

Пример 82. 5-Нитро-2-(3-фенилхроман-7-илокси)пиридин

а) 7-Гидрокси-3-фенилхромен-4-он

7-Гидрокси-3-фенилхромен-4-он коммерчески доступен или может быть синтезирован, следуя методикам примера 81 (а-с), описанным для получения 3-(3-фторфенил)-7-гидроксихромен-4-она. О спектре ¹H ЯМР сообщалось в литературе (Synth. Commun., 2000, 30(3), 469-484).

б) 3-Фенилхроман-7-ол

3-Фенилхроман-7-ол получали с использованием 0,5 г 7-гидрокси-3-фенилхромен-4-она, следуя методике примера 81(d), описанной для получения 3-(3-фторфенил)хроман-7-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 8,18 (уш.с, 1H), 7,31-7,34 (м, 4H), 7,25-7,27 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J 8,2 Гц), 6,30 (дд, 1H, J 8,2, 2,4 Гц), 6,20 (д, 1H, J 2,4 Гц), 4,21 (дд, 1H, J 10,3, 3,6 Гц), 4,00 (т, 1H, 10,3 Гц), 3,13 (м, 1H), 2,84-2,87 (м, 2H).

с) 5-Нитро-2-(3-фенилхроман-7-илокси)пиридин

5-Нитро-2-(3-фенилхроман-7-илокси)пиридин получали с использованием 200 мг 3-фенилхроман-7-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,05 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 6,70-6,74 (м, 2H), 4,31 (дд, 1H, J 10,4, 3,5 Гц), 4,12 (т, 1H, 10,4 Гц), 3,24 (м, 1H), 3,01-3,11 (м, 2H).

Пример 83. Гидрохлорид 5-метокси-2-(3-фенилхроман-7-илокси)фениламина

а) 7-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-3-фенилхроман

7-(4-Метокси-2-нитрофенокси)-3-фенилхроман получали с использованием 0,5 г 3-фенилхроман-7-ола, следуя методике примера 3(a), описанной для получения 6-(4-метокси-2-нитрофенокси)-2-фенилхромана.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,60 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,35 (м, 4H), 7,32 (дд, 1H, J 9,1, 3,1 Гц), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,21 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,12 (д, 1H, J 8,3 Гц), 6,48 (дд, 1H, J 8,3, 2,5 Гц), 6,38 (д, 1H, J 2,5 Гц), 4,26 (дд, 1H, J 10,4, 3,5 Гц), 4,08 (т, 1H, J 10,4 Гц), 3,85 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 2,90-3,04 (м, 2H).

б) Гидрохлорид 5-метокси-2-(3-фенилхроман-7-илокси)фениламина

Гидрохлорид 5-метокси-2-(3-фенилхроман-7-илокси)фениламина получали с использованием 310 мг 7-(4-метокси-2-нитрофенокси)-3-фенилхромана, следуя методике примера 3(b), описанной для получения гидрохлорида 5-метокси-2-(2-фенилхроман-6-илокси)фениламина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ: 7,32-7,35 (м, 4H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,05 (д, 1H, J 8,4 Гц), 6,76 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,46 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,43 (дд, 1H, J 8,4, 2,5 Гц), 6,28 (д, 1H, J 2,5 Гц), 6,24 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 4,24 (дд, 1H, J 10,4, 3,4 Гц), 4,05 (т, 1H, J 10,4 Гц), 3,18 (м, 1H), 2,88-3,01 (м, 2H).

Пример 84. 5-Нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатин-6-илокси)пиридин

а) 2-(2-Гидрокси-1-фенилэтилсульфанил)бензол-1,4-диол

К перемешиваемому раствору 2-меркаптобензол-1,4-диола (0,5 г) и карбоната калия (0,49 г) в воде (5 мл) добавляли 2-фенилоксиран (0,40 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем обрабатывали 2М HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили и выпаривали. Неочищен-

ный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (1:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,94 (уш.с, 1H), 8,72 (уш.с, 1H), 7,24-7,37 (м, 5H), 6,62-6,65 (м, 2H), 6,47 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 4,97 (уш.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 3,72 (м, 2H).

б) 2-Фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-ол

Раствор 2-(2-гидрокси-1-фенилэтилсульфанил)бензол-1,4-диола (0,83 г) в сухом толуоле (60 мл) перемешивали с Amberlyst 15 (0,5 г) при 60°C до исчезновения исходных продуктов. После фильтрования смеси и выпаривания растворителя неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (1:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,41 (м, 4H), 7,33-7,40 (м, 1H), 6,81 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,61 (д, 1H, J 3,0 Гц), 6,51 (дд, 1H, J 8,7, 3,0 Гц), 5,10 (дд, 1H, J 9,6, 1,9 Гц), 3,28 (дд, 1H, J 13,0, 9,6 Гц), 3,06 (дд, 1H, J 13,0, 1,9 Гц).

с) 5-Нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин

5-Нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин получали с использованием 269 мг 2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,07 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,47 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,43 (м, 4H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,02 (д, 1H, J 9,1 Гц), 6,99 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,95 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,82 (дд, 1H, J 8,9, 2,8 Гц), 5,21 (дд, 1H, J 9,7, 1,9 Гц), 3,31 (дд, 1H, J 13,2, 9,7 Гц), 3,11 (дд, 1H, J 13,2, 1,9 Гц).

Пример 85. 5-Нитро-2-(4-оксо-2-фенил-3,4-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин

К 5-нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридина (214 мг) в метаноле (80 мл) при 60°C добавляли маленькими порциями NaIO₄ (в целом 2,5 экв.) до исчезновения исходных продуктов. Смесь вливали в воду и осадок фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси гептан-этилацетат (1:1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,02 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,51 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,45-7,56 (м, 6H), 7,32 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 7,21 (д, 1H, J 9,0 Гц), 7,10 (д, 1H, J 9,1 Гц), 5,77 (дд, 1H, J 12,0, 1,5 Гц), 3,34 (дд, 1H, J 14,4, 1,5 Гц), 3,13 (дд, 1H, J 14,4, 12,0 Гц).

Пример 86. 2-(4,4-Диоксо-2-фенил-3,4-дигидро-2-бензо[1,4]оксатиин-6-илокси)-5-нитропиридин

К перемешиваемому раствору 5-нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридина (150 мг) в AcOH (3,7 мл) и воде (1,2 мл) добавляли KMnO₄ (125 мг) на бане со смесью воды со льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли воду (5 мл) и 30% H₂O₂ до завершения разложения избытка KMnO₄. Смесь разбавляли дополнительным количеством воды (20 мл). Белый осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 2-(4,4-диоксо-2-фенил-3,4-дигидро-2-бензо[1,4]оксатиин-6-илокси)-5-нитропиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,03 (д, 1H, J 2,8 Гц), 8,52 (дд, 1H, J 9,0, 2,8 Гц), 7,68 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,46-7,52 (м, 5H), 7,33 (дд, 1H, J 9,1, 2,8 Гц), 7,17 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,11 (д, 1H, J 9,0 Гц), 5,87 (дд, 1H, J 12,2, 1,6 Гц), 3,76 (дд, 1H, J 14,1, 12,2 Гц), 3,55 (дд, 1H, J 14,1, 1,6 Гц).

Пример 87. 5-Нитро-2-[2-(4-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

а) 6-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,48 (с, 1H), 8,29 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,83 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,13 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 7,01 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,77 (дд, 1H, J 13,0, 3,0 Гц), 3,15 (дд, 1H, J 16,8, 13,0 Гц), 2,89 (дд, 1H, J 16,8, 3,0 Гц).

б) 2-(4-Нитрофенил)хроман-4,6-диол

2-(4-Нитрофенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(4-нитрофенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,86 (с, 1H), 8,26 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,74 (д, 2H, J 6,9 Гц), 6,89 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,65 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,56 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 5,46 (д, 1H, J 6,9 Гц), 5,32 (д, 1H, J 10,5 Гц), 4,86-4,94 (м, 1H), 2,31-2,38 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H).

с) 2-(4-Нитрофенил)хроман-6-ол

2-(4-Нитрофенил)хроман-6-ол получали из 2-(4-нитрофенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,84 (с, 1H), 8,26 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,71 (д, 2H, J 6,9 Гц), 6,69 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,53 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 6,50 (д, 1H, J 2,8 Гц), 5,19 (дд, 1H, J 9,9, 2,2 Гц), 2,87-2,91 (м, 1H), 2,61-2,66 (м, 1H), 2,16-2,21 (м, 1H), 1,89-1,93 (м, 1H).

д) 5-Нитро-2-[2-(4-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

5-Нитро-2-[2-(4-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин получали из 2-(4-нитрофенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 8,29 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,76 (д, 2H, J 6,9 Гц), 7,21 (д, 1H, J 9,1 Гц), 6,98-7,02 (м, 3H), 5,35 (дд, 1H, J 9,9, 2,2 Гц), 2,96-3,05 (м, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 2,24-2,29 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 1H).

Пример 88. 6-[2-(4-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(4-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали с использованием 100 мг 5-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридина (пример 87(d)) и 665 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,50 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,07 (д, 2H, 8,4 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 6,71 (с, 3H), 6,68 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,56 (д, 2H, J 8,4 Гц), 5,07 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,84 (дд, 1H, J 9,7, 2,3 Гц), 2,86-2,95 (м, 1H), 2,66-2,71 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 2H).

Пример 89. 5-Нитро-2-[2-(2-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

а) 6-Гидрокси-2-(2-нитрофенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(2-нитрофенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,49 (с, 1H), 8,05-8,06 (м, 1H), 7,96-7,98 (м, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,14 (д, 1H, J 3,1 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,8, 3,1 Гц), 6,91 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,69 (дд, 1H, J 13,0, 2,6 Гц), 3,22 (дд, 1H, J 16,8, 13,0 Гц), 2,98 (дд, 1H, J 16,8, 2,6 Гц).

б) 2-(2-Нитрофенил)хроман-4,6-диол

2-(2-Нитрофенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(2-нитрофенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,87 (с, 1H), 7,99-8,02 (м, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 6,89 (д, 1H, J 2,4 Гц), 6,56-6,57 (м, 2H), 5,51-5,55 (м, 2H), 4,85-4,92 (м, 1H), 2,42-2,47 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H).

с) 2-(2-Нитрофенил)хроман-6-ол

2-(2-Нитрофенил)хроман-6-ол получали из 2-(2-нитрофенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(c), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,85 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J 8,0 Гц), 7,79-7,80 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 6,59-6,62 (м, 1H), 6,50-6,53 (м, 2H), 5,36 (дд, 1H, J 10,2, 2,0 Гц), 2,89-2,93 (м, 1H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,26-2,31 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 1H).

д) 5-Нитро-2-[2-(2-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

5-Нитро-2-[2-(2-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин получали из 2-(2-нитрофенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 8,03 (д, 1H, J 7,9 Гц), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,04 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,98 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 6,88 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,52 (дд, 1H, J 10,3, 2,0 Гц), 2,99-3,31 (м, 1H), 2,80-2,85 (м, 1H), 2,35-2,40 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 1H).

Пример 90. 6-[2-(2-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(2-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали с использованием 100 мг 5-нитро-2-[2-(2-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридина (пример 89(d)) и 700 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,51 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,15-7,18 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H, J 8,6, 2,9 Гц), 6,98-7,00 (м, 1H), 6,77 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,73-6,75 (м, 2H), 6,66-6,71 (м, 2H), 6,56-6,61 (м, 1H), 5,11 (дд, 1H, J 10,4, 2,0 Гц), 5,01 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 2,94-2,99 (м, 1H), 2,66-2,74 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 1,88-1,95 (м, 1H).

Пример 91. N-{6-[2-(2-Ацетиламинофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид

N-{6-[2-(2-Ацетиламинофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 6-[2-(2-аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 90), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,02 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,00 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 7,49 (д, 1H, J 8,8 Гц), 7,25-7,38 (м, 3H), 6,92 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,88 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 5,22 (д, 1H, J 8,7 Гц), 2,90-2,99 (м, 1H), 2,72-2,79 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,04 (с, 6H), 1,86-1,94 (м, 1H).

Пример 92. 5-Нитро-2-[2-(3-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

а) 6-Гидрокси-2-(3-нитрофенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(3-нитрофенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(a), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,40 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H, J 8,2, 2,3 Гц), 8,01 (д, 1H, J 7,9 Гц), 7,74 (т, 1H, J 15,9, 7,9 Гц), 7,13 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,07 (дд, 1H, J 8,8, 2,9 Гц), 7,00 (д, 1H, 8,8 Гц), 5,75 (дд, 1H, J 13,1, 2,9 Гц), 3,21 (дд, 1H, J 16,8, 13,1 Гц), 2,88 (дд, 1H, J 16,8, 2,9 Гц).

б) 2-(3-Нитрофенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Нитрофенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(3-нитрофенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(a), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,89 (уш.с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (дд, 1H, J 8,2, 2,3 Гц), 7,93 (д, 1H, J 7,9 Гц), 7,71 (т, 1H, J 15,9, 7,9 Гц), 6,89 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,66 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,57 (дд, 1H, J 8,7, 2,9 Гц), 5,47 (уш.с, 1H), 5,33 (д, 1H, J 10,7 Гц), 4,88-4,92 (м, 1H), 2,33-2,39 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H).

с) 2-(3-Нитрофенил)хроман-6-ол

2-(3-Нитрофенил)хроман-6-ол получали из 2-(3-нитрофенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,80 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (дд, 1H, J 8,1, 2,3 Гц), 7,90 (д, 1H, J 7,9 Гц), 7,70 (т, 1H, J 15,9, 7,9 Гц), 6,70 (д, 1H, J 8,4 Гц), 6,51-6,55 (м, 2H), 5,19 (дд, 1H, J 10,0, 2,0), 2,86-2,91 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 1H), 2,17-2,23 (м, 1H), 1,91-1,97 (м, 1H).

д) 5-Нитро-2-[2-(3-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин

5-Нитро-2-[2-(3-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин получали из 2-(3-нитрофенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,0, 2,9 Гц), 8,32 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J 8,3 Гц), 7,95 (д, 1H, J 7,9 Гц), 7,74 (т, 1H, J 15,8, 7,9 Гц), 7,21 (д, 1H, J 9,0 Гц), 6,96-7,03 (м, 3H), 5,35 (д, 1H, J 8,7 Гц), 2,98-3,06 (м, 1H), 2,72-2,79 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H).

Пример 93. 6-[2-(3-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(3-Аминофенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали с использованием 150 мг 5-нитро-2-[2-(3-нитрофенил)хроман-6-илокси]пиридин (пример 92 (д)) и 997 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,51 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,05 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 7,01 (т, 1H, J 15,4, 7,7 Гц), 6,70-6,78 (м, 3H), 6,68 (д, 1H, J 8,6 Гц), 6,63 (с, 1H), 6,54 (д, 1H, J 7,7 Гц), 6,50 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,06 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,90 (дд, 1H, J 10,0, 2,2 Гц), 2,85-2,96 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 1H), 2,05-2,11 (м, 1H), 1,89-1,95 (м, 1H).

Пример 94. 2-(4-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

а) 6-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,40 (с, 1H), 7,45 (д, 2H, J 8,7 Гц), 7,11 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,02 (дд, 1H, J 8,9, 3,0 Гц), 6,97 (д, 2H, J 8,7 Гц), 6,93 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,47 (дд, 1H, J 13,1, 2,8 Гц), 3,77 (с, 3H), 3,19 (дд, 1H, J 16,8, 13,1 Гц), 2,72 (дд, 1H, J 16,8, 2,8 Гц).

б) 2-(4-Метоксифенил)хроман-4,6-диол

2-(4-Метоксифенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(4-метоксифенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,78 (с, 1H), 7,35 (д, 2H, J 8,7 Гц), 6,94 (д, 2H, J 8,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J 2,5 Гц), 6,56 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,52 (дд, 1H, J 8,7, 2,5 Гц), 5,37 (уш.с, 1H), 5,04 (д, 1H, J 10,9 Гц), 4,83-4,89 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,18-2,25 (м, 1H), 1,85-1,97 (м, 1H).

с) 2-(4-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(4-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 2-(4-метоксифенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,40 (д, 2H, J 8,7 Гц), 7,24 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,00 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 6,97 (д, 2H, J 8,7 Гц), 6,84 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,63 (д, 1H, J 6,4 Гц), 5,23 (д, 1H, J 10,8 Гц), 4,95-5,02 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,25-2,29 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 1H).

Пример 95. 6-(5-Аминопиперидин-2-илокси)-2-(4-метоксифенил)хроман-4-ол

6-(5-Аминопиперидин-2-илокси)-2-(4-метоксифенил)хроман-4-ол получали с использованием 105 мг 2-(4-метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ола (пример 94(с)) и 348 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,52 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,38 (д, 2H, J 8,8 Гц), 7,06 (дд, 1H, J 8,7, 3,0 Гц), 7,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,96 (д, 2H, J 8,8 Гц), 6,77 (дд, 1H, J 8,7, 2,9 Гц), 6,72 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,70 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,52 (д, 1H, J 6,6 Гц), 5,15 (д, 1H, J 10,7 Гц), 5,01 (с, 2H), 4,87-4,93 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,22-2,26 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H).

Пример 96. N-{6-[4-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид

N-{6-[4-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 6-(5-аминопиперидин-2-илокси)-2-(4-метоксифенил)хроман-4-ола (пример 95), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси) пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,05 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,01 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 7,39 (д, 2H, J 8,7 Гц), 7,14 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,97 (д, 2H, J 8,7 Гц), 6,94 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,88 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 6,77 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,57 (д, 1H, J 6,5 Гц), 5,19 (д, 1H, J 10,6 Гц), 4,90-4,97 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,24-2,27 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,93-2,01 (м, 1H).

Пример 97. 2-(2-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

а) 6-Гидрокси-2-(2-метоксифенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(2-метоксифенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,40 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H, J 7,6, 1,6 Гц), 7,37 (дт, 1H, J 8,6, 7,0, 1,6 Гц), 7,12 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,07 (д, 1H, J 8,6 Гц), 7,03 (д, 1H, J 8,9 Гц), 7,02 (д, 1H, J 7,0 Гц), 6,95 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,70 (дд, 1H, J 13,3, -2,7 Гц), 3,82 (с, 3H), 3,09 (дд, 1H, J 16,8, 13,3 Гц), 2,71 (дд, 1H, J 16,8, 2,7 Гц).

б) 2-(2-Метоксифенил)хроман-4,6-диол

2-(2-Метоксифенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(2-метоксифенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,79 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H, J 7,6, 1,6 Гц), 7,31 (дт, 1H, J 8,5, 7,3, 1,6 Гц), 7,04 (д, 1H, J 8,5 Гц), 6,99 (д, 1H, J 7,3 Гц), 6,88 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,59 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,7, 2,7 Гц), 5,38 (с, 1H), 5,34 (д, 1H, J 11,4 Гц), 4,80-4,88 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,24-2,28 (м, 1H), 1,74-1,86 (м, 1H).

с) 2-(2-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(2-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 2-(2-метоксифенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,49 (дд, 1H, J 7,6, 1,7 Гц), 7,34 (дт, 1H, J 8,3, 7,5, 1,7 Гц), 7,24 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,22 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,07 (д, 1H, J 8,3 Гц), 7,03 (д, 1H, J 7,5 Гц), 7,01 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 6,88 (д, 1H, J 8,7 Гц), 5,62 (д, 1H, J 6,3 Гц), 5,52 (д, 1H, J 10,4 Гц), 4,93-4,99 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,30-2,35 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H).

Пример 98. 6-(5-Аминопиримидин-2-илокси)-2-(2-метоксифенил)хроман-4-ол

6-(5-Аминопиримидин-2-илокси)-2-(2-метоксифенил)хроман-4-ол получали с использованием 79 мг 2-(2-метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ола (пример 97(с)) и 262 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,52 (д, 1H, J 2,9 Гц), 7,47 (дд, 1H, J 7,5, 1,6 Гц), 7,33 (дт, 1H, J 8,5, 7,4, 1,6 Гц), 7,06 (д, 1H, J 2,8 Гц), 7,03-7,05 (м, 2H), 7,01 (д, 1H, J 7,4 Гц), 6,79 (дд, 1H, J 8,6, 2,8 Гц), 6,75 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,71 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,52 (д, 1H, J 6,5 Гц), 5,44 (д, 1H, J 10,5 Гц), 5,01 (с, 2H), 4,86-4,92 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,27-2,32 (м, 1H), 1,80-1,88 (м, 1H).

Пример 99. 2-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

а) 6-Гидрокси-2-(3-метоксифенил)хроман-4-он

6-Гидрокси-2-(3-метоксифенил)хроман-4-он получали, следуя методике примера 9(а), описанной для получения 6-гидрокси-2-(3-фторфенил)хроман-4-она. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,42 (с, 1H), 7,33 (т, 1H, J 15,8, 8,3 Гц), 7,12 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,10 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J 8,3 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,8, 3,0 Гц), 6,96 (д, 1H, 8,8 Гц), 6,93 (дд, 1H, J 8,0, 2,5 Гц), 5,52 (дд, 1H, J 12,9, 2,9 Гц), 3,77 (с, 3H), 3,17 (дд, 1H, J 16,9, 12,9 Гц), 2,77 (дд, 1H, J 16,9, 2,9 Гц).

б) 2-(3-Метоксифенил)хроман-4,6-диол

2-(3-Метоксифенил)хроман-4,6-диол получали из 6-гидрокси-2-(3-метоксифенил)хроман-4-она, следуя методике примера 8(а), описанной для получения 2-фенилхроман-4,6-диола.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,82 (с, 1H), 7,31 (т, 1H, J 15,7, 7,9 Гц), 6,99-7,02 (м, 2H), 6,88-6,90 (м, 2H), 6,59 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,54 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 5,40 (д, 1H, J 7,0 Гц), 5,08 (д, 1H, J 11,5 Гц), 4,83-4,89 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,23-2,28 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H).

с) 2-(3-Метоксифенил)хроман-6-ол

2-(3-Метоксифенил)хроман-6-ол получали из 2-(3-метоксифенил)хроман-4,6-диола, следуя методике примера 9(с), описанной для получения 2-(3-фторфенил)хроман-6-ола.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,75 (с, 1H), 7,28 (т, 1H, J 15,7, 7,9 Гц), 6,96-6,99 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H, J 7,9, 2,5 Гц), 6,63 (д, 1H, J 8,3 Гц), 6,52 (д, 1H, J 2,9 Гц), 6,48 (с, 1H), 4,95 (дд, 1H, J 9,8, 2,2 Гц), 3,75 (с, 3H), 2,82-2,89 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 1,89-1,97 (м, 1H).

д) 2-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин

2-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридин получали из 2-(3-метоксифенил)хроман-6-ола, следуя методике примера 1(б), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,60 (дд, 1H, J 9,1, 2,9 Гц), 7,32 (т, 1H, J 15,7, 7,9 Гц), 7,20 (д, 1H, J 9,1 Гц), 7,03 (д, 1H, J 8,4 Гц), 7,01 (с, 1H), 7,00 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,96 (дд, 1H, J 8,7, 2,8 Гц), 6,92 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,90 (дд, 1H, J 8,4, 2,6 Гц), 5,12 (дд, 1H, J 10,0, 2,3 Гц), 3,77 (с, 3H), 2,93-2,97 (м, 1H), 2,71-2,77 (м, 1H), 2,15-2,20 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 1H).

Пример 100. 6-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин

6-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламин получали с использованием 300 мг 2-[2-(3-метоксифенил)хроман-6-илокси]-5-нитропиридина (пример 99(д)) и 1,0 г Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,51 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,31 (т, 1H, J 15,8, 7,9 Гц), 7,04 (дд, 1H, J 8,7, 3,0 Гц), 6,99-7,02 (м, 1H), 6,99 (д, 1H, J 2,6 Гц), 6,90 (дд, 1H, J 8,9, 2,6 Гц), 6,79-6,81 (м, 1H), 6,72-6,74 (м, 2H), 6,69 (д, 1H, J 8,9 Гц), 5,06 (дд, 1H, J 9,9, 2,2 Гц), 4,50 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,88-2,95 (м, 1H), 2,66-2,71 (м, 1H), 2,12-2,17 (м, 1H), 1,94-2,00 (м, 1H).

Пример 101. N-{6-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид

N-{6-[2-(3-Метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-ил}ацетамид получали из 6-[2-(3-метоксифенил)хроман-6-илокси]пиридин-3-иламина (пример 100), следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси) пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,04 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J 2,7 Гц), 8,01 (дд, 1H, J 8,9, 2,7 Гц), 7,32 (т, 1H, J 15,7, 7,8 Гц), 7,02 (д, 1H, J 8,8 Гц), 7,00 (д, 1H, J 2,5 Гц), 6,92 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,90 (дд, 1H, J 8,2, 2,5 Гц), 6,84-6,86 (м, 3H), 5,09 (дд, 1H, J 9,9, 2,1 Гц), 3,77 (с, 3H), 2,91-2,95 (м, 1H), 2,68-2,74 (м, 1H), 2,14-2,18 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,97-2,02 (м, 1H).

Пример 102. 2-(3-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол

2-(3-Метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ол получали из 2-(3-метоксифенил)хроман-4,6-диола (пример 99(b)), следуя методике примера 1(b), описанной для получения 5-нитро-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J 2,9 Гц), 8,61 (дд, 1H, 9,1, 2,9 Гц), 7,34 (т, 1H, J 15,7, 7,8 Гц), 7,25 (д, 1H, J 2,4 Гц), 7,22 (д, 1H, 9,1 Гц), 7,00-7,06 (м, 3H), 6,92 (дд, 1H, J 8,8, 2,4 Гц), 6,88 (д, 1H, J 8,8 Гц), 5,64 (д, 1H, J 6,4 Гц), 5,27 (д, 1H, J 10,7 Гц), 4,95-5,00 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,30-2,35 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H).

Пример 103. 6-(5-Аминопиримидин-2-илокси)-2-(3-метоксифенил)хроман-4-ол

6-(5-Аминопиримидин-2-илокси)-2-(3-метоксифенил)хроман-4-ол получали с использованием 138 мг 2-(3-метоксифенил)-6-(5-нитропиридин-2-илокси)хроман-4-ола (пример 102) и 457 мг Zn, следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,52 (д, 1H, J 3,0 Гц), 7,32 (т, 1H, J 15,7, 7,8 Гц), 7,06 (дд, 1H, 8,7, 3,0 Гц), 7,01-7,04 (м, 3H), 6,91 (дд, 1H, J 8,6, 2,4 Гц), 6,78-6,80 (м, 1H), 6,76 (д, 1H, J 8,7 Гц), 6,71 (д, 1H, J 8,6 Гц), 5,54 (д, 1H, J 6,5 Гц), 5,19 (д, 1H, J 10,6 Гц), 5,01 (с, 2H), 4,88-4,94 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,27-2,32 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 1H).

Пример 104. Гидрохлорид 6-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-иламина

6-(2-Фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-иламин получали из 5-нитро-2-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридина (пример 84), следуя методике примера 26, описанной для получения 5-амино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина. 6-(2-Фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-иламин выделяли в виде его дигидрохлоридной соли.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,20 (д, 1H, J 2,1 Гц), 7,87 (дд, 1H, J 8,9, 2,1 Гц), 7,41-7,44 (м, 4H), 7,37-7,40 (м, 1H), 6,98 (д, 1H, J 8,9 Гц), 6,97 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,93 (д, 1H, J 2,7 Гц), 6,80 (дд, 1H, J 8,8, 2,7 Гц), 5,20 (дд, 1H, J 9,6, 1,9 Гц), 3,30 (дд, 1H, 13,2, 9,6 Гц), 3,12 (дд, 1H, 13,2, 1,9 Гц).

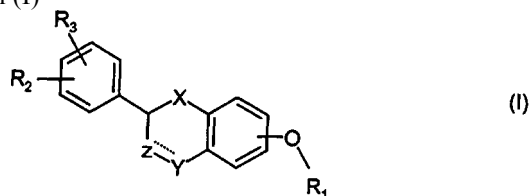
Пример 105. N-[6-(2-Фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-ил]ацетамид

N-[6-(2-Фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-ил]ацетамид получали из 6-(2-фенил-2,3-дигидробензо[1,4]оксатиин-6-илокси)пиридин-3-иламина, следуя методике примера 27, описанной для получения 5-N'-ацетиламино-2-(2-фенилхроман-6-илокси)пиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,07-8,11 (м, 2H), 7,40-7,42 (м, 4H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,15 (уш.с, 1H), 6,94 (д, 1H, J 8,8 Гц), 6,90 (д, 1H, J 2,8 Гц), 6,88 (д, 1H, J 9,1 Гц), 6,78 (дд, 1H, J 8,8, 2,8 Гц), 5,17 (дд, 1H, J 9,6, 1,9 Гц), 3,28 (дд, 1H, 13,2, 9,6 Гц), 3,08 (дд, 1H, 13,2, 1,9 Гц), 2,19 (с, 3H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



в которой

X представляет собой -O-, -CH₂- или -C(O)-;

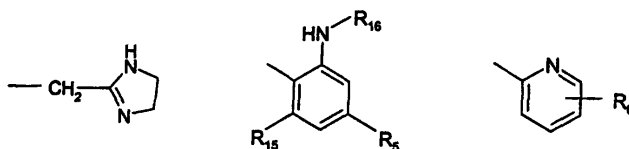
Z представляет собой -CHR₉- или валентную связь;

Y представляет собой -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- или -S(O₂)-;

при условии, что в том случае, когда Z представляет собой валентную связь, Y не является C(O);

пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь в том случае, когда Z представляет собой -CR₉- и Y представляет собой -CH-, C(OR₁₀)- или -C(NR₁₁R₁₂)-;

R₁ представляет собой одну из следующих групп:



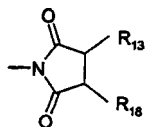
или в том случае, когда X представляет собой -O- и Z представляет -CH₂, R₁ может также быть -(CH₂)_nNR₄R₇; n равно 1-4,

R₂ и R₃ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси, -NO₂, галоген, -CF₃, -OH, -NHR₈ или -COOH,

R₄ и R₇ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил или C₁₋₇гидроксиалкил,

R₅ независимо представляет собой H, C₁₋₇алкокси, -CF₃, -NH₂ или -CN,

R₆ представляет собой -NO₂, -NR₁₄R₁₉, -CF₃ или



R₈ и R₁₆ независимо представляют собой H или C₁₋₇ацил,

R₉ представляет собой H или C₁₋₇алкил,

R₁₀ представляет собой H, C₁₋₇алкилсульфонил или C₁₋₇ацил;

R₁₁ и R₁₂ независимо представляют собой H, C₁₋₇алкил или C₁₋₇ ацил,

R₁₃ и R₁₈ независимо представляют собой H или -OR₂₀,

R₁₄ и R₁₉ независимо представляют собой H, C₁₋₇ацил, C₁₋₇ алкилсульфонил, C(S)NHR₁₇ или C(O)NHR₁₇,

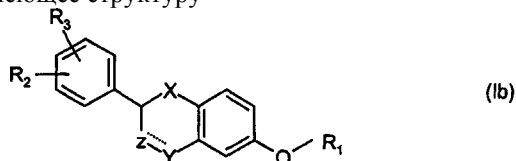
R₁₅ представляет собой H или NH₂,

R₁₇ представляет собой H или C₁₋₇алкил,

R₂₀ представляет собой H или C₁₋₇ацил,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру

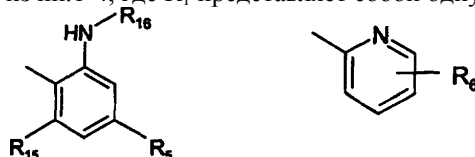


где R₂, R₃, X, Y и R₁ являются такими, как они определены выше.

3. Соединение по п.1 или 2, где X является O, а Z и Y являются -CH₂-.

4. Соединение по любому из пп.1 или 2, где X является O, Z является -CH₂- и Y является СНОН.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R₁ представляет собой одну из следующих групп:



6. Соединение по любому из пп.1-5, где R₆ является NO₂ или -NR₁₄R₁₉.

7. Соединение по п.6, где R₁₄ и R₁₉ независимо представляют собой H, C₁₋₇ацил или C₁₋₇алкилсульфонил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₁₅ и R₁₆ представляют собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R₅ представляет собой H или C₁₋₇алкокси.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R₂ и R₃ независимо представляют H или галоген.

11. Соединение по п.10, где галоген представляет собой фтор.

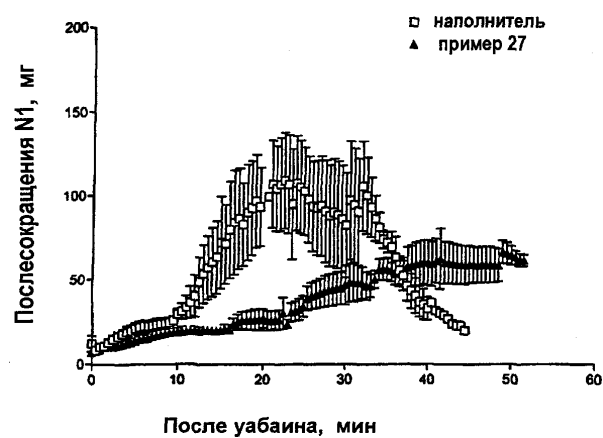
12. Соединение по любому из пп.1-11, где n=2.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где R₄ и R₇ представляют собой метил.

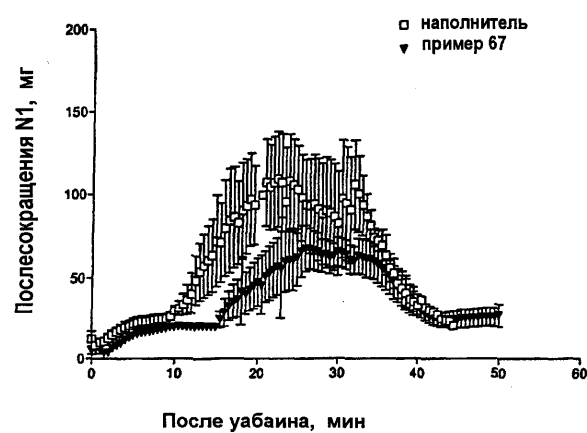
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

15. Способ ингибирования механизма обмена ионов Na⁺/Ca²⁺ в клетке, включающий введение субъекту, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1.

16. Способ лечения аритмии, включающий введению субъекту, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.



Фиг. 1



Фиг. 2

