



(19) **UA** (11) **77 986** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040503767, 07.11.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2007

(30) Приоритет: 19.11.2001 US 60/332,766
11.03.2002 US 60/363,622

(46) Дата публикации: 15.02.2007 **A61K**
31/353

20070101AFI20070115RMUA
A61P 1/04

20070101ALI20070115RMUA
A61P 9/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 11/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 13/02

20070101ALI20070115RMUA
A61P 13/08

20070101ALI20070115RMUA
A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 19/10

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA
A61P 35/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA
C07D 311/80

20070101ALI20070115RMUA
C07D 311/94

20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US02/33622, 20021107

(72) Изобретатель:

Додж Джеффри Алан, US,
Кришнан Венкатеш Гари, US,
Люгар Третий Чарльз Уиллис, US,
Нойбауэр Блейк Ли, US,
Норман Брайан Херст, US,
Пфайфер Ланс Аллен, US,
Ричардсон Тимоти Айво, US

(73) Патентовладелец:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ, US

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗОПИРАНЫ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ БЕТА-РЕЦЕПТОРОВ
ЭСТРОГЕНОВ

(57) Реферат:

Это изобретение относится к замещенным
производным бензопирана, их стереоизомерам и

фармацевтически приемлемым солям, а также
способам их получения. Соединения согласно
этому изобретению могут использоваться в

качестве агонистов бета-рецепторов эстрогенов. Такие агонисты могут применяться для лечения опосредствованных бета-рецепторами эстрогенов заболеваний, например рака предстательной железы.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **77 986** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040503767 , 07.11.2002

(24) Effective date for property rights: 15.02.2007

(30) Priority: 19.11.2001 US 60/332,766
11.03.2002 US 60/363,622

(46) Publication date: 15.02.2007 **A61K 31/353**

20070101AFI20070115RMUA

A61P 1/04

20070101ALI20070115RMUA

A61P 9/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 11/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 13/02

20070101ALI20070115RMUA

A61P 13/08

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 19/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA

A61P 35/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 311/80

20070101ALI20070115RMUA

C07D 311/94

20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:

PCT/US02/33622, 20021107

(72) Inventor:

Dodge Jeffrey Alan, US,
Chrishnan Venkatesh Harry, US,
Lugar Third Charles Willis, US,
Noybauer Blake Lee, US,
Norman Bryan Herst, US,
Pfifer Lanse Allan, US,
Richardson Timothy Aivo, US

(73) Proprietor:

ELI LILLY AND COMPANY, US

UA
77
986
C2

UA
77
986
C2

(54) **SUBSTITUTED BENZOPYRAN DERIVATIVES AS SELECTIVE ESTROGEN BETA-RECEPTOR AGONISTS**

(57) Abstract:

The present invention relates to substituted benzopyran derivatives, stereoisomers, and pharmaceutical acceptable salts thereof and processes for the preparation of the same. The

compounds of the present invention are useful as Estrogen Receptor β agonists. Such agonists are useful for the treating Estrogen Receptor β mediated diseases such as prostate cancer.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 2, 15.02.2007.

State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **77 986** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040503767, 07.11.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 19.11.2001 US 60/332,766
11.03.2002 US 60/363,622

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2007 **A61K**
31/353

20070101AFI20070115RMUA
A61P 1/04

20070101ALI20070115RMUA
A61P 9/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 11/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 13/02

20070101ALI20070115RMUA
A61P 13/08

20070101ALI20070115RMUA
A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 19/10

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA
A61P 35/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA
C07D 311/80

20070101ALI20070115RMUA
C07D 311/94

20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US02/33622, 20021107

(72) Винахідник(и):

Додж Джеффри Алан, US,
Крішнан Венкатеш Гарі, US,
Люгар Третій Чарлз Уілліс, US,
Нойбауер Блейк Лі, US,
Норман Брайан Херст, US,
Пфайфер Ланс Аллен, US,
Річардсон Тімоті Айво, US

(73) Власник(и):

ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

UA 77 986 C2

UA 77 986 C2

(54) ЗАМІЩЕНІ БЕНЗОПІРАНИ ЯК СЕЛЕКТИВНІ АГОНІСТИ β -РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ

(57) Реферат:

Цей винахід належить до заміщених похідних

бензопірану, їх стереоізомерів та фармацевтично прийнятних солей, а також способів їх одержання. Сполуки за цим винаходом корисні як агоністи β -рецепторів естрогенів. Такі агоністи

корисні для лікування опосередкованих β -рецепторами естрогенів захворювань, наприклад раку простати.

U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується нових циклоалкілбензопіранів та їхніх похідних, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, їх застосування як селективних антагоністів В-рецепторів естрогенів та їх застосування для лікування захворювань, опосередкованих В-рецепторами естрогенів, наприклад, раку простати, доброякісної гіперплазії простати, раку яєчок, раку яєчників, раку легенів, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, нетримання сечі, розладів центральної нервової системи (ЦНС), розладів шлунково-кишкового (ШК) тракту та остеопорозу.

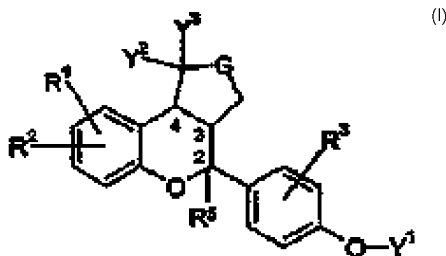
Естрогени відіграють важливу роль у розвитку та гомеостазі репродуктивної, центральної нервової, скелетної та серцево-судинної систем як у самців, так і в самок. Рецептор естрогенів (ER) на цей час є єдиним членом стероїдного підсімейства ядерних рецепторів, який має кілька різних підтипів. Останнім часом із бібліотеки сДНК простати пацюків була клонована нова ізоформа ER, а саме ER-B (відома також як ER-B1), присутня в простаті пацюка та в простаті людини. Відповідно, відомий раніше ER тепер позначається як ER-A. ER-а та ER-B виявляють високий ступінь гомологічності амінокислот, мають аналогічні показники спорідненості зв'язування з 17- β -естрадіолом (E2) і здатні гетеро- або гомодимеризуватися з утворенням сигнального комплексу. Дивись роботи Кіпера та інших [G.G.Kuiper et al., *Endocrinol.* 138: 863-70 (1997); G.G.Kuiper et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 5925-30 (1996)]. Хоча E2 активує як ER-A, так і ER-B, проте ER-A стимулює транскрипцію та проліферацію клітин, в той час як ER-B пригнічує активацію ER-A. Цікаво, що як ендогенні ліганди ER-B запропоновано 3- β ,17- β -андростандіол та 5- α -андростан [З.Вейхуа та інші - Z.Weihua et al., *PNAS* 98:6330-5 (2001)]. 3- β ,17- β -андростандіол є основним метаболітом дигідротестостерону (DHT) - активного внутрішньоклітинного андрогену в придаткових чоловічих статевих органах, відновленого в положенні 5 α . Активація ER-B також стимулює підвищену експресію глутатіон-S-трансферази та хінонредуктази. Показано, що ці два ферменти мають хемопротекторні детоксифікаторні властивості [B.I. Чанг та інші - W.Y. Chang et al., *Prostate* 40: 115-24 (1999); Монтано та інші - M.M.Montano et al., *J.Biol. Chem.* 273: 25443-9 (1998)].

З урахуванням недавньої ідентифікації ER-B та з'ясування того, що ER-A та ER-B відіграють різні біологічні ролі, ER-селективні модулятори також можуть набути великого клінічного значення. Оскільки ER-B сильно експресований в численних тканинах, в тому числі в простаті, сечовому міхурі, яєчниках, яєчках, легенях, тонкій кишці, судинному ендотелії та різних частинах головного мозку, сполуки, які селективно модулюють ER-B, могли б мати клінічне значення при лікуванні різноманітних хворобливих станів, наприклад, раку простати, раку яєчок, раку яєчників, раку легенів, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, нетримання сечі, розладів ЦНС, розладів ШК тракту та остеопорозу. Такі сполуки мали б мінімальний вплив на тканини, що містять ER-A, і, отже, мали б різні профілі побічних ефектів. Таким чином, агоністи ER-B мають терапевтичні профілі, відмінні від профілів антагоністів або агоністів ER-A, і могли б переважно сприятливо впливати на тканини, котрі залежать від сигнального ефекту ER-B.

Передміхурова залоза продукує речовини, які виявлено в сімені та в крові. Деякі з них є регуляторними пептидами. Передміхурова залоза містить строму та епітеліальні клітини; остання група складається зі стовпчастих секреторних клітин та базальних несекреторних клітин. Проліферація цих базальних клітин, а також клітин стромы, спричиняє доброякісну гіперплазію простати (BPH), яке являє собою поширене захворювання простати. BPH - це прогресуючий стан, що характеризується вузловим збільшенням тканини простати, що призводить до обструкції уретри. Це викликає збільшення частоти сечовиділення, нічну поліурію, утруднене відходження сечі та переривання або затримку початку відходження сечі. До можливих наслідків BPH належать гіпертрофія гладких м'язів сечового міхура, декомпенсація сечового міхура та підвищена схильність до інфекцій сечового тракту. Розвиток BPH вважається неминучим явищем у чоловіків похилого віку. BPH спостерігається приблизно у 70% чоловіків у віці понад 70 років. При сучасній фармакотерапії BPH застосовують α -адренергічні антагоністи для симптоматичного підтримання впливу інгібіторів стероїд-5- α -редуктази з метою зменшення об'єму тканини, що розрослася. Ці заходи мають обмежений терапевтичний ефект.

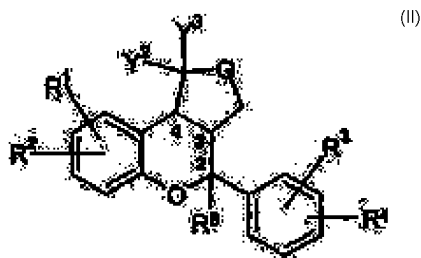
Смертність внаслідок раку простати у людей, які страждають на локалізовані пухлини, при оцінюванні за принципом обережного очікування, як правило, є низькою (9%-15%). Ці цифри, однак, стосуються пацієнтів із локалізованим захворюванням; вони не обов'язково стосуються більш молодих людей груп підвищеного ризику. Більш молоді чоловіки з пухлинами стадії T1 а мають довший очікуваний період ризику, ніж літні чоловіки з тою самою стадією захворювання, і тому є кандидатами на потенціально ефективне лікування. При дослідженнях обережного очікування високі показники прогресування захворювання (34%-80%) свідчать, що лише незначна частка клінічно очевидних ракових пухлин простати знаходиться у стані спокою.

Цей винахід стосується нових похідних бензопірану формули (I):



або похідних формули II

5



10

де

15

кожний з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 , незалежно від інших, є -H, C_1 - C_6 -алкіл, -OH, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, галоген, амідогрупа або група $-CF_3$;

R^5 є водень або C_1 - C_6 -алкіл;

кожний з Y^1 , Y^2 та Y^3 , незалежно від інших, є -H або C_1 - C_6 -алкіл; і

G є $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

20

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

До сполук за цим винаходом належать перелічені нижче сполуки, котрі жодним чином не слід розглядати як такі, що обмежують сполуки, включені в обсяг винаходу:

25

a) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

b) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-трифторметил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

c) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

d) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-фтор-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

e) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-5-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

f) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-7-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

30

g) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

h) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклогептил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

i) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

j) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-диметил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

k) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-діетил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

35

l) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

m) (\pm) -2-(4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

n) (\pm) -2-(2-метил-4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

o) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

40

p) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-7-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

q) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклогексил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

r) (\pm) -2-(4-метоксифеніл)-6-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

s) (\pm) -2-(4-амінокарбонілфеніл)-6-амінокарбоніл-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

t) (\pm) -2-(4-амінокарбонілфеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

45

u) (\pm) -2-(4-гідроксифеніл)-6-амінокарбоніл-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

N) (\pm) -2-(4-метоксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

w) (\pm) -2-метил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

x) (\pm) -2-етил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

50

y) (\pm) -2-(1-метилетил)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопіран,

їхні фармацевтично прийнятні солі або енантіомери.

За другим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує медичні способи застосування сполук формули (I) як агоністів В-рецепторів естрогенів ("ER"), а також їх подальше застосування для лікування захворювань, опосередкованих ER-В, наприклад, раку простати, доброякісної гіперплазії простати, раку яєчок, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних розладів, нетримання сечі, розладів центральної нервової системи (ЦНС), розладів шлунково-кишкового (ШК) тракту та остеопорозу.

У значенні, вживаному в цьому описі:

60

a) термін "амідо(група)" означає амінокарбоніл ($C(O)NH_2$);

b) термін "галоген" означає атом фтору, хлору, бромю або йоду;

b) термін " C_1 - C_6 -алкіл" означає алкільний радикал розгалуженої або нормальної будови, який містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо;

65

c) термін " C_1 - C_6 -алкокси(група)" означає алкоксигрупу нормальної або розгалуженої будови, яка містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу, "-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентоксигрупу, гексилкоксигрупу тощо;

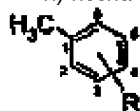
d) позначення  означає зв'язок, стереохімічна конфігурація якого не вказана;

е) позначення  означає зв'язок, спрямований вперед від площини сторінки (до читача);

ф) позначення  означає зв'язок, спрямований назад від площини сторінки (від читача);

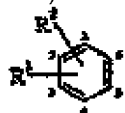
g) перелічені нижче терміни та аббревіатури, вжиті в описах підготовчих синтезів та в прикладах, мають такі значення: нг - нанограми; мкг - мікрограми; мг - міліграми; г - грами; кг - кілограми; нмоль - наномолі; ммоль - мілімолі; моль - молі; мкл - мікролітри; мл - мілілітри; л - літри; R_f - коефіцієнт затримання; °C - градуси за Цельсієм; т.к. - температура кипіння; мм рт.ст. - тиск у міліметрах ртутного стовпа; т.пл. - температура плавлення; розкл. - розклад; $[A]_D^{20}$ - питоме обертання лінії D натрію при 20°C, одержане в комірці довжиною 1 дециметр; с - концентрація в г/мл; нМ - наномолярний; мкМ - мікромольярний; мМ - мілімольярний; М - молярний; K_i - константа інгібування; K_d - константа дисоціації; psi - фунти на квадратний дюйм; об/хв - оберти за хвилину; HPLC - рідинна хроматографія високої ефективності; HRMS - мас-спектр високого розділення; ТГФ - тетрагідрофуран; розеол - насичений водний розчин хлориду натрію; ВПВ - втрати при висушуванні; мкКі - мікрокурі; в.оч. - внутрішньоочеревинно; в.в. - внутрішньовенно; і р/хв - розпадів за хвилину;

h) позначення



означає, що метил приєднаний в положенні 1, а замісник чи замісники, позначені R, можуть бути приєднані в будь-якому з положень 2, 3, 4, 5 або 6;

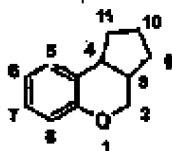
i) позначення



означає феніл або заміщений феніл, при цьому мається на увазі, що будь-який замісник може бути приєднаний в будь-якому з положень 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Крім того, мається на увазі, що, коли один із замісників приєднаний у положенні 1, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 2, 3, 4, 5 або 6; коли один із замісників приєднаний у положенні 2, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 1, 3, 4, 5 або 6; коли один із замісників приєднаний у положенні 3, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 1, 2, 4, 5 або 6; коли один із замісників приєднаний у положенні 4, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 1, 2, 3, 5 або 6; коли один із замісників приєднаний у положенні 5, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 1, 2, 3, 4 або 6; і коли один із замісників приєднаний у положенні 6, то інший замісник, позначений R, може бути приєднаний у будь-якому з положень 1, 2, 3, 4 або 5;

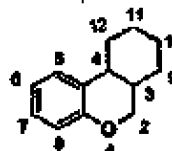
j) система нумерації та найменування трициклічної системи формули (I) та формули (II) відповідають поданим нижче прикладам:

якщо G є -CH₂-:

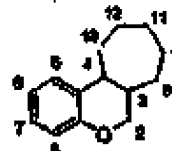


циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран

якщо G є -CH₂-CH₂-:



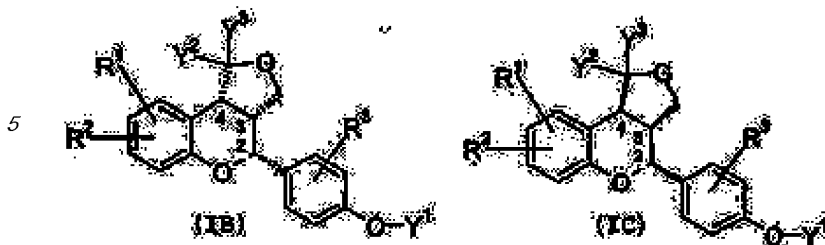
циклогексил [с] 3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран якщо G є -CH₂-CH₂-CH₂-:



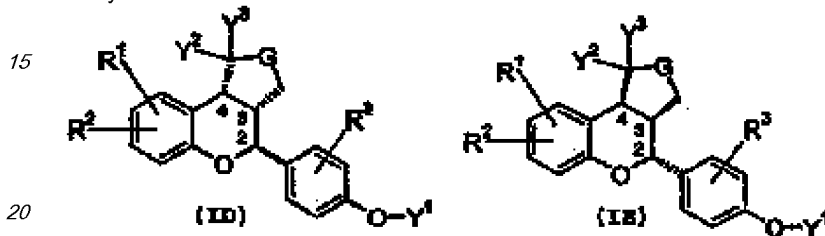
циклогептил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран

к) термін "енантіомерний надлишок" або "ee" означає процент надлишку одного з енантіомерів, E1, в суміші двох енантіомерів, E1+E2, при цьому $\{(E1-E2)/(E1+E2)\} \times 100 = ee$.

Сполуки за цим винаходом можуть мати один або кілька асиметричних центрів. Внаслідок наявності цих хіральних центрів сполуки за цим винаходом можуть існувати в формі рацематів та індивідуальних енантіомерів, а також діастереомерів та сумішей діастереомерів. Усі асиметричні форми, індивідуальні ізомери та їхні комбінації охоплюються цим винаходом. Три основні хіральні центри, позначені 2, 3 та 4, показані в формулі (I). У відносній стереохімічній конфігурації сполук формули (I), якій віддається перевага, всі хіральні центри 2, 3 та 4 мають цис-конфігурацію, як показано нижче формулами IB та 1C:



10 Для цілей цього винаходу сполука, позначена як "рацемічна IB" або "рацемічна IC", або її структурна формула, означає рацемічну структуру сполук IB та IC. Крім того, для цілей цього винаходу сполука, позначена як "рацемічна ID" або "рацемічна IE", або її структурна формула, показана нижче, означає рацемічну структуру сполук ID та IE.



20 Для виготовлення переважно одного оптичного ізомеру у порівнянні з його енантіомером можна застосувати численні способи. Наприклад, можна виготовити суміш енантіомерів із подальшим розділенням двох енантіомерів. Способом, який звичайно застосовують для розділення рацемічної суміші, є рідинна хроматографія високої ефективності на хіральному сорбенті. Подальші подробиці, що стосуються розділення сумішей енантіомерів, можна знайти в монографії Жака та інших "Енантіомери, рацемати та їх розділення" [J. Jacques et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, 1991]. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується будь-якої солі з кислотою або основою.

25 Вираз "фармацевтично прийнятні солі з кислотами" призначено для використання стосовно до будь-якої нетоксичної солі сполук формули (I) основного характеру з органічними або неорганічними кислотами. До прикладів неорганічних кислот, які утворюють придатні солі, належать хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана та фосфорна кислоти, а також солі металів із кислотами, наприклад, моногідроортофосфат натрію та гідросульфат калію. До прикладів органічних кислот, які утворюють придатні солі, належать моно-, ди- та трикарбонкові кислоти. Прикладами таких кислот є оцтова, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, бензойна, гідроксibenзойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, n-толуолсульфонова кислоти та сульфокислоти, наприклад, бензолсульфокислота, метансульфокислота та 2-гідроксіетансульфокислота. Такі солі можуть існувати в гідратній або практично безводній формах. Як правило, солі вищезгаданих сполук із кислотами є розчинними у воді та різноманітних гідрофільних органічних розчинниках і мають вищі температури плавлення порівняно з їхніми вільними основами.

30 Вираз "фармацевтично прийнятні солі з основами" призначено для використання стосовно до будь-якої нетоксичної солі сполук формули (I) з органічними або неорганічними основами. До прикладів основ, які утворюють придатні солі, належать гідроксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, гідроксиди натрію, калію, кальцію, магнію або барію; аміак та аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, наприклад, метиламін, диметиламін, триметиламін та піколін. Можна одержувати як одно-, так і двоосновні солі з цими сполуками.

35 Нижче перелічено варіанти формули (I), яким віддається перевага:

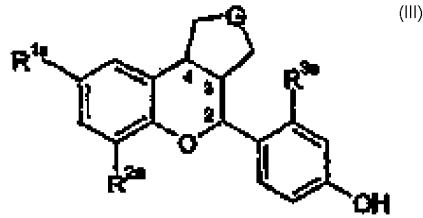
- 40 (1) Сполуки, в яких усі хіральні центри, позначені 2, 3 та 4, мають цис-конфігурацію;
 (2) Сполуки, де G є -CH₂-;
 (3) Сполуки, де обидва Y² та Y³ є -H;
 (4) Сполуки, де один з R¹ та R² є -OH;
 (5) Сполуки, де R³ є -H;
 (6) Сполуки, де Y¹ є -H;
 (7) Сполуки, де один із R¹ та R² є -OH, а другий є -H.

45 Мається на увазі, що за вимогами до вищевказаних сполук, яким віддається перевага, можуть бути обрані додаткові варіанти сполук, яким віддається перевага. Наприклад, обмеження (1) можна поєднати з обмеженням (2); обмеження (3) можна поєднати з обмеженням (4); обмеження (1), (2), (3), (5), (6) та (7) можна поєднати між собою; тощо.

50 Іншим варіантом здійснення цього винаходу є сполуки формули III:

65

5



10

де

R^{1a} є -H, -OH або F;

R^{2a} є -H, -CH₃ або -OCH₃;

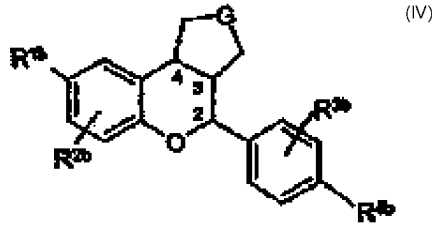
R^{3a} є -H або -CH₃;

15

G є -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-;
або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Ще одним варіантом здійснення цього винаходу є сполуки формули IV:

20



25

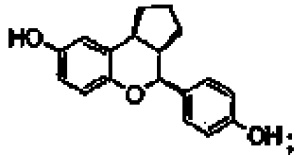
де

R^{1b} є амідогрупа або гідроксил; R^{2b} є -H або C₁-C₆-алкіл; R^{3b} є -H або C₁-C₆-алкіл; R^{4b} є амідогрупа або гідроксил; і G є -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-; або їхні фармацевтично прийнятні солі.

30

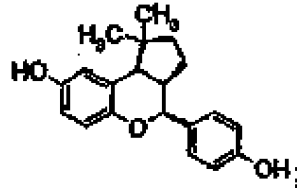
Ілюстративними прикладами сполук, які охоплюються цим винаходом, є рацемічні суміші та конкретні енантіомери таких сполук:

35



рацемічна суміш

40



рацемічна суміш

45

50

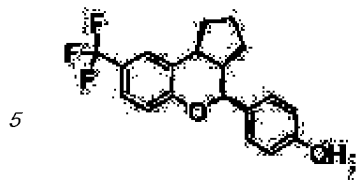
55

60

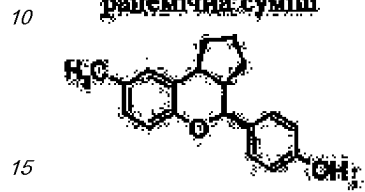
65

U A 7 7 9 8 6 C 2

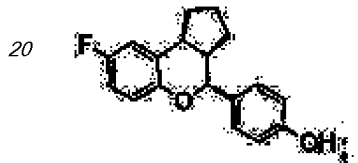
U A 7 7 9 8 6 C 2



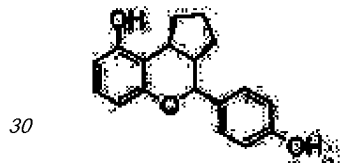
рацемічна суміш



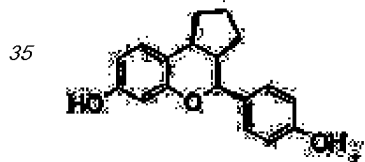
рацемічна суміш



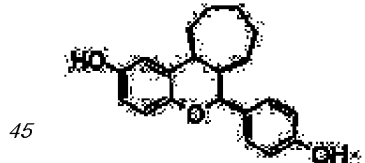
рацемічна суміш



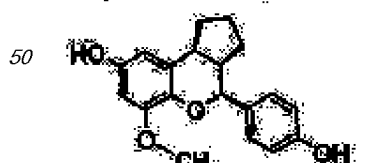
рацемічна суміш



рацемічна суміш



рацемічна суміш



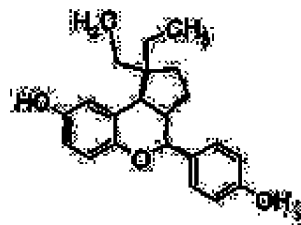
рацемічна суміш



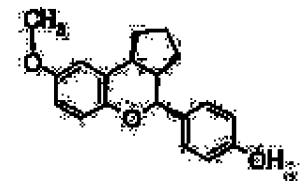
рацемічна суміш



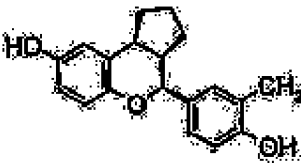
рацемічна суміш



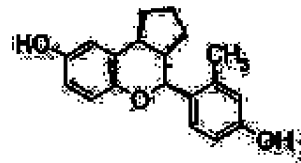
рацемічна суміш



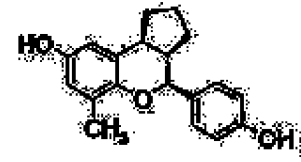
рацемічна суміш



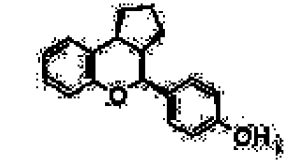
рацемічна суміш



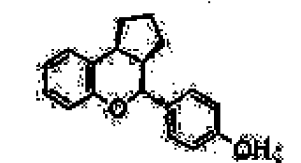
рацемічна суміш



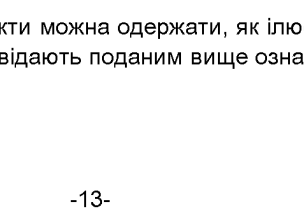
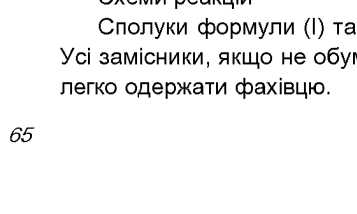
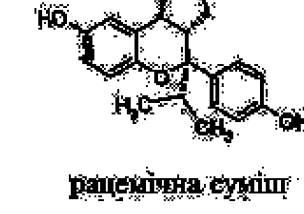
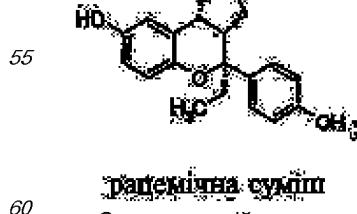
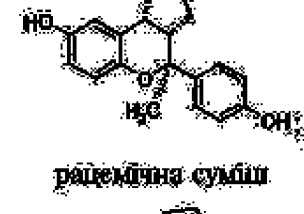
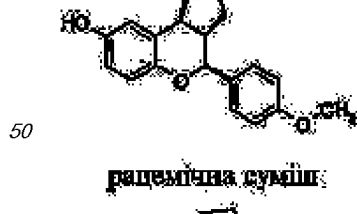
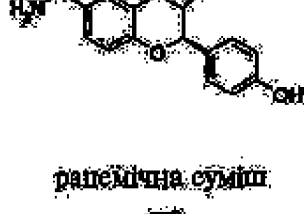
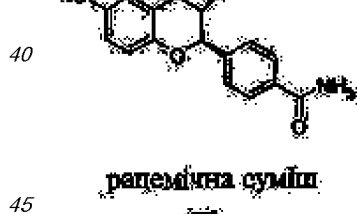
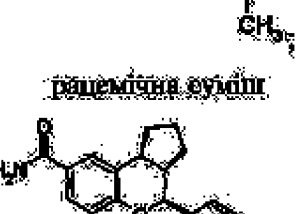
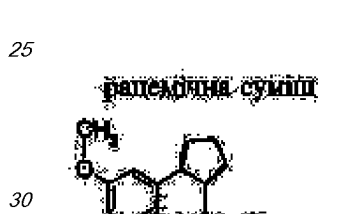
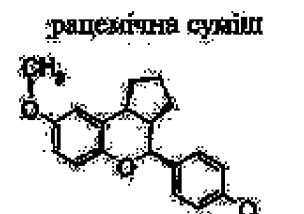
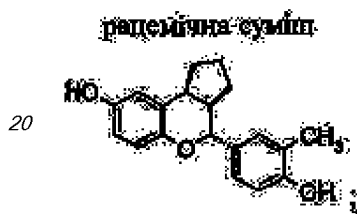
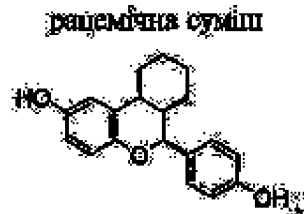
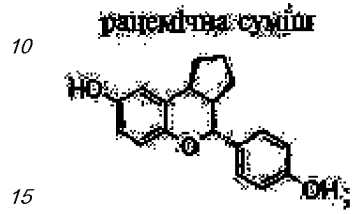
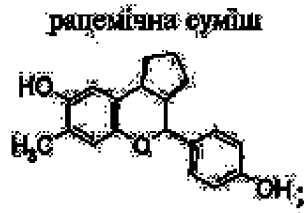
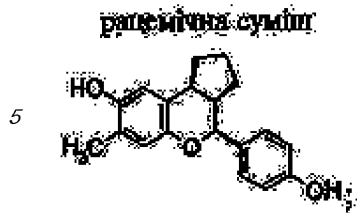
рацемічна суміш



рацемічна суміш



рацемічна суміш



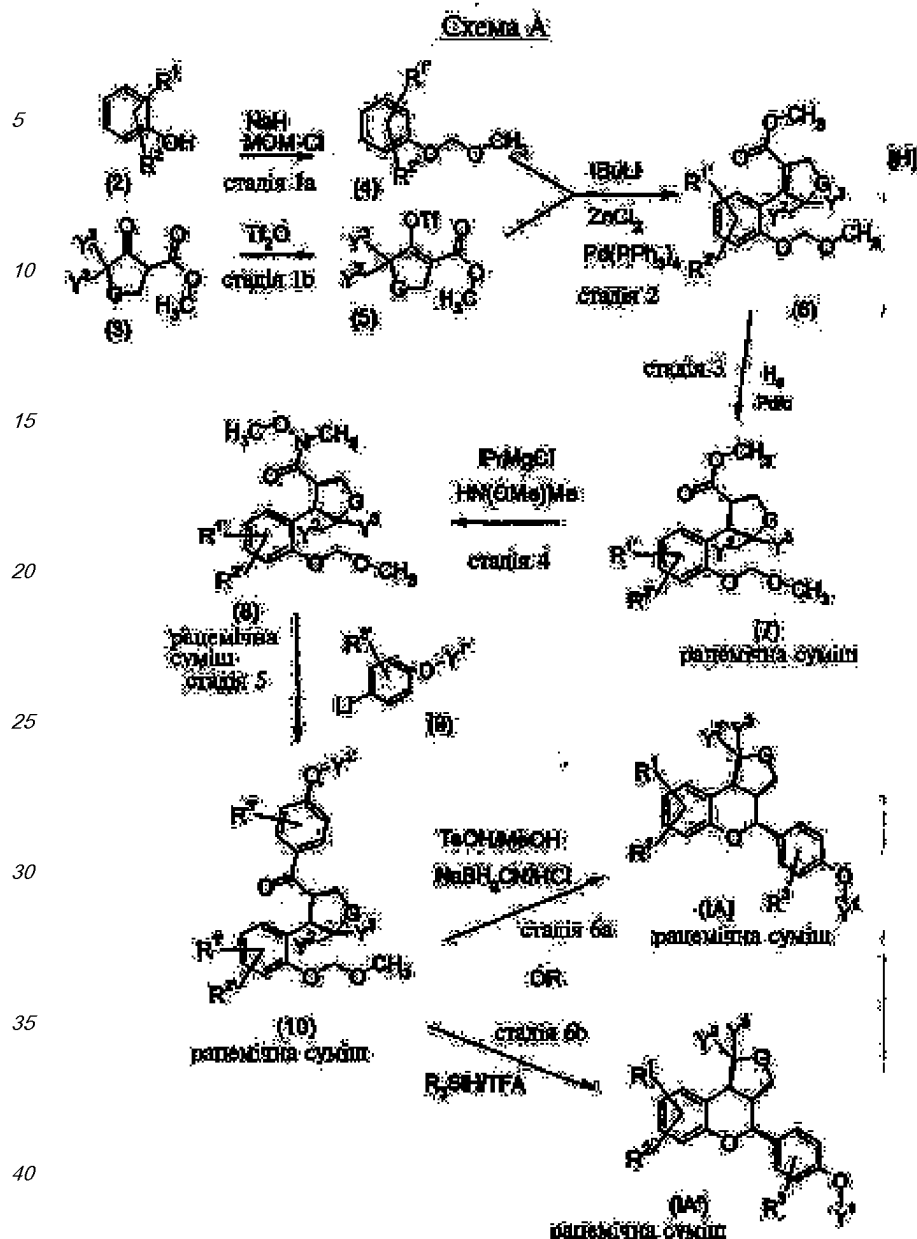
55 рацемічна суміш

60 Схеми реакцій

Сполуки формули (I) та їхні проміжні продукти можна одержати, як ілюстровано нижче Схемами реакцій A-D. Усі замісники, якщо не обумовлено інше, відповідають поданим вище означенням. Реагенти та вихідні матеріали легко одержати фахівцю.

65

рацемічна суміш



У значенні, вживаному в цій схемі, символи R^1 , R^2 , R^3 та Y^1 відповідають замісникам відповідно R^1 , R^2 , R^3 та Y^1 , за винятком випадків, коли замісники R^1 , R^2 та R^3 є гідроксилами, а замісник Y^1 є -H (таким чином, група -O- Y^1 є гідроксилом). В таких випадках відповідну гідроксильну групу захищають радикалом алкоксиметилового простого ефіру, наприклад, метоксиметилом ("MOM") або метоксіетоксиметилом ("MEM").

За Схемою А, стадія 1а, гідроксильні групи фенолу формули (2) захищають придатними групами захисту з одержанням захищеного фенолу формули (4), застосовуючи способи та процедури, добре відомі фахівцям у цій галузі. Наприклад, фенол формули (2) змішують із суспензією, яка містить придатний безводний розчинник, наприклад, безводний диметилформамід (ДМФ) та придатну сильну основу, наприклад, гідрид металу, найкраще гідрид натрію. До цієї суспензії додають хлорид алкоксиметилового простого ефіру, найкраще MOM-Cl, в кількості, яка відповідає приблизно еквімолярній кількості, залежно від кількості гідроксилів, які підлягають захисту, в фенолі формули (2). Реакцію можна проводити при кімнатній температурі протягом часу в межах від приблизно 30хв. до приблизно 2 діб. Потім до реакційної маси додають воду та придатний ефір, наприклад, діетиловий ефір або EtOAc, і органічний шар промивають придатною основою, наприклад, гідроксидом натрію або NaHCO_3 , та розсоллом. Захищений фенол формули (4) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За Схемою А, стадія 1b, 2-оксоциклоалканкарбоксилат формули (3) активують трифлатом (трифторметансульфонатом) з одержанням активованого циклоалканкарбоксилату формули (5), застосовуючи способи та процедури, добре відомі в цій галузі; див. Крісп та інші [G.T. Crisp et al., J. Org. Chem. 57, 6972-6975, 1992]. Наприклад, метил-2-оксоциклоалканкарбоксилат формули (3) розчиняють у безводних умовах в придатному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані, дихлорметані, ацетоні, етилацетаті, толуолі або діетиловому ефірі, і вводять у контакт із придатним активувальним агентом, наприклад, трифторметансульфоновим ангідридом. Реакцію проводять у присутності основи, наприклад, N-метилморфоліну, карбонату натрію, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, карбонату калію, бікарбонату натрію, піридину або

2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину. Реакцію проводять, як правило, при температурах від -78°C до температури навколишнього середовища. Тривалість реакції становить, як правило, від 1год до 24год. Потім реакційну суміш можна погасити. Продукт формули (5) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За Схемою А, стадія 2, захищений фенол формули (4) сполучають з активованим циклоалканкарбоксилатом формули (5) з одержанням продукту сполучення формули (6). Наприклад, реакцію сполучення проводять у присутності бутиллітію, хлориду цинку та сполуки паладію. Реакцію переважно проводять у придатному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані (ТГФ), і можна проводити її спочатку у безводних умовах. У варіанті, якому віддається перевага, захищений фенол формули (4) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, в ТГФ, обробляють бутиллітієм при зниженій температурі, потім додають хлорид цинку в розчиннику і дають суміші нагрітися до температури навколишнього середовища. Протім додають сполуку паладію, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)Pd(0), разом з активованим циклоалканкарбоксилатом формули (5), і температуру у варіанті, якому віддається перевага, підвищують до температури кипіння розчинника на період часу в межах від приблизно 6год. до 24год. Продукт сполучення формули (6) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За Схемою А, стадія 3, продукт сполучення формули (6) відновлюють придатним відновлювачем з одержанням відновленого продукту формули (7), застосовуючи способи та процедури, добре відомі в цій галузі. Наприклад, продукт сполучення формули (6) вводять у контакт із придатним відновлювальним агентом, наприклад, сполуки паладію, у варіанті, якому віддається перевага, 5% або 10% паладієм на вугіллі, у придатному розчиннику або суміші розчинників, наприклад, в метанолі. Реакцію у варіанті, якому віддається перевага, проводять у присутності придатної основи, наприклад, триалкіламіну, у варіанті, якому віддається більша перевага, триетиламіну. Потім реакційну суміш нагрівають до температури в межах від 30°C до температури кипіння на період часу в межах від приблизно 2год. до 24год. Відновлений продукт формули (7) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

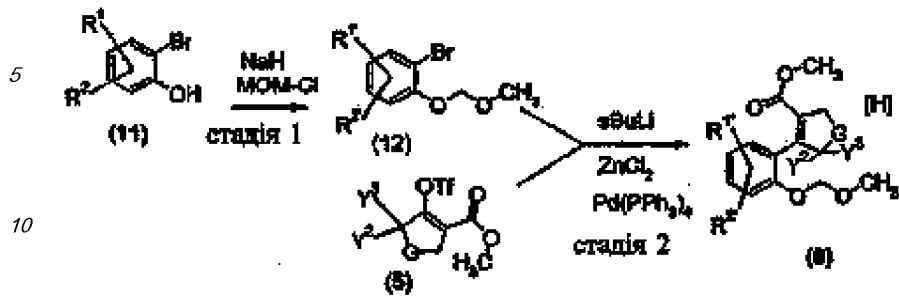
За Схемою А, стадія 4, відновлений продукт формули (7) можна перетворити у Вайнреб-амід формули (8). Це перетворення можна здійснити, застосовуючи реакцію типу, описаного Уільямсом та іншими [J.M. Williams et al., *Tetrahedron Letters* 36, 5461-5464, 1995]. Наприклад, відновлений продукт формули (7) змішують із гідрохлоридом N,O-диметилгідроксиламіну у відповідному апротонному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, у варіанті, якому віддається перевага, у безводних умовах, і охолоджують до температури в межах від приблизно 0°C до приблизно -30°C, у варіанті, якому віддається більша перевага, до приблизно -10°C. Потім додають придатний реагент Грільєра, у варіанті, якому віддається перевага, ізопропілмагнійхлорид, у молярному співвідношенні приблизно 1,5, і перемішують реакційну суміш приблизно від 15хв. до 2год. Потім реакцію гасять джерелом протонів, наприклад, насиченим розчином хлориду амонію. Вайнреб-амід формули (8) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За Схемою А, стадія 5, Вайнреб-амід формули (8) сполучають з ариллітієм формули (9), і одержують кетон формули (10). Наприклад, ариллітій формули (9) додають до розчину Вайнреб-аміду формули (8) у придатному апротонному розчиннику, наприклад, у безводному тетрагідрофурані, охолоджують до температури в межах від приблизно -20°C до приблизно 5°C, краще до приблизно 0°C, і перемішують реакційну суміш протягом періоду часу приблизно від 15хв. до 3год. Потім реакцію гасять джерелом протонів, наприклад, насиченим розчином бікарбонату натрію. Кетон формули (10) можна виділити та очистити способами, добре відомими в цій галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За Схемою А, стадія 6a або 6b, кетон формули (10) піддають циклізації у присутності кислотного каталізатора з подальшим відновленням одержаного гемікеталу для одержання сполуки формули (IA або IA'), яка являє собою рацемічну суміш сполуки формули (I). Наприклад, на стадії 6a додають n-толуолсульфонову кислоту у приблизно еквімолярному співвідношенні до кетону формули (10) у придатному спиртовому розчиннику, наприклад, у безводному метанолі. Потім суміш нагрівають до температури в межах від 40°C до 60°C, у варіанті, якому віддається перевага, до 50 °C, протягом періоду часу від 12год. до 24год, у варіанті, якому віддається перевага, 18год. Охолоджують суміш до температури навколишнього середовища і додають до неї придатний відновлювальний агент, наприклад, ціанборгідрид натрію, разом із придатним індикатором, наприклад, бромкрезоловим зеленим, згідно з методикою, аналогічною описаній Срікрішна та іншими [A. Srikrishna et al., *Tetrahedron*, vol.51, no.11, pp.3339-3344, 1995]. Потім повільно додають метанол, насичений хлороводнем, до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують протягом приблизно 1-2год. Потім реакцію гасять придатним акцептором протонів, наприклад, насиченим розчином бікарбонату натрію. При такій комбінації умов проведення реакції одержують цис-конфігурацію хіральных центрів (тобто, таких центрів у сполуках IB або IC). Застосовуючи R₃SiH/TFA (триалкілсилан та трифтороцтову кислоту) на стадії 6b, одержують транс-конфігурацію хіральных центрів (тобто таких центрів у сполуках ID або IE). Потім продукт формули (IA) або (IA') можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі, наприклад, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, продукт сполучення формули (6) можна синтезувати, як показано в схемі реакції В. Усі замісники, якщо не обумовлено інше, відповідають поданим вище означенням. Реагенти та вихідні матеріали легко одержати фахівцю у цій галузі.

Схема В

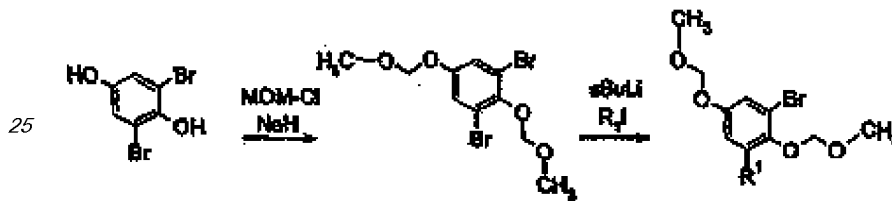


15 За Схемою В, стадія 1, гідроксильні групи бромфенолу формули (11) захищають придатними групами захисту з одержанням захищеного бромфенолу формули (12), застосовуючи способи та процедури, описані в Схемі А, стадія 1а.

20 За Схемою В, стадія 2, захищений бромфенол формули (12) сполучають з активованим циклоалканкарбоксілатом формули (5) з одержанням продукту сполучення формули (6), застосовуючи способи та процедури, описані в Схемі А, стадія 2.

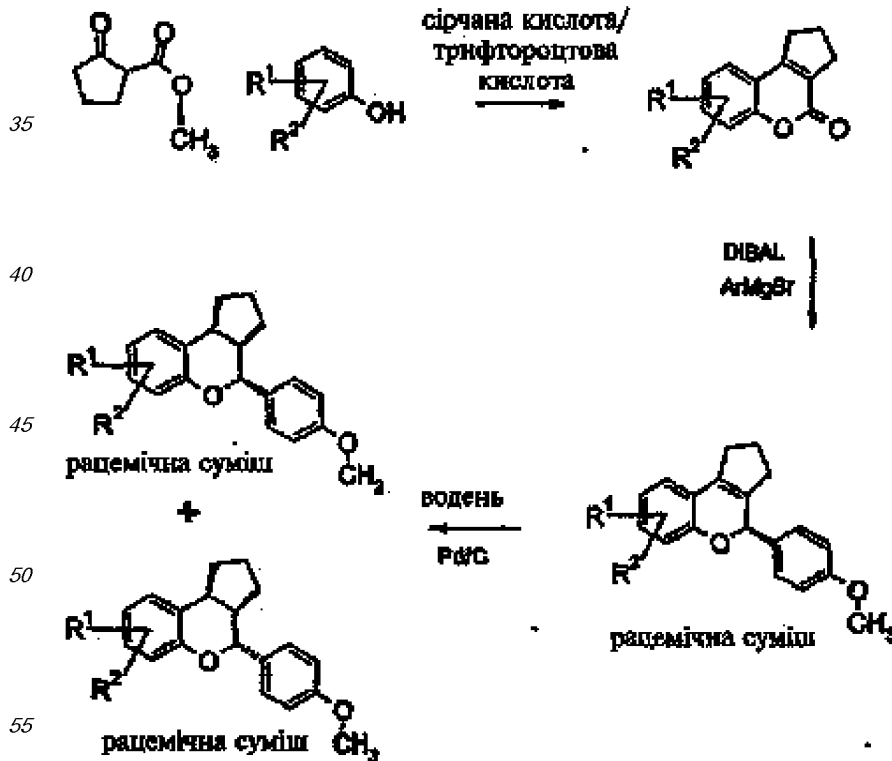
Альтернативний спосіб одержання конкретних бромзаміщених проміжних продуктів показано на Схемі С

Схема С



30 Крім того, конкретні сполуки формули (I), де Y' є метил, можна одержати за Схемою D.

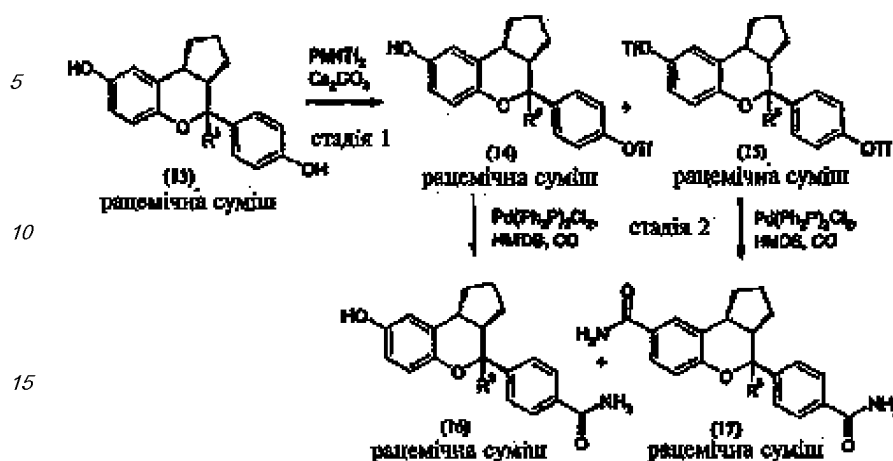
Схема D



60 Крім того, амідовмісні сполуки формули (II), зображені формулами (16) та (17), можна синтезувати, як описано в Схемі Е. Усі замісники, за відсутності інших вказівок, відповідають поданим вище визначенням.

65

Схема Е



18

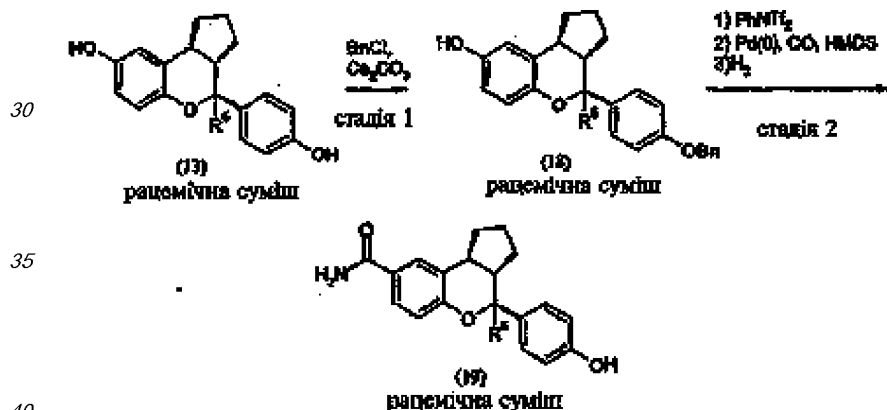
20

25

Реагенти та вихідні матеріали легко одержати фахівцю у цій галузі. За Схемою Е, стадія 1, дигідроксисполуку формули (13) можна перетворити в суміш монотрифлату формули (14) та дитрифлату формули (15). Одержану суміш можна розділити, застосовуючи звичайну хроматографію. За Схемою Е, стадія 2, монотрифлат формули (14) та дитрифлат формули (15) спільно сполучають із 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном в умовах карбонілування з паладієвим каталізатором і одержують карбоксаміди формул (16) та (17).

Крім того, амідовмісні сполуки формули (19) можна синтезувати, як описано в Схемі F. Усі замісники, якщо не обумовлено інше, відповідають поданим вище визначенням.

Схема F

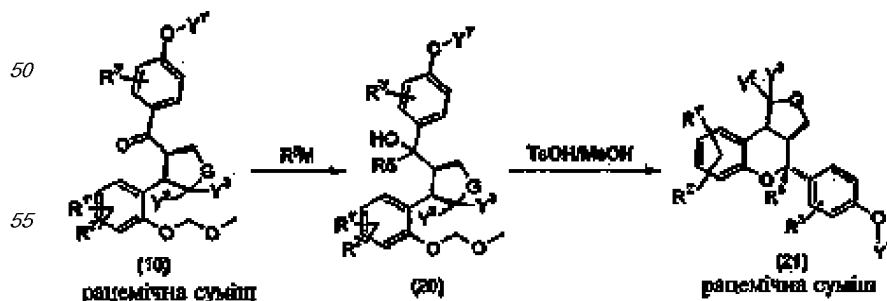


45

Реагенти та вихідні матеріали легко одержати фахівцю у цій галузі. За Схемою F, стадія 1, дигідроксисполуку формули (13) можна селективно перетворити в бензиловий простий ефір формули (18). За Схемою F, стадія 2, фенольну групу, що залишилася, обробляють трифлатом, після чого проводять спільне сполучення в умовах, ідентичних вказаним для Схеми Е, стадія 2. Нарешті, відщеплюють бензильну групу, і після очищення HPLC одержують карбоксамід формули (19).

Крім того, сполуки, де R⁵ є C₁-C₆-алкіл, можна одержати, як описано в Схемі G.

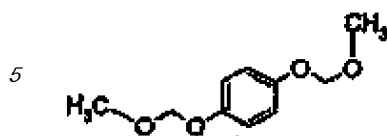
Схема G



65

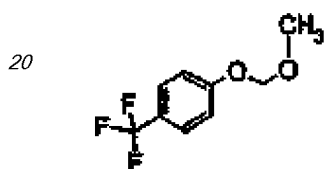
За Схемою G, кетон формули (20) вводять у реакцію з алкілвмісним металоорганічним реагентом, наприклад, із метиллітієм або етилмагнійбромідом, і одержують третинні спирти формули (20). У кислотних умовах, описаних у Схемі А, стадія ба, з цих третинних спиртів одержують бензопірани формули (21).

Підготовчий синтез 1



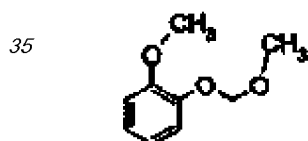
Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 3,81г, 95,45ммоль) у безводному ДМФ (50мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин гідрохінону (5,00г, 45,45ммоль) в безводному ДМФ (50мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (7,2мл, 95,45ммоль), при цьому спостерігається додаткове виділення газу. Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 1 (5,64г, 63%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,97 (s, 4H), 5,11 (s, 4H), 3,47 (s, 6H).

Підготовчий синтез 2



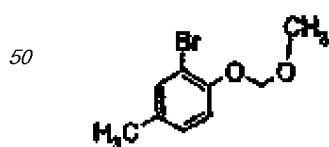
25 Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 0,67г, 16,67ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C і крапля за краплею додають розчин А,А,А-трифторметил-п-креозолу (2,50г, 15,15ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (1,3мл, 16,67ммоль). Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 2 (2,50г, 80%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,25 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,3Гц, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,19 (s, 3H).

Підготовчий синтез 3



40 Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 0,89г, 22,17ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин гваяколу (2,50г, 20,16ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (1,7мл, 22,17ммоль). Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 3 (2,22г, 66%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,97-6,89 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

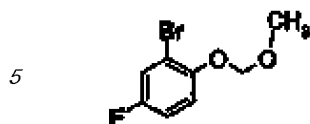
Підготовчий синтез 4



55 Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 0,41г, 10,30ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин 2-бром-4-метилфенолу (2,50г, 14,71ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (0,78мл, 10,30ммоль). Дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 4 (2,45г, 72%) у вигляді прозорого масла.

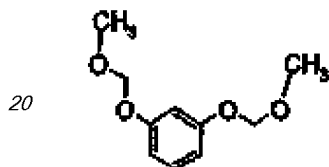
65

Підготовчий синтез 5



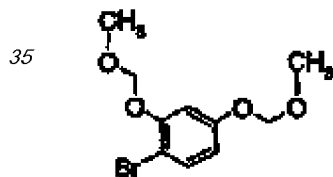
Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 0,58г, 14,40ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин 2-бром-4-фторфенолу (2,50г, 13,09ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (1,1мл, 14,40ммоль). Дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 5 (2,71г, 88%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,40-7,35 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Підготовчий синтез 6



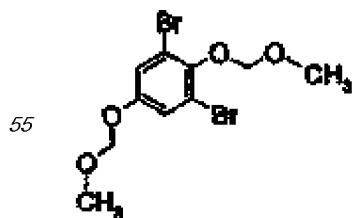
Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 1,90г, 47,68ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин резорцину (2,50г, 22,70ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (3,6мл, 47,68ммоль), при цьому спостерігається додаткове виділення газу. Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 6 (2,49г, 55%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,20 (t, J=8,2Гц, Ш), 6,74-6,68 (m, 3H), 5,16 (s, 4H), 3,48 (s, 6H). MS (мас-спектр) обчислено 198,2; MS (M+1) 199,0.

Підготовчий синтез 7



Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 1,11г, 27,78ммоль) у безводному ДМФ (25мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин 4-бромрезорцину (2,50г, 13,22ммоль) в безводному ДМФ (25мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (2,1мл, 27,78ммоль), при цьому спостерігається додаткове виділення газу. Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 7 (2,46г, 67%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,40 (d, J=7,8Гц, 1H), 6,87 (d, J=2,7, 1H), 6,63 (dd, J=2,7Гц, 7,8Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). MS обчислено 277,12; MS (M+1) 277,2, 279,2.

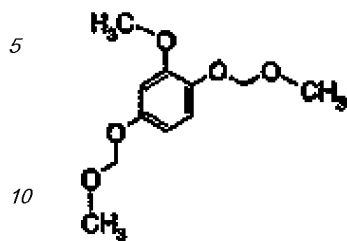
Підготовчий синтез 8



Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 1,58г, 39,21ммоль) у безводному ДМФ (50мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин 2,6-дибромгідрохінону (5,00г, 18,67ммоль) в безводному ДМФ (50мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (3,0мл, 39,21ммоль), при цьому спостерігається додаткове виділення газу. Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 8 (3,49г, 53%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,23 (s, 2H),

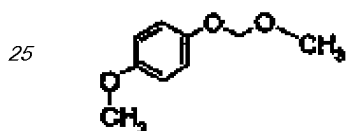
5,10 (s, 4H), 3,46 (s, 6H).

Підготовчий синтез 9



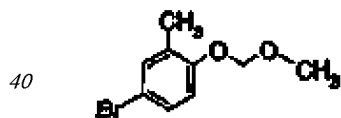
Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 3,00г, 74,92ммоль) у безводному ДМФ (50мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин метоксигідрохінону (5,00г, 35,67ммоль) в безводному ДМФ (50мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (5,2мл, 74,92ммоль), при цьому спостерігається додаткове виділення газу. Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1 год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 9 (5,84г, 72%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,05 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,63 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,55 (dd, J=9,0Гц, 2,7Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

Підготовчий синтез 10



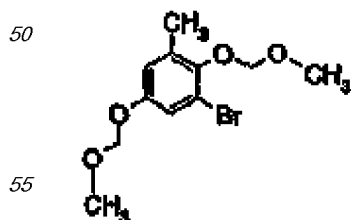
Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 3,54г, 88,61ммоль) у безводному ДМФ (100мл) перемішують в атмосфері азоту при 0°C, і крапля за краплею додають розчин 4-метоксифенолу (10,00г, 80,55ммоль) в безводному ДМФ (50мл). До цієї суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (6,7мл, 88,61ммоль). Дають реакційній суміші нагрітися до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 10 (11,55г, 85%) у вигляді прозорого масла.

Підготовчий синтез 11



До суспензії промитого гексаном гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 1,64г, 68,2ммоль) у безводному ТГФ (70мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають крапля за краплею розчин 4-бром-2-крезолу (10,6г, 56,8ммоль) та метоксиметилброміду (5,6мл, 68,2ммоль) у безводному ТГФ (30мл). Після перемішування протягом 18год. суміш розподіляють між розбавленим водним розчином бікарбонату натрію та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають водою і розсоллом, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують у вакуумі, одержуючи Проміжний продукт 11 (12,74г, 97%) у вигляді прозорого масла.

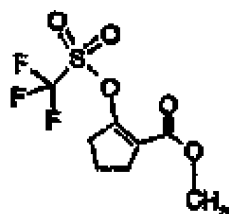
Підготовчий синтез 12



Розчин Проміжного продукту 8 (1,00г, 2,81ммоль) охолоджують до -78°C і крапля за краплею додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 2,10мл, 2,81ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого додають метилйодид (0,18мл, 2,81ммоль) і перемішують протягом ночі, даючи суміші нагріватися до температури навколишнього середовища. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію і додають етилацетат. Промивають розсоллом, сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 10% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 12 (0,66г, 81%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,12 (d, 3=2,9Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,9Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS обчислено 291,1; MS (M+1) 291,2, 293,2.

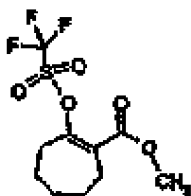
65

Підготовчий синтез 13



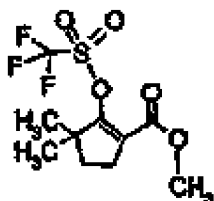
Цей синтез проводять, [як описано в J. Org. Chem. 57, 1992, 6972-6975]. До розчину метил-2-оксоциклопентанкарбоксилату (10,0г, 70,42ммоль) у безводному дихлорметані (300мл), охолодженого до -78°C, додають діізопропілетиламін (61,5мл, 352,1ммоль) та трифторметансульфоновий ангідрид (14,2мл, 84,51ммоль). Перемишують реакційну суміш протягом 16год, даючи їй нагріватися до температури навколишнього середовища. Гасять реакцію водою, і промивають суміш 10% лимонною кислотою, а потім розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 13 (12,0г, 63%) у вигляді темного масла, яке використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,79 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 2H).

Підготовчий синтез 14



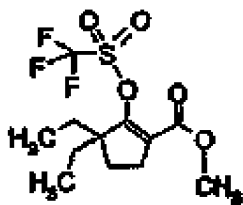
Проводять за методикою, аналогічною описаній для Проміжного синтезу 13, з тим винятком, що застосовують метил-2-оксо-1-циклогептанкарбоксилат (5,00г, 29,37ммоль), і одержують Проміжний продукт 14 (4,34г, 49%) у вигляді темного масла.

Підготовчий синтез 15



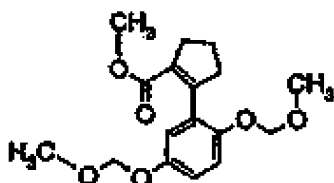
До розчину метил-2-оксо-5,5-диметил-циклопентанкарбоксилату [J. Chem. Soc. 1996, 1539-1540] (0,85г, 5,00ммоль) у безводному дихлорметані (15мл), охолодженого до -78°C, додають при перемішуванні діізопропілетиламін (4,4мл, 25,00ммоль) та трифторметансульфоновий ангідрид (1,0мл, 6,00ммоль). Перемишують реакційну суміш протягом 16год., даючи їй нагріватися до температури навколишнього середовища. Гасять реакцію водою, і промивають суміш 10% лимонною кислотою, а потім розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату¹ в гексані, одержуючи Проміжний продукт 15 (1,16г, 77%) у вигляді темного масла, яке використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,78 (s, 3H), 2,64 (t, J=7,1Гц, 2H), 1,83 (t, J=7,1Гц, 2H), 1,18 (s, 6H).

Підготовчий синтез 16



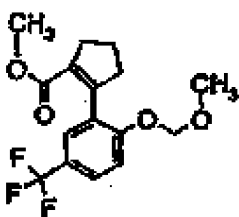
До розчину метил-2-оксо-5,5-діетил-циклопентанкарбоксилату [J. Chem. Soc. 1996, 1539-1540] (2,94г, 14,85ммоль) у безводному дихлорметані (100мл), охолодженого до -78°C, додають при перемішуванні діізопропілетиламін (13,0мл, 74,25ммоль) та трифторметансульфоновий ангідрид (3,0мл, 17,82ммоль). Перемишують реакційну суміш протягом 16год., даючи їй нагріватися до температури навколишнього середовища. Гасять реакцію водою, і промивають суміш 10% лимонною кислотою, а потім розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 16 (3,96г, 82%) у вигляді темного масла, яке використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,78 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,4Гц, 7,8Гц, 2H), 1,83 (t, J=7,8Гц, 7,1Гц, 2H), 1,46 (q, J=7,4Гц, 7,4Гц, 7,4Гц, 4H), 0,91 (t, J=7,4Гц, 7,4Гц, 6H).

Підготовчий синтез 17



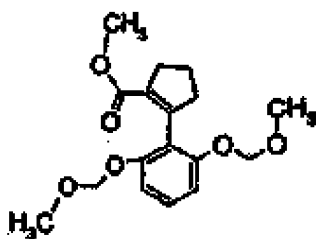
Розчин Проміжного продукту 1 (0,95г, 4,81ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 2,8мл, 4,81ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 4,8мл, 4,81ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (0,88г, 3,21ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,37г, 0,32ммоль) у безводному ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 17 (0,56г, 55%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,04 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,90 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, 9,0Гц, 1H), 6,81 (d, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,80 (t, $J=8,6\text{Гц}$, 8,2Гц, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H). MS обчислено 322,2; MS (M+1) 323,1.

Підготовчий синтез 18



Розчин Проміжного продукту 2 (2,50г, 12,14ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 7,9мл, 13,35ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 12,1мл, 12,14ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (3,32г, 12,14ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,70г, 0,61ммоль) у безводному ТГФ (40мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16 год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 18 (2,87г, 72%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,49 (dd, $J=1,9\text{Гц}$, 8,2Гц, 1H), 7,37 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 7,20 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,80 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 7,8Гц, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H). MS обчислено 330,1; MS (M+1) 331,1.

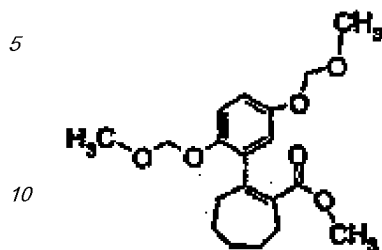
Підготовчий синтез 19



Розчин Проміжного продукту 6 (2,49г, 12,57ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 7,4мл, 12,57ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0 М в діетиловому ефірі, 12,6мл, 12,57ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (2,30г, 8,38ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,48г, 0,41ммоль) у безводному ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16 год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 19 (1,70г, 41%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,15 (t, $J=8,2\text{Гц}$, 8,6Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 5,09 (bs,

4H), 3,52 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H). MS обчислено 322,1; MS (M+1) 323,1.

Підготовчий синтез 20

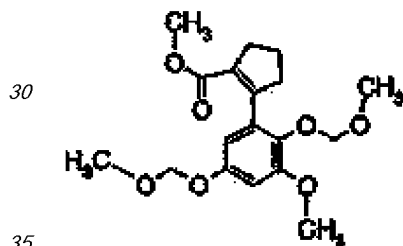


Розчин Проміжного продукту 1 (2,00г, 10,13ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 5,9мл, 10,13ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 10,1мл, 10,13ммоль), і дають одержаному розчину нагрітисся до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 14 (2,04г, 6,75ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,40г, 0,34ммоль) у безводному ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою.

20 Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 20 (2,13г, 90%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,98 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,85 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, $9,0\text{Гц}$, 1H), 6,65 (d, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 5,10 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 4H). MS обчислено 350,1; MS (M+1) 351,1.

25

Підготовчий синтез 21

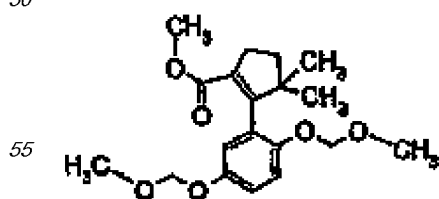


Розчин Проміжного продукту 9 (2,18г, 9,56ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 6,2мл, 10,52ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 9,6мл, 9,56ммоль), і дають одержаному розчину нагрітисся до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (2,62г, 9,56ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,55г, 0,48ммоль) у безводному ТГФ (40мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16 год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою.

40 Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 21 (0,62г, 18%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,57 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 6,40 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,47, (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). MS обчислено 352,1; MS (M+1) 353,1.

45

Підготовчий синтез 22



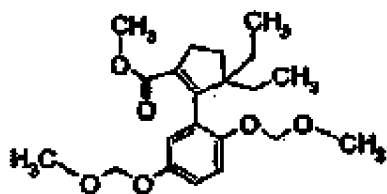
Розчин Проміжного продукту 1 (1,13г, 5,71ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 3,4мл, 5,71ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0 М в діетиловому ефірі, 5,7мл, 5,71ммоль), і дають одержаному розчину нагрітисся до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 15 (1,15г, 3,80ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,55г, 0,48ммоль) у безводному ТГФ (40мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16 год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою.

60 Додають етилацетат і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з

65

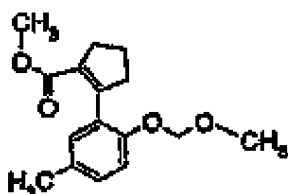
елююванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 22 (0,42г, 32%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,05 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,92 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, $9,0\text{Гц}$, 1H), 6,62 (d, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,70 (t, $J=7,0\text{Гц}$, $7,4\text{Гц}$, 2H), 1,86 (t, $J=7,4\text{Гц}$, $7,0\text{Гц}$, 2H), 1,59 (bs, 6H). MS обчислено 350,1; MS (M+1) 351,1.

Підготовчий синтез 23



Розчин Проміжного продукту 1 (3,64г, 18,38ммоль) у безводному ТГФ (50мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього трет-бутиллітій (1,7М розчин у пентані, 3,4мл, 5,71ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 10,8мл, 18,38ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 16 (3,96г, 12,25ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,71г, 0,61ммоль) у безводному ТГФ (50мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елююванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 23 (3,30г, 84%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,05 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,89 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, $9,0\text{Гц}$, 1H), 6,62 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (bt, $J=7,8\text{Гц}$, $7,0\text{Гц}$, 2H), 1,87 (t, $J=7,8\text{Гц}$, $7,4\text{Гц}$, 2H), 1,45-1,38 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 6H). MS обчислено 378,1; MS (M+1) 379,1.

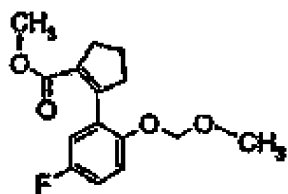
Підготовчий синтез 24



Розчин Проміжного продукту 4 (2,43г, 10,51ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 8,9мл, 11,56ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 10,51мл, 10,51ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (2,88г, 10,51ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,60г, 0,52ммоль) у ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 24 (1,07г, 26%) у вигляді масла світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3): 7,05 (bs, 2H), 6,95 (bs, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (t, $J=7,0\text{Гц}$, $7,0\text{Гц}$, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H). MS обчислено 276,1; MS (M+1) 277,1.

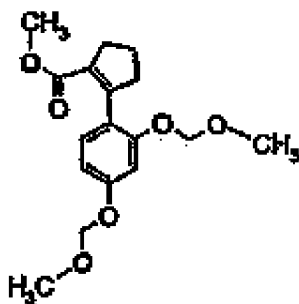
Підготовчий синтез 25



Розчин Проміжного продукту 5 (2,60г, 11,06ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 9,3мл, 12,16ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 11,0мл, 11,06ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (3,03г, 11,06ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,63г, 0,50ммоль) у ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищують

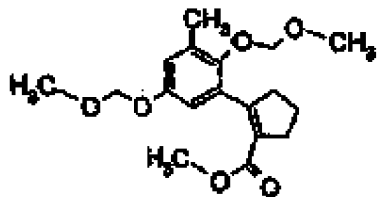
флеш-хроматографією з елююванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 25 (1,49г, 48%) у вигляді масла світло-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,07-7,04 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, 9,0Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,82-2,78 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). MS обчислено 280,1; MS (M+1) 281,1.

Підготовчий синтез 26



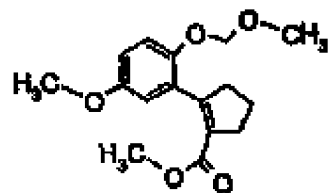
Розчин Проміжного продукту 7 (2,46г, 8,88ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 6,8мл, 8,88ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 8,9мл, 8,88ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (1,60г, 5,86ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,51г, 0,44ммоль) у ТГФ (25мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 26 (1,20г, 42%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,05 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 6,81 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 6,69 (dd, $J=2,3\text{Гц}$, 8,6Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,79 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 7,4Гц, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H). MS обчислено 322,2; MS (M+1) 323,1.

Підготовчий синтез 27



Розчин Проміжного продукту 12 (1,24г, 4,26ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 3,3мл, 4,26ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 4,3мл, 4,26ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (1,17г, 4,26ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,24г, 0,21ммоль) у ТГФ (20мл), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 27 (0,54г, 38%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,80 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,61 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H). MS обчислено 336,2; MS (M+1) 337,2.

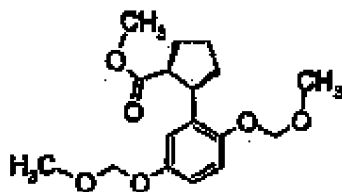
Підготовчий синтез 28



Розчин Проміжного продукту 10 (2,00г, 11,90ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджують до -78°C , і додають до нього втор-бутиллітій (1,3М розчин у циклогексані, 7,7мл, 13,09ммоль). Перемішують суміш протягом 15хв., після чого нагрівають до 0°C . Додають крапля за краплею розчин хлориду цинку (1,0М в діетиловому ефірі, 11,9мл, 11,90ммоль), і дають одержаному розчину нагрітися до температури навколишнього середовища. За допомогою канюлі додають цей розчин до розчину Проміжного продукту 13 (3,26г, 11,90ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)Pd(0) (0,69г, 0,58ммоль) у ТГФ (20мл) і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом

16год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і гасять водою. Додають етилацетат, і промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флекі-хроматографією з елююванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,28г, 38%) у вигляді безбарвного масла, яке, за даними ЯМР, являє собою суміш регіоізомерів. MS обчислено 292,1; MS (M+1) 293,1.

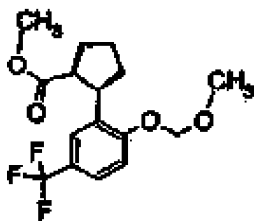
Підготовчий синтез 29



рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,27г) в метанолі (15мл) додають розчин Проміжного продукту 17 (0,27г, 0,84ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом, і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 29 (0,20г, 75%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 6,98 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,86 (d, J=3,1Гц, 1H), 6,81 (dd, J=3,1Гц, 9,0Гц, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H). MS обчислено 324,2; MS (M+1) 325,2.

Підготовчий синтез 30

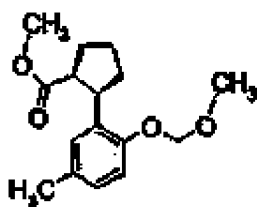


рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,19г) в суміші метанолу (50мл) з триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 18 (1,51г, 4,58ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целігу. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 30 (0,95г, 63%) у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, J=9,0Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 1H). MS обчислено 332,1; MS (M+1) 333,1.

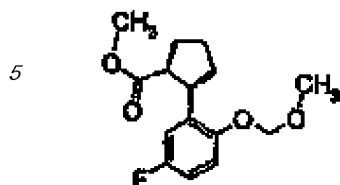
Підготовчий синтез 31



рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,13г) в суміші метанолу (50мл) з триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 24 (1,07г, 3,88ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елююванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 31 (0,72г, 67%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 6,96-6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H). MS обчислено 294,1; MS (M+1) 295,1.

Підготовчий синтез 32

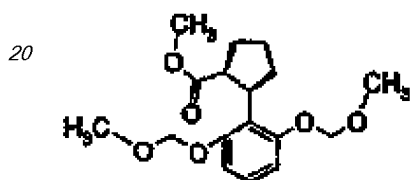


10

рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,24г) в суміші метанолу (50мл) із триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 25 (1,31г, 4,68ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 32 (1,01г, 77%) у вигляді прозорого масла. MS обчислено 282,1; MS (M+1) 283,1.

Підготовчий синтез 33

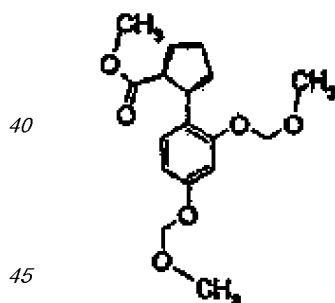


25

рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,34г) в метанолі (50мл) додають розчин Проміжного продукту 19 (1,70г, 5,28ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 33 (0,99г, 58%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,05 (t, J=8,6Гц, 8,2Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,2Гц, 2H), 5,11 (dd, J=6,6Гц, 18,4Гц, 4H), 4Д8-4Д1 (m, 1H), 3,49 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H). MS обчислено 324,2; MS (M+1) 325,2.

Підготовчий синтез 34



40

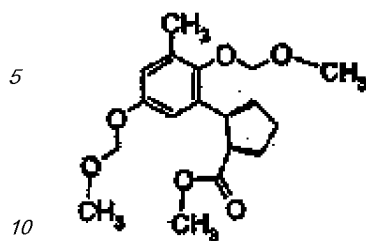
рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,60г) в метанолі (25мл) додають розчин Проміжного продукту 26 (1,20г, 3,73ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 34 (0,82г, 68%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,06 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,3Гц, 1H), 6,60 (dd, J=2,4Гц, 8,6Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,14 (dd, J=6,6Гц, 9,7Гц, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H). MS обчислено 324,2; MS (M+1) 325,2.

60

65

Підготовчий синтез 35



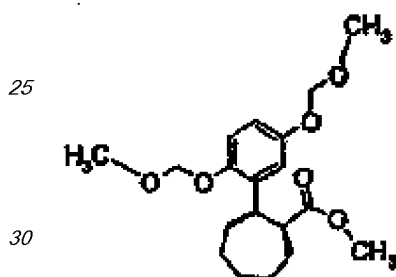
рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,25г) в метанолі (25мл) додають розчин Проміжного продукту 27 (0,54г, 1,61ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 35 (0,49г, 89%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,69 (d, $J=2,8\text{Гц}$, 1H), 6,65 (d, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,93 (dd, $J=5,9\text{Гц}$, 16,0Гц, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 1H). MS обчислено 338,2; MS (M+1) 339,2.

15

20

Підготовчий синтез 36



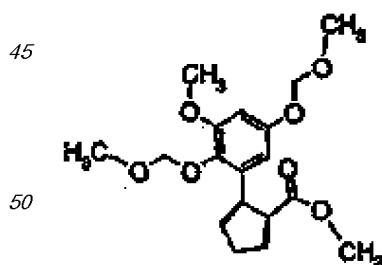
рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,38г) в метанолі (35мл) додають розчин Проміжного продукту 20 (0,75г, 2,14ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом, і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 36 (0,63г, 84%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,95 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 6,85 (d, $J=3,1\text{Гц}$, 1H), 6,79 (dd, $J=3,1\text{Гц}$, 9,0Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,13-5,05 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 3H). MS обчислено 352,2; MS (M+1) 353,2.

35

40

Підготовчий синтез 37



рацемічна суміш

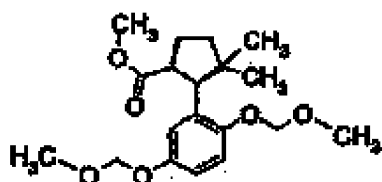
До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,08г) в суміші метанолу (50мл) із триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 21 (0,62г, 1,76ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 37 (0,50г, 81%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 6,50 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 6,44 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 5,14-5,05 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 1H). MS обчислено 354,1; MS (M+1) 355,1.

55

60

65

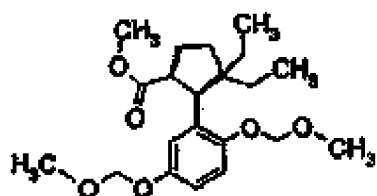
Підготовчий синтез 38



рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,05г) в суміші метанолу (50мл) із триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 22 (0,42г, 1,19ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целюліти. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 38 (0,16г, 38%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,00 (d, J=8,2Гц, 0,5H), 6,94 (d, J=7,8Гц, 0,5H), 6,84-6,75 (m, 1,5H), 6,67 (d, J=3,1Гц, 0,5H), 5,12-5,01 (m, 4H), 3,77 (d, J=9,0Гц, 0,5H), 3,64 (d, J=11,3Гц, 0,5H), 3,52 (s, 1,5H), 3,49 (s, 1,5H), 3,48-3,43 (s, 4,5H), 3,35 (s, 1,5H), 2,55-2,42 (m, 0,5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 0,5H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 0,5H), 1,55-1,50 (m, 0,5H), 1,15 (s, 1,5H), 1,01 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H). MS обчислено 352,2; MS (M+1) 353,2.

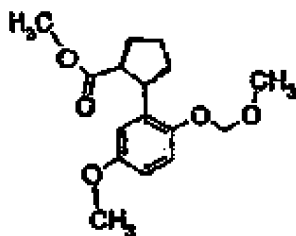
Підготовчий синтез 39



рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,58г) в суміші метанолу (50мл) із триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 23 (1,25г, 3,89ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целюліти. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 39 (0,89г, 72%) у вигляді прозорого масла. MS обчислено 380,2; MS (M+1) 381,2.

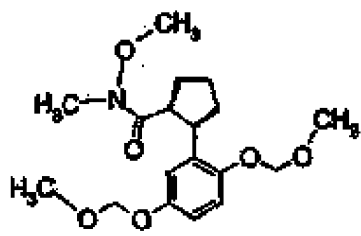
Підготовчий синтез 40



рацемічна суміш

До суспензії 5% паладію на вугіллі (0,15г) в суміші метанолу (50мл) із триетиламіном (1,0мл) додають розчин Проміжного продукту 28 (0,58г, 1,80ммоль) у метанолі (10мл). Суміш витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при 40°C протягом 12год. Продувають реакційну суміш азотом і фільтрують через шар целюліти. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 15% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 40 (0,25г, 43%) у вигляді прозорого масла. MS обчислено 294,1; MS (M+1) 295,1.

Підготовчий синтез 41

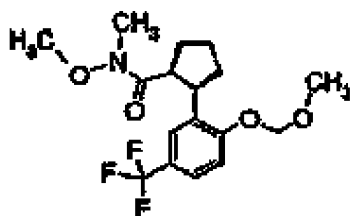


рацемічна суміш

Цей синтез проводять за методикою, [описаною в Tetrahedron Letters 36, 31, 1995, 5461-5464]. Суспензію

Проміжного продукту 29 (0,50г, 1,54ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,23г, 2,31ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагнійхлорид (2,0М, 2,3мл, 4,62ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 41 (0,49г, 90%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

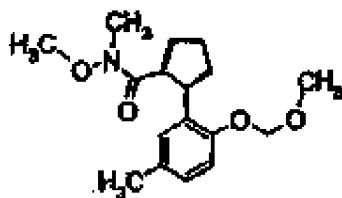
Підготовчий синтез 42



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 30 (0,95г, 2,86ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,42г, 4,29ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагнійхлорид (2,0М, 4,3мл, 8,58ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 42 (0,86г, 83%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

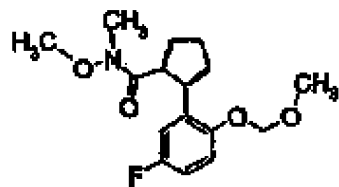
Підготовчий синтез 43



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 31 (0,71г, 2,55ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,37г, 3,83ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 2,5мл, 5,10ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 43 (0,36г, 46%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

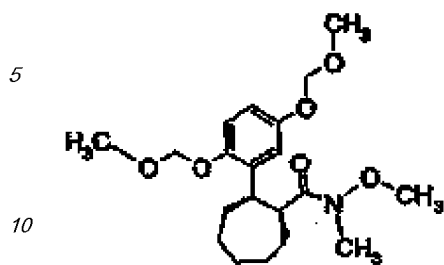
Підготовчий синтез 44



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 32 (0,98г, 3,48ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,51г, 5,22ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 5,2мл, 10,42ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 44 (0,61г, 56%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

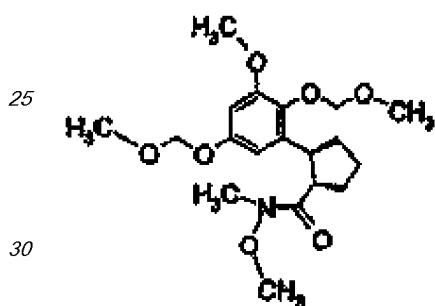
Підготовчий синтез 48



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 36 (0,63г, 2,53ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,26г, 2,68ммоль) у безводному ТГФ (30мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 2,7мл, 5,40ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат і промивають органічний шар розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 48 (0,54г, 76%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

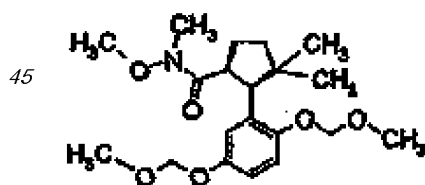
Підготовчий синтез 49



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 37 (0,50г, 1,41ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,24г, 2,12ммоль) у безводному ТГФ (30мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 2,1мл, 4,20ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 49 (0,31г, 57%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

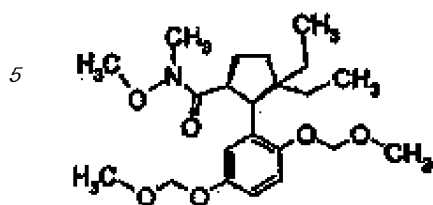
Підготовчий синтез 50



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 38 (0,16г, 0,45ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,07г, 0,68ммоль) у безводному ТГФ (10мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 0,7мл, 1,40ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30 хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 50 (0,15г, 87%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

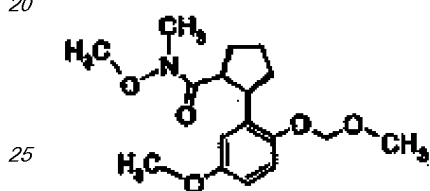
Підготовчий синтез 51



рацемічна суміш

Суспензію Проміжного продукту 39 (0,25г, 0,77ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,11г, 1,16ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 1,2мл, 2,40ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30 хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 51 (0,20г, 74%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

Підготовчий синтез 52



рацемічна суміш

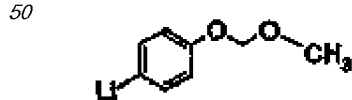
Суспензію Проміжного продукту 40 (0,91г, 3,07ммоль) та гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (0,45г, 4,64ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджують до -10°C в бані (сухий лід з ацетоном), додають ізопропілмагній-хлорид (2,0М, 3,1мл, 6,20ммоль), і перемішують реакційну масу протягом 30хв. Гасять реакцію насиченим розчином хлориду амонію. Додають етилацетат, і промивають органічний шар розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 52 (0,36г, 36%) у вигляді прозорого масла, яке використовують без додаткової ідентифікації.

Підготовчий синтез 53



Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 2,54г, 63,58ммоль) у безводному ДМФ (50мл) охолоджують в атмосфері азоту до 0°C і крапля за краплею додають до неї розчин 4-бромфенолу (10,00г, 57,80ммоль) у безводному ДМФ (50мл). До одержаної суспензії додають крапля за краплею метоксиметилхлорид (4,8мл, 63,58ммоль). Нагрівають реакційну суміш до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1год. Гасять реакцію водою та діетиловим ефіром. Органічний шар промивають 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 10% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 53 (10,42г, 83%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,38 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,7Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,43 (s, 3H).

Підготовчий синтез 54

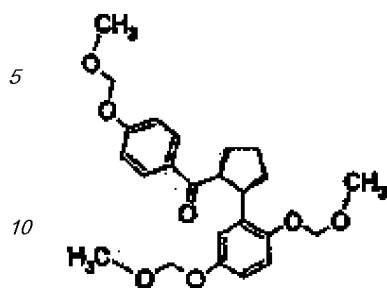


Розчин Проміжного продукту 53 (3,03г, 14,00ммоль) у безводному ТГФ (40мл) охолоджують до -78°C в атмосфері азоту і крапля за краплею додають до нього втор-бутиллітій (1,3М в циклогексані, 10,7мл, 14,00ммоль). Перемішують розчин при -78°C протягом 30хв., і одержують розчин з концентрацією 0,40М. Використовують негайно, підтримуючи температуру -78°C.

60

65

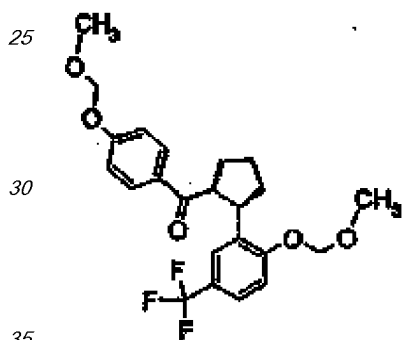
Підготовчий синтез 55



рацемічна суміш

15 Проміжний продукт 54 (0,40М, 42,5мл, 17,00ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 41 (6,00г, 17,00ммоль) в безводному ТГФ (50мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 55 (7,11г, 97%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,61 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,76 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,60 (dd, J=2,7Гц, 8,6Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,08-4,95 (m, 4H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,25-1,93 (m, 5H), 1,79-1,70 (m, 1H).

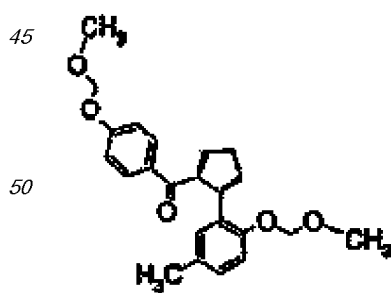
Підготовчий синтез 56



рацемічна суміш

40 Проміжний продукт 54 (0,40М, 8,9мл, 3,57ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 42 (0,86г, 2,38ммоль) в безводному ТГФ (50мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 56 (1,03г, 99%) у вигляді прозорого масла.

Підготовчий синтез 57

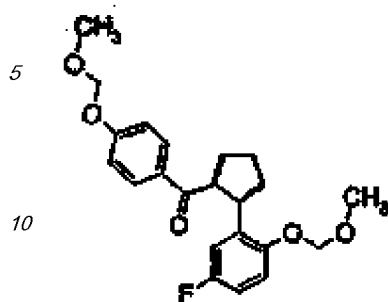


рацемічна суміш

60 Проміжний продукт 54 (0,40М, 6,1мл, 2,34ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 43 (0,36г, 1,17ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 57 (0,41г, 92%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,61 (d, J=7,4Гц, 2H), 6,92-6,81 (m, 3H), 6,76-6,65 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,23-1,92 (m, 8H), 1,80-1,69 (m, 1H).

65

Підготовчий синтез 58

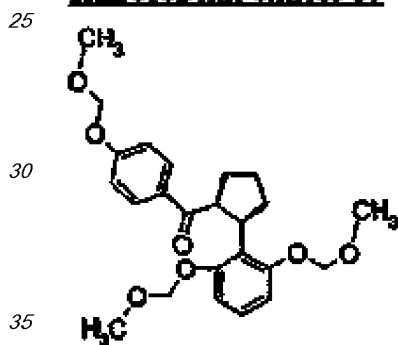


рацемічна суміш

15 Проміжний продукт 54 (0,40М, 9,8мл, 3,92ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 44 (0,61г, 1,96ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30%

20 етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 58 (0,59г, 92%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,61 (d, J=7,4Гц, 2H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 5,17 (dd, J=6,6Гц, 9,4Гц, 2H), 4,90 (dd, J=4,5Гц, 6,6Гц, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,20-1,91 (m, 5H), 1,80-1,70 (m, 1H).

Підготовчий синтез 59

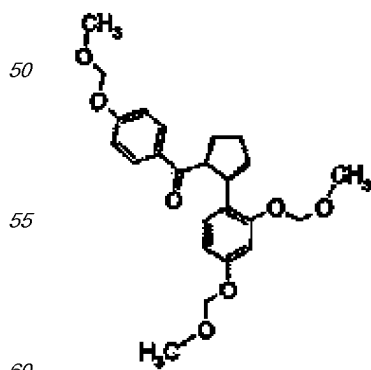


рацемічна суміш

40 Проміжний продукт 54 (0,40М, 7,5мл, 3,03ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 45 (0,71г, 2,01ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30%

45 етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 59 (0,80г, 93%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,55 (d, J=7,0Гц, 2H), 6,80-6,75 (m, 3H), 6,48 (d, J=8,2Гц, 2H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,96 (s, 4H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H). MS обчислено 430,2; MS (M+1) 431,2.

Підготовчий синтез 60

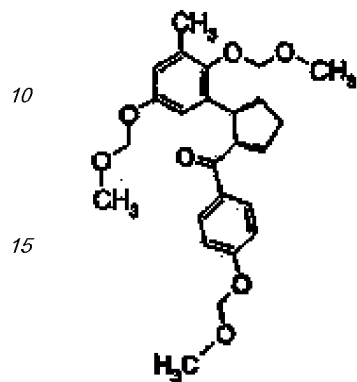


рацемічна суміш

65 Проміжний продукт 54 (0,40М, 8,5мл, 3,40ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 46 (0,80г, 2,26ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30%

5 етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 60 (0,87г, 90%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,61 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,50-6,46 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,40-4,97 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,24-1,90 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 1H). MS обчислено 430,2; MS (M+1) 431,2.

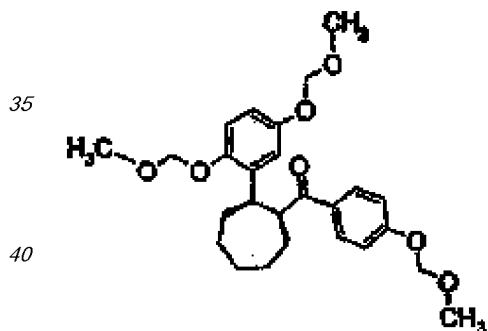
10 Підготовчий синтез 61



15 рацемічна суміш

20 Проміжний продукт 54 (0,40М, 4,7мл, 1,88ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 47 (0,46г, 1,25ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію
25 насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 61 (0,43г, 77%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,61 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,80 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,51 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,41 (d, J=2,7Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,97-4,85 (m, 4H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 7H), 1,80-1,69 (m, 1H). MS обчислено 444,2; MS (M+1) 445,2.

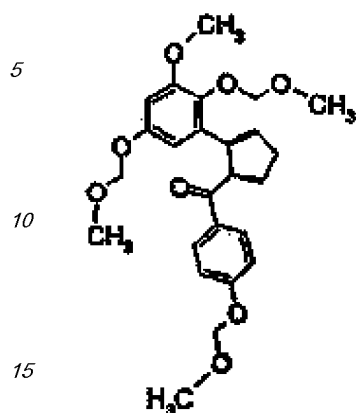
30 Підготовчий синтез 62



35 рацемічна суміш

40 Проміжний продукт 54 (0,40М, 6,8мл, 2,74ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 48 (0,54г, 1,37ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію
45 насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 62 (0,25г, 40%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,55 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,83 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 6,57 (dd, J=3,2Гц, 9,0Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00-4,92 (m, 4H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 8H), 1,55-1,45 (m, 1H).

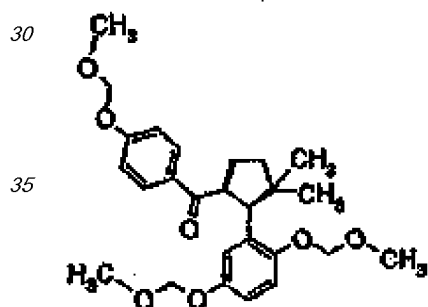
Підготовчий синтез 63



рацемічна суміш

20 Проміжний продукт 54 (0,40М, 4,0мл, 1,62ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 49 (0,31г, 0,81ммоль) в безводному ТГФ (10мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 63 (0,12г, 32%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,65 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,29 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,23 (d, J=2,7Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,02-4,89 (m, 4H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H).

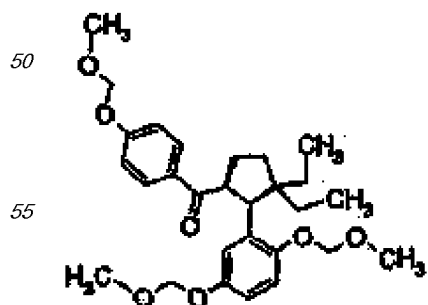
Підготовчий синтез 64



рацемічна суміш

45 Проміжний продукт 54 (0,40М, 1,5мл, 0,59ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 50 (0,15г, 0,39ммоль) в безводному ТГФ (10мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 64 (50мг, 28%) у вигляді прозорого масла.

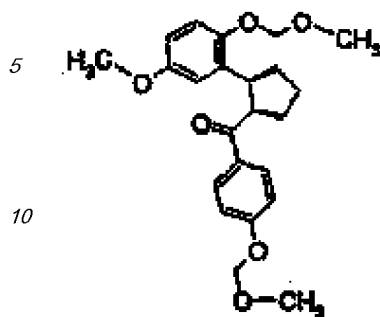
Підготовчий синтез 65



рацемічна суміш

65 Проміжний продукт 54 (0,40М, 2,1мл, 0,85ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 51 (0,20г, 0,57ммоль) в безводному ТГФ (10мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 65 (0,21г, 86%) у вигляді прозорого масла.

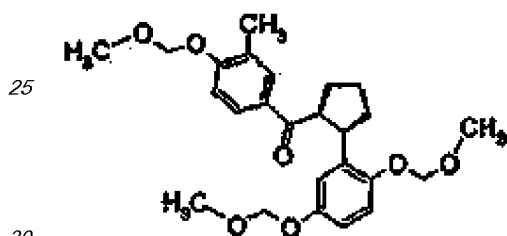
Підготовчий синтез 66



рацемічна суміш

15 Проміжний продукт 54 (0,40М, 5,5мл, 2,22ммоль) додають при 0°C до розчину Проміжного продукту 52 (0,36г, 1,11ммоль) в безводному ТГФ (20мл), і одержаний розчин перемішують протягом 30хв. при 0°C. Гасять реакцію насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають етилацетат, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією з елюванням 50% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 66 (0,41г, 92%) у вигляді прозорого масла.

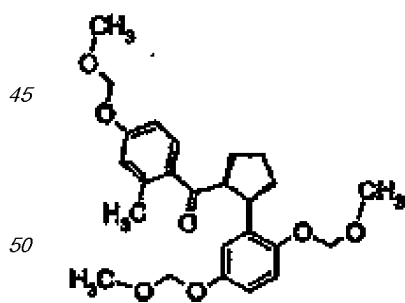
Підготовчий синтез 67



рацемічна суміш

35 До розчину 0,92г (2,8ммоль) Проміжного продукту 11 в 10мл ТГФ додають при -78°C 3,4мл (5,6ммоль) 1,7М розчину трет-бутиллітію. Одержану суміш додають за допомогою канюлі при -78°C до розчину 0,7г (2,0ммоль) Проміжного продукту 41 в 10мл безводного ТГФ при перемішуванні магнітною мішалкою, і дають суміші нагрітися до кімнатної температури. Через 5год. суміш розподіляють між діетиловим ефіром і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 10% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 67 (0,51г, 57%). Спектр ¹Н-ЯМР продукту (в CDCl₃) містить сигнал арилметильного синглету при 2,13млн⁻¹, і продукт використовують без додаткової обробки.

Підготовчий синтез 68

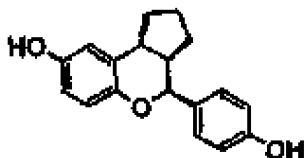


рацемічна суміш

55 До розчину 0,70г (3,0ммоль) 4-бром-О-метоксиметил-м-крезолу в 10мл ТГФ додають при -78°C 3,6мл (6,1ммоль) 1,7 М розчину трет-бутиллітію. Одержану суміш додають за допомогою канюлі при -78°C до розчину 0,98г (2,77ммоль) Проміжного продукту 41 в 10мл безводного ТГФ при перемішуванні магнітною мішалкою, і дають суміші нагрітися до кімнатної температури. Через 5год. суміш розподіляють між діетиловим ефіром і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 10% етилацетату в гексані з домішкою 0,1% триетиламіну, одержуючи Проміжний продукт 68 (0,31г, 25%). ¹Н ЯМР (CDCl₃): 7,39 (d, J=9,5Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (dd, J=9,5Гц, 2,5Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J=2,5Гц, 1H), 5,15-4,98 (m, 4H), 4,76 (d, J=6,3Гц, 1H), 4,65 (d, J=6,4Гц, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28-1,88 (m, 4H), 1,74 (m, 1H).

60 Приклад 1

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



5

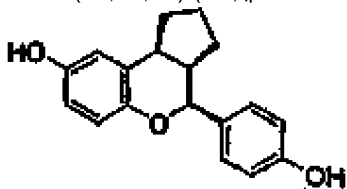
рацемічна суміш

До розчину Проміжного продукту 55 (7,10г, 16,51ммоль) в безводному метанолі (200мл) додають п-толуолсульфокислоту (1,04г, 16,51ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (5,18г, 82,55ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1 год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 10% діетилового ефіру в дихлорметані. Одержаний продукт повторно розчиняють у діетиловому ефірі (приблизно 2мл), осаджують дихлорметаном і фільтрують, одержуючи сполуку за Прикладом 1 (2,10г, 45%) у вигляді масла світло-пурпурового кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMSO): 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,53 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,45 (dd, J=2,7Гц, 8,5Гц, 1H), 4,92 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 4H). MS обчислено 282,1; MS (M-1) 281,1.

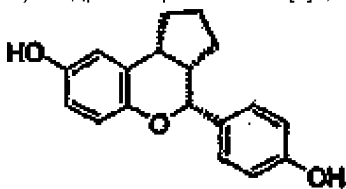
20

Приклад 1А Одержання (2R,3R,4R)-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану та (2S,3S,4S)-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

25



(2S, 3R, 4S)



(2R, 3S, 4R)

30

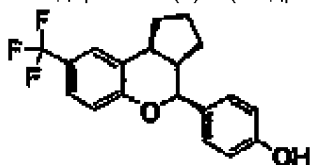
Із застосуванням стандартного обладнання для HPLC хроматографують продукт за Прикладом 1 (3,51г, колонка ChiralpakAD 8x32см, елюент 80% гептану в ізопропіловому спирті, 350мл/хв, детектування на довжині хвилі 252нм). Після концентрування чистих фракцій одержують ізомери (S,S,S) (1,67г, ee 99,9%, час затримання 6,9хв.) та (R,R,R) (1,71г, ee 98,9%, час затримання 9,3хв.) у вигляді білих пін.

35

Приклад 2

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-трифторметил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

40



рацемічна суміш

45

До розчину Проміжного продукту 56 (1,03г, 2,35ммоль) в безводному метанолі (40мл) додають п-толуолсульфокислоту (0,11г, 1,76ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,74г, 11,75ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсолем. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 2 (0,38г, 48%) у вигляді масла світло-рожевого кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMSO): 9,37 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,9Гц, 1H), 7,40 (dd, J=1,9Гц, 8,6Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,2Гц, 2H), 5,17 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,53 (t, J=7,4Гц, 6,6Гц, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 4H). MS обчислено 334,1; MS (M-1) 333,1.

50

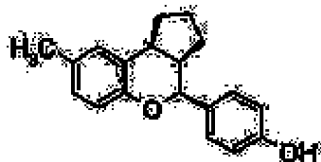
55

Приклад 3

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

60

65



5

рацемічна суміш

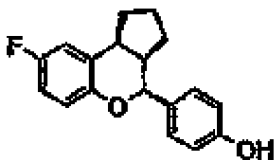
До розчину Проміжного продукту 57 (0,40г, 1,04ммоль) в безводному метанолі (50мл) додають п-толуолсульфоокислоту (0,05г, 0,78ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,33г, 5,20ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуум і піддають флеш-хроматографії з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 3 (0,21г, 72%) у вигляді твердої речовини світло-пурпурового кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,33 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,00 (d, J=1,2Гц, 1H), 6,92 (dd, J=2,0Гц, 8,2Гц, 1H), 6,87-6,81 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 5,09 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 3H). MS обчислено 280,1; MS (M-1) 279,1.

15

20

Приклад 4

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-фтор-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



25

рацемічна суміш

30

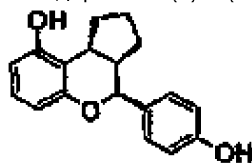
До розчину Проміжного продукту 58 (0,59г, 1,52ммоль) в безводному метанолі (30мл) додають п-толуолсульфоокислоту (0,07г, 1,14ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,48г, 7,60ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 4 (0,34г, 79%) у вигляді твердої речовини світло-пурпурового кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,33 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,88-6,76 (m, 5H), 5,13 (s, 1H), 5,08 (d, J=2,3Гц, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,39 (m, 3H). MS обчислено 284,1; MS (M-1) 283,1.

35

40

Приклад 5

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-5-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



45

рацемічна суміш

50

До розчину Проміжного продукту 59 (0,80г, 1,86ммоль) в безводному метанолі (30мл) додають п-толуолсульфоокислоту (0,09г, 1,40ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,58г, 9,30ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 5% діетилового ефіру в дихлорметані, одержуючи сполуку за Прикладом 5 (0,41г, 78%) у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMSO): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,83 (t, J=7,4Гц, 10,0Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,39 (d, J=7,9Гц, 1H), 6,28 (d, J=7,9Гц, 1H), 4,87 (d, J=1,0Гц, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,51-1,29 (m, 4H). MS обчислено 282,1; MS (M-1) 281,1.

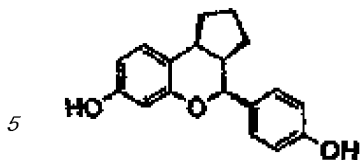
55

60

Приклад 6

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-7-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

65



рацемічна суміш

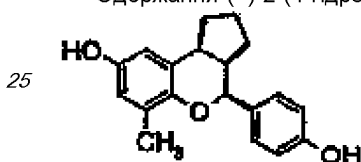
10 До розчину Проміжного продукту 60 (0,86г, 2,00ммоль) в безводному метанолі (50мл) додають п-толуолсульфокислоту (94мг, 1,50ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та

15 ціанборгідрид натрію (0,63г, 10,00ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і

20 промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 5% діетилового ефіру в дихлорметані, одержуючи сполуку за Прикладом 6 (0,32г, 57%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ¹Н ЯМР (d₆-DMSO): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,38 (d, J=7,8Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,50-1,22 (m, 4H). MS обчислено 282,1; MS (M-1) 281,1.

Приклад 7

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



рацемічна суміш

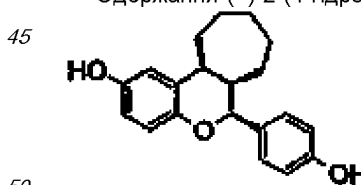
30 До розчину Проміжного продукту 61 (0,15г, 2,00ммоль) в безводному метанолі (30мл) додають п-толуолсульфокислоту (45мг, 0,73ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та

35 ціанборгідрид натрію (0,29г, 4,65ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і

40 промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 5% діетилового ефіру в дихлорметані, одержуючи сполуку за Прикладом 7 (0,15г, 54%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ¹Н ЯМР (d₆-DMSO): 9,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,65 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,36 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 5H). MS обчислено 296,1; MS (M-1) 295,1.

Приклад 8

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



рацемічна суміш

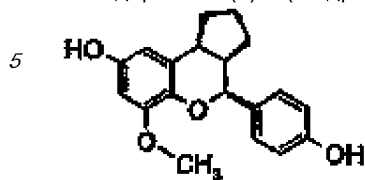
50 До розчину Проміжного продукту 62 (0,25г, 0,54ммоль) в безводному метанолі (20мл) додають п-толуолсульфокислоту (25мг, 0,41ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та

55 ціанборгідрид натрію (0,17г, 2,70ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і

60 промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 5% діетилового ефіру в дихлорметані та хроматографують HPLC (колонка YMC ODS-A, 0,46x5см, градієнт 5-95% 0,1% TFA/вода та 0,1% TFA/ацетонітрил, 3,0мл/хв., детектування на довжині хвилі 214нм), одержуючи сполуку за Прикладом 8 (35мг, 21%) у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору. ¹Н ЯМР (d₆-DMSO): 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,75 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,49-6,46 (m, 2H), 6,47 (dd, J=2,4Гц, 8,7Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,78-1,40 (m, 5H), 1,35-1,26 (in, 1H), 1,20-1,07 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 2H). MS обчислено 310,2; MS (M-1) 309,2.

Приклад 9

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

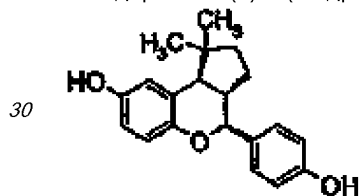


10 **рацемічна суміш**

До розчину Проміжного продукту 63 (0,12г, 0,26ммоль) в безводному метанолі (15мл) додають п-толуолсульфокислоту (12мг, 0,20ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,08г, 1,30ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 40% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 9 (37мг, 46%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ¹Н ЯМР d₆-ацетон): 8,25 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,32 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,85 (d, J=2,7Гц, 2H), 6,30 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,24 (d, J=2,4Гц, 1H), 4,94 (d, J=2,3Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 1H). MS обчислено 312,2; MS (M-1) 311,2.

25 Приклад 10

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-диметил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

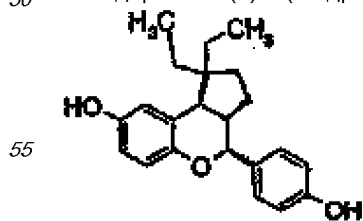


35 **рацемічна суміш**

До розчину Проміжного продукту 64 (40мг, 0,09ммоль) в безводному метанолі (10мл) додають п-толуолсульфокислоту (45мг, 0,73ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (27мг, 0,43ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і хроматографують, застосовуючи хроматотрон (пластина 1мм) з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 10 (16мг, 59%) у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору. ¹Н ЯМР d₆-ацетон): 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,64 (d, J=3,2Гц, 1H), 6,60 (dd, J=3,1Гц, 8,6Гц, 1H), 4,73 (d, J=2,7Гц, 1H), 3,04-2,98 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,53 (s, 3H). MS обчислено 310,2; MS (M-1) 309,2.

50 Приклад 11

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-діетил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



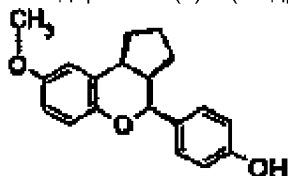
60 **рацемічна суміш**

До розчину Проміжного продукту 65 (0,21г, 0,57ммоль) в безводному метанолі (10мл) додають п-толуолсульфокислоту (31мг, 0,48ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (150мг, 2,40ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений НСІ (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом

натрію, концентрують у вакуумі і хроматографують, застосовуючи хроматотрон (пластина 2мм) з елюванням 30% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 11 (50мг, 26%) у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору. ¹H ЯМР (MeOD): 7,20 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,75 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,56 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,52 (dd, J=2,7Гц, 8,2Гц, 1H), 4,70 (d, J=3,5Гц, 1H), 3,20 (d, J=10,5Гц, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,49-1,20 (m, 5H), 1,05-0,95 (m, 4H), 0,50 (t, J=8,8Гц, 3H). MS обчислено 338,2; MS (M-1) 337,2.

Приклад 12

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

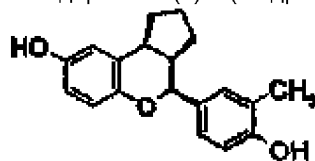


рацемічна суміш

До розчину Проміжного продукту 66 (0,40г, 1,00ммоль) в безводному метанолі (20мл) додають п-толуолсульфоокислоту (47мг, 0,75ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додають до неї бромкрезоловий зелений (10мг) та ціанборгідрид натрію (0,31г, 5,00ммоль). Додають крапля за краплею метанол, насичений HCl (газоподібним), до одержання стійкого жовтого кольору суміші. Після досягнення остаточної зміни кольору суміш перемішують ще протягом 1год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію, додають до суміші етилацетат, і промивають органічний шар розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 40% етилацетату в гексані, одержуючи сполуку за Прикладом 12 (0,15г, 51%) у вигляді твердої речовини світло-пурпурового кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,33 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,72-6,66 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,05 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H). MS обчислено 296,1; MS (M-1) 295,1.

Приклад 13

Одержання (+)-2-(4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

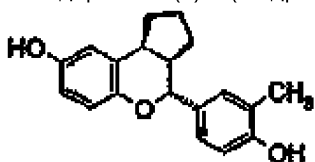


рацемічна суміш

До розчину Проміжного продукту 67 (0,51г, 1,10ммоль) в безводному метанолі (15мл) при барботуванні газоподібним азотом із метою видалення кисню додають п-толуолсульфоокислоту (0,17г, 0,86ммоль). Припиняють барботування, і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год в атмосфері азоту. До реакційної суміші додають при температурі навколишнього середовища бромкрезоловий зелений (приблизно 1мг) та ціанборгідрид натрію (0,35г, 5,50ммоль). Додають порціями метанол, насичений HCl (газоподібним), протягом деякого часу так, щоб підтримувати жовтий колір суміші. Після припинення спонтанної зміни кольору на синій суміш розподіляють між діетиловим ефіром і насиченим водним розчином тартрату натрію-калію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням 3% діетилового ефіру в хлористому метилені, одержуючи 0,11г (34%) суміші цис- і транс-стереоізомерів (3:2). Шляхом хроматографування з оберненою фазою на колонці C18 із градієнтним елюванням ацетонітрилом та водою з домішкою 0,1% TFA одержують 10мг (3%) цис-конденсованої сполуки за Прикладом 13. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,47 (dd, J=2,7Гц, 8,2Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,65-1,24 (m, 5H). MS обчислено 296,3; MS (M-1) 295,1.

Приклад 14

Одержання (+)-2-(4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



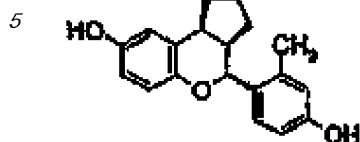
рацемічна суміш

Фракцію, що містить транс-конденсований продукт, піддають повторному хроматографуванню з оберненою фазою на колонці C18 з елюванням сумішшю ацетонітрилу з водою (40:60) і одержують 8,2мг (2%) транс-конденсованої сполуки за Прикладом 14. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,05 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 6,47 (dd, J=2,7Гц, 8,2Гц, 1H), 4,13 (d, J=11,0Гц,

1H), 2,95 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,17 (m, 1H).

Приклад 15

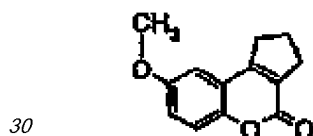
Одержання (+)-2-(2-метил-4-гшроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



10 **рацемічна суміш**

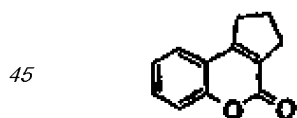
До розчину Проміжного продукту 68 (0,31г, 0,70ммоль) в безводному метанолі (15мл) при барботуванні газоподібним азотом із метою видалення кисню додають п-толуолсульфоїкислоту (0,10г, 0,52ммоль). Припиняють барботування, і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год в атмосфері азоту. До реакційної суміші
15 додають при температурі навколишнього середовища бромкрезоловий зелений (приблизно 1мг) та ціанборгідрид натрію (0,22г, 3,5ммоль). Додають порціями метанол, насичений HCl (газоподібним), протягом деякого часу так, щоб підтримувати жовтий колір суміші. Після припинення спонтанної зміни кольору на синій суміш розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням 3% діетилового ефіру в хлористому метилені, одержуючи 0,07г
20 неочищеного продукту. Шляхом хроматографування з оберненою фазою на колонці C18 із градієнтним елюванням ацетонітрилом та водою з домішкою 0,1% TFA з подальшою ліофілізацією одержують 17мг (8%) сполуки за Прикладом 15 у вигляді гумоподібної речовини червоного кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,60 (d, J=7,6Гц, 2H), 6,56 (s, 2H), 6,47 (dd, J=7,6Гц, 2,8Гц, 2H), 5,04 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,64-1,18 (m, 5H).

25 **Підготовчий синтез 69**



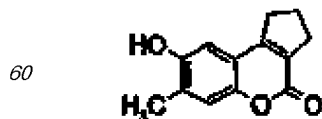
Синтез проводять, [як описано в Tetrahedron, 53, 39, 1997, pp.13329-13338]. Розчин 4-метоксифенолу (7,5г, 60,67ммоль) у сірчаній кислоті (12мл, 121,3ммоль) та TFA (9,0мл, 121,3ммоль) охолоджують до 0°C і додають метил-2-оксоциклопентан-карбоксилат (17,25г, 121,3ммоль). Перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом 48год. Виливають суміш в насичений розчин бікарбонату натрію, забезпечуючи кінцеву основну реакцію суміші, потім додають етилацетат, і промивають суміш 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 100% дихлорметаном. Одержаний неочищений продукт осаджують із суміші дихлорметану з гексаном, і одержують Проміжний продукт 69 (1,84г, 17%) у вигляді твердої сполуки світло-жовтого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,25 (d, J=7,3Гц, 1H), 7,03 (dd, J=2,9Гц, 8,8Гц, 1H), 6,82 (d, J=2,9Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (t, J=5,7Гц, 5,8Гц, 2H), 2,90 (t, J=7,3Гц, 8,1Гц, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H). MS обчислено 216,1; MS (M+1) 217,1.

40 **Підготовчий синтез 70**



Розчин фенолу (5,0г, 53,19ммоль) у 80% сірчаній кислоті (60мл) охолоджують до 0°C і додають метил-2-оксоциклопентан-карбоксилат (18,88г, 133,97ммоль). Перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом 48 год. Виливають суміш в насичений розчин бікарбонату натрію, забезпечуючи кінцеву основну реакцію суміші, потім додають етилацетат, і промивають суміш 1-н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 100% дихлорметаном. Одержаний неочищений продукт осаджують із суміші дихлорметану з гексаном, і одержують Проміжний продукт 70 (1,32г, 13%) у вигляді твердої сполуки білого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,09-3,4 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H). MS обчислено 186,1; MS (M+1) 187,1.

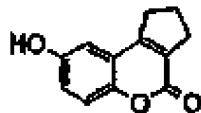
55 **Підготовчий синтез 71**



Розчин метилгідрокінону (4,09г, 33,00ммоль) у 80% сірчаній кислоті (40мл) охолоджують до 0°C і додають метил-2-оксоциклопентан-карбоксилат (11,70г, 82,50ммоль). Перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом 48год. Виливають суміш в насичений розчин бікарбонату натрію, забезпечуючи кінцеву основну реакцію суміші, потім додають етилацетат, і промивають суміш 1-н. розчином гідроксиду натрію і

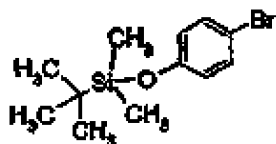
розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений твердий продукт розчиняють в 1-н. NaOH, промивають діетиловим ефіром і осаджують з водного шару 1-н. HCl. Суміш фільтрують, і одержують Проміжний продукт 71 (3,10г, 43%) у вигляді твердої сполуки жовтувато-коричневого кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMSO): 9,61 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,67 (t, J=6,4Гц, 7,3Гц, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H). MS обчислено 216,1; MS (M+1) 217,1.

Підготовчий синтез 72



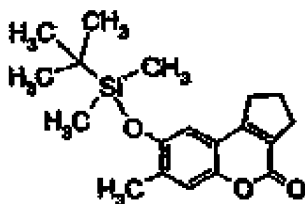
Розчин гідрокінону (3,10г, 28,17ммоль) у 80% сірчаній кислоті (40мл) охолоджують до 0°C, і додають метил-2-оксоциклопентан-карбоксилат (10,00г, 70,42ммоль). Перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом 9 діб. Виливають суміш у льодяну воду і фільтрують. Твердий продукт розчиняють у метанолі і концентрують у вакуумі. Твердий продукт розчиняють у хлороформі, фільтрують у гарячому вигляді і концентрують у вакуумі. Фільтрат хроматографують з елюванням 4% метанолу в хлороформі, і одержують Проміжний продукт 72 (1,10г, 19%) у вигляді твердої сполуки світло-жовтого кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMSO): 9,67 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,95 (dd, J=2,9Гц, 8,8Гц, 1H), 6,84 (d, J=2,4Гц, 1H), 2,98 (t, J=6,8Гц, 8,3Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,3Гц, 7,3Гц, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H). MS обчислено 202,2; MS (M+1) 203,2.

Підготовчий синтез 73



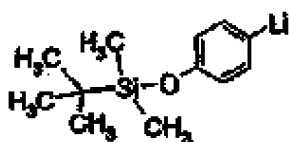
Розчин 4-бромфенолу (25,00г, 144,5ммоль), трет-бутилдиметилсиліл-хлориду (23,96г, 158,95ммоль) та імідазолу (10,82г, 158,95ммоль) в безводному ДМФ (200мл) перемішують протягом 18 год. Додають діетиловий ефір, промивають водою і розсоллом, і сушать органічний шар над сульфатом натрію. Концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 10% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 73 (40,98г, 99%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,24 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,8Гц, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

Підготовчий синтез 74



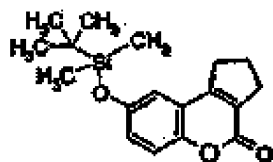
Розчин Проміжного продукту 71 (2,20г, 10,19ммоль), трет-бутилдиметилсиліл-хлориду (2,30г, 15,28ммоль) та імідазолу (1,04г, 15,28ммоль) в безводному ДМФ (200мл) перемішують протягом 18год. Додають діетиловий ефір, промивають водою і розсоллом, і сушать органічний шар над сульфатом натрію. Концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 20% етилацетату в гексані, одержуючи Проміжний продукт 74 (3,33г, 99%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,16 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

Підготовчий синтез 75



Розчин Проміжного продукту 73 (2,04г, 7,11ммоль) у безводному ТГФ (25мл) охолоджують до -78°C, і крапля за краплею додають до нього втор-бутиллітій (1,3М в циклогексані, 5,5мл, 7,11ммоль). Перемішують розчин при -78°C протягом 15хв., і використовують його без додаткового очищення.

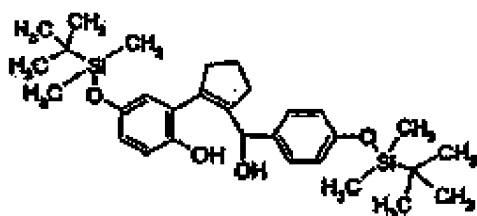
Підготовчий синтез 76



До розчину Проміжного продукту 72 (0,90г, 4,45ммоль) та імідазолу (0,45г, 6,68ммоль) в безводному ДМФ

(15мл) додають при перемішуванні трет-бутилдиметилсиліл-хлорид (1,00г, 6,68ммоль). Перемішують одержаний розчин протягом 48год., потім гасять насиченим розчином бікарбонату натрію. Додають діетиловий ефір, промивають розсоллом, сушать органічний шар над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержаний неочищений продукт хроматографують з елюванням 10% етилацетату в гексані, і одержують Проміжний продукт 76 (1,01г, 72%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,24 (d, J=4,4Гц, 1H), 6,96 (dd, J=2,9Гц, 9,3Гц, 1H), 6,82 (d, J=2,5Гц, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,20 (m, 2H). MS обчислено 314; MS (M+1) 315.

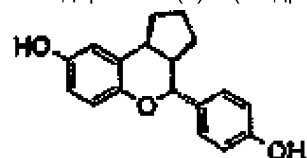
Підготовчий синтез 77



Розчин Проміжного продукту 76 (0,50г, 1,58ммоль) у безводному дихлорметані (30мл) охолоджують до -78°C, додають діізобутилалюміній-гідрид (1,0М в толуолі, 1,8мл, 1,81ммоль) і перемішують протягом 3год. Гасять суміш метанолом (5,0мл), і нагрівають до температури навколишнього середовища. Додають до суміші етилацетат, і промивають розчином бікарбонату і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержану піну розчиняють в безводному ТГФ (10мл) і охолоджують до -78°C. Додають Проміжний продукт 75 (0,21М, 22,5мл, 4,74ммоль) і перемішують протягом 10хв. Додають 1-н. HCl (50мл), нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 30хв. Додають до суміші етилацетат, і промивають її розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі, одержуючи Проміжний продукт 77 (0,81г, 100%) у вигляді масла червоного кольору. Цей продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 16

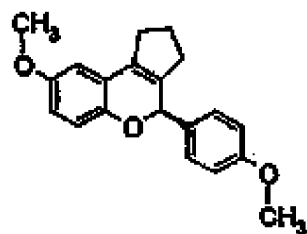
Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



рацемічна суміш

Розчин Проміжного продукту 77 (0,81г, 1,58ммоль) та тетрабутиламоній-фториду (1,0М в ТГФ, 6,3мл, 6,32ммоль) у ТГФ (20мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30хв., потім додають 1-н. HCl (7мл), і перемішують протягом 5хв. Додають до суміші етилацетат, промивають її насиченим розчином бікарбонату і розсоллом, органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають флеш-хроматографії з елюванням 5% метанолу в дихлорметані. Одержаний продукт розчиняють в метанолі (10мл), додають 5% паладій на вугіллі (60мг) та розчин аміаку (2,0М в метанолі, 0,25ммоль, 0,13мл), встановлюють на реакційній посудині еластичну камеру з воднем, і перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Фільтрують суміш через шар целіту, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 10% діетилового ефіру в дихлорметані, одержуючи сполуку за Прикладом 16 (40мг, 10%) у вигляді твердої речовини світло-рожевого кольору. ¹H ЯМР (MeOD): 7,19 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,75 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,47 (dd, J=2,9Гц, 8,8Гц, 1H), 4,14 (d, J=11,3Гц, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). MS обчислено 282; MS (M+1) 283.

Підготовчий синтез 78

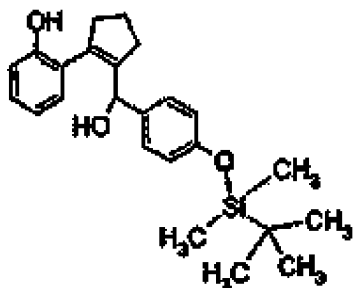


рацемічна суміш

Розчин Проміжного продукту 69 (0,76г, 3,52ммоль) у безводному дихлорметані (60мл) охолоджують до -78°C, додають діізобутилалюміній-гідрид (1,0М в толуолі, 3,9мл, 3,87ммоль), і перемішують протягом 2год. Гасять суміш метанолом і нагрівають до температури навколишнього середовища. Додають до суміші етилацетат, і промивають розчином бікарбонату і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержану піну розчиняють в безводному ТГФ (10мл) і охолоджують до 0°C. Додають магнійароматичний реагент (0,51М, 3,6мл, 1,84ммоль) і перемішують протягом 10хв. Додають 1-н. HCl (50мл), нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 30 хв. Додають до суміші етилацетат, і

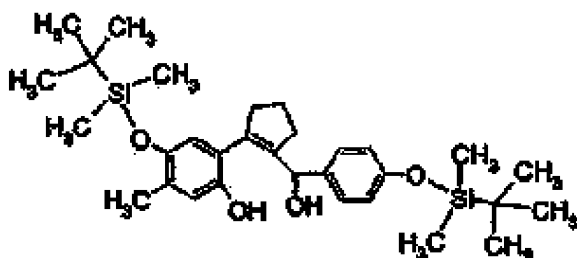
промивають її розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елююванням 50% дихлорметану в гексані, одержуючи Проміжний продукт 78 (0,33г, 30%) у вигляді масла червоного кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,33 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,89 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,80 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H).

Підготовчий синтез 79



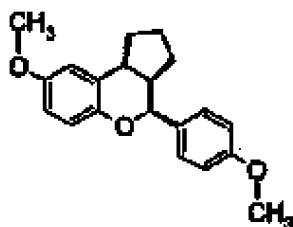
Розчин Проміжного продукту 70 (0,44г, 2,37ммоль) у безводному дихлорметані (40мл) охолоджують до -78°C , додають діізобутилалюміній-гідрид (1,0М в толуолі, 2,8мл, 2,84ммоль) і перемішують протягом 2год. Гасять суміш метанолом і нагрівають до температури навколишнього середовища. Додають до суміші етилацетат, і промивають розчином бікарбонату і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержану піну розчиняють в безводному ТГФ (10мл) і охолоджують до -78°C . Додають Проміжний продукт 75 (0,21М, 35,5мл, 7,11ммоль), і перемішують протягом 10хв. Додають 1-н. HCl (50мл), нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 30хв. Додають до суміші етилацетат, і промивають її розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі, одержуючи Проміжний продукт 79 (0,40г, 43%). Цей продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (MeOD): 7,25-7,18 (m, 2H), 7,1-7,08 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H). MS обчислено 396,2; MS (M-1) 395,4.

Підготовчий синтез 80



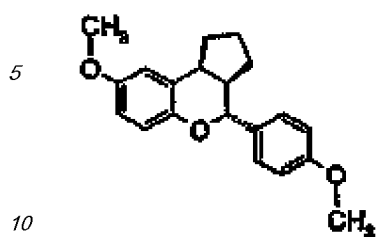
Розчин Проміжного продукту 74 (1,00г, 3,03ммоль) у безводному дихлорметані (60мл) охолоджують до -78°C , додають діізобутилалюміній-гідрид (1,0М в толуолі, 3,6мл, 3,63ммоль), і перемішують протягом 2год. Гасять суміш метанолом і нагрівають до температури навколишнього середовища. Додають до суміші етилацетат, і промивають розчином бікарбонату і розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержану піну розчиняють в безводному ТГФ (10мл) і охолоджують до -78°C . Додають Проміжний продукт 75 (0,21М, 45,4мл, 9,09ммоль) і перемішують протягом 10 хв. Додають 1-н. HCl (50мл), нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 30 хв. Додають до суміші етилацетат, і промивають її розсоллом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі, одержуючи Проміжний продукт 80 (0,51г, 99%) у вигляді масла червоного кольору. Цей продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,30 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 6,87 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,93-2,69 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 0,32 (s, 6H), 0,22 (s, 6H). MS обчислено 540,3; MS (M-1) 539,1.

Підготовчий синтез 81



рацемічна суміш

Підготовчий синтез 82



рацемічна суміш

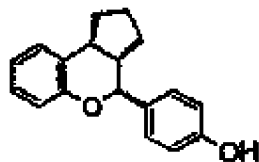
Розчин Проміжного продукту 78 (0,33г, 1,07ммоль) та 5% паладію на вугіллі (33мг) в метанолі (50мл) витримують при струшуванні в апараті Парра під тиском водню (60 фунтів на кв. дюйм, 414кПа) при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Продувають реакційну суміш азотом, фільтрують через шар целіту і концентрують у вакуумі. Одержане масло піддають флеш-хроматографії з елююванням 60% дихлорметану в гексані, одержуючи Проміжний продукт 81 (90мг, 27%) та Проміжний продукт 82 (50мг, 15%) у вигляді твердих речовин світло-рожевого кольору.

Проміжний продукт 81 - ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,35 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,90 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,81 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H). MS обчислено 310,2; MS (M+1) 311,2.

Проміжний продукт 82 - ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,31 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,90 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,82 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,74 (d, $J=2,9\text{Гц}$, 1H), 6,67 (dd, $J=2,9\text{Гц}$, 8,8Гц, 1H), 4,24 (d, $J=10,8\text{Гц}$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 1H). MS обчислено 310,2; MS (M+1) 311,2.

Приклад 17

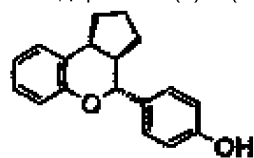
Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



рацемічна суміш

Приклад 18

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



рацемічна суміш

Розчин Проміжного продукту 79 (0,40г, 1,01ммоль) та тетрабутиламоній-фториду (1,0М в ТГФ, 1,1мл, 1,10ммоль) у ТГФ (5мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30хв., потім додають 1-н. HCl (5мл) і перемішують протягом 5 хв. Додають до суміші етилацетат, промивають її насиченим розчином бікарбонату і розсоллом, органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт розчиняють у метанолі (10мл) і додають розчин аміаку (2,0М в метанолі, 0,26мл, 0,52ммоль). Додають 5% паладій на вугіллі (30мг), встановлюють на реакційній посудині еластичну камеру з воднем, і перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Фільтрують суміш через шар целіту, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елююванням 2% діетилового ефіру в дихлорметані, одержуючи сполуки за Прикладами 17 та 18 у вигляді спінених речовин світло-рожевого кольору.

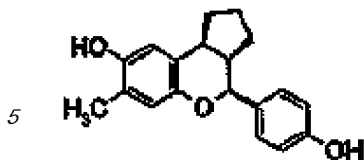
Приклад 17 - ^1H ЯМР ($d_6\text{-DMSO}$): 9,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,10 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,73 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H). MS обчислено 266,2; MS (M-1) 265,2.

Приклад 18 - ^1H ЯМР ($d_6\text{-DMSO}$): 9,42 (s, 1H), 7,22 (d, $J=7,0\text{Гц}$, 3H), 7,04 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 7,9Гц, 1H), 6,86 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 7,4Гц, 1H), 6,76-6,73 (m, 3H), 4,25 (d, $J=11,00\text{Гц}$, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H). MS обчислено 266,2; MS (M-1) 265,2.

Приклад 19

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-7-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

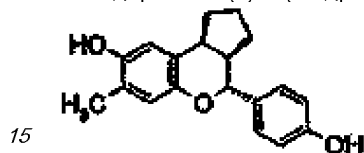
65



рацемічна суміш

Приклад 20

10 Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-7-метил-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



рацемічна суміш

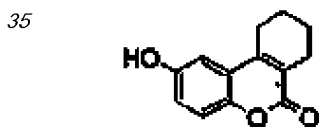
20 Розчин Проміжного продукту 80 (0,42г, 0,78ммоль) та тетрабутиламоній-фториду (1,0М в ТГФ, 1,6мл, 1,63ммоль) у ТГФ (20мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30хв., потім додають 1-н. НСІ (7мл), і перемішують протягом 5хв. Додають до суміші етилацетат, промивають її насиченим розчином бікарбонату і розсоллом, органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають флеш-хроматографії з елюванням 60% етилацетату в гексані. Одержаний продукт розчиняють в метанолі (10мл), додають 5% паладій на вугіллі (60мг), встановлюють на реакційній посудині еластичну камеру з воднем, і перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Фільтрують суміш

25 через шар целіту, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії з елюванням 3% метанолу в дихлорметані, одержуючи сполуки за Прикладами 19 та 20 у вигляді твердих речовин світло-рожевого кольору.

Приклад 19 - ¹Н ЯМР (MeOD): 7,24 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,77 (d, J=9,3Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,92 (d, J=1,6Гц, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,49-1,28 (m, 3H). MS обчислено 296,1; MS (M-1) 295,1.

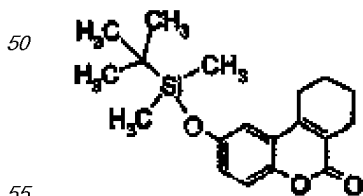
30 Приклад 20 – ¹Н ЯМР (MeOD): 7,22 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,17, (10,9, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,56-1,45 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 1H). MS обчислено 296,1; MS (M-1) 295,1.

Підготовчий синтез 83



40 Розчин гідрохінону (6,0г, 54,49ммоль) у 80% сірчаній кислоті (20мл) охолоджують до 0°C і додають етил-2-оксоциклогексан-карбоксилат (19,48г, 114,43ммоль). Перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом 24 год. Виливають суміш у льодяну воду, і відділяють тверду фазу шляхом фільтрування під вакуумом. Відділений твердий продукт промивають великою кількістю води. Твердий продукт розчиняють у суміші 4% метанолу з хлороформом і піддають флеш-хроматографії (сілікагель, елювання градієнтом 2-5% MeOH в CH₂Cl₂), одержуючи Проміжний продукт 83 (3,40г, 29%) у вигляді жовтуватої аморфної твердої речовини. ¹Н ЯМР (d₆-DMSO): 9,59 (s, 1H), 7,13 (app d, J=9,7Гц, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H); MS (IS) m/e 217 (M+1).

Підготовчий синтез 84

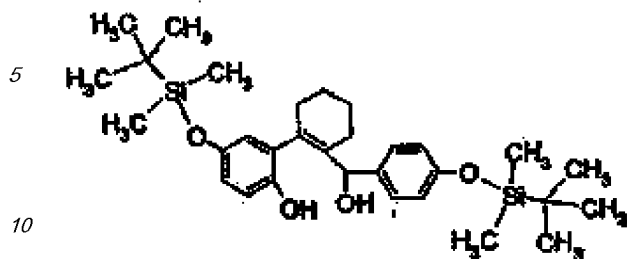


55 Розчин Проміжного продукту 83 (2,82г, 13,06ммоль), трет-бутилдиметилсиліл-хлориду (2,95г, 19,58ммоль), імідазолу (1,78г, 26,11ммоль) та 4-(диметиламіно)піридину (0,32г, 2,61ммоль) в безводному ДМФ (75мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18год. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину світло-жовтого кольору. Одержаний продукт очищають флеш-хроматографією (сілікагель, елювання градієнтом 10-20% діетилового ефіру в гексані), одержуючи Проміжний продукт 84 (3,80г, 88%) у вигляді білої

60 твердої речовини. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 7,35 (d, J=2,93Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,80Гц, 1H), 6,90 (dd, J=9,29Гц, 2,94Гц, 1H), 2,44 (t, J=6,36Гц, 2H), 2,36 (t, J=6,36Гц, 2H), 1,62-1,66 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (IS) m/e 331 (M+1).

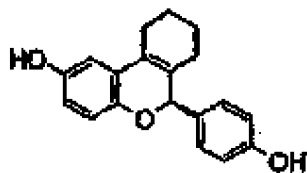
65

Підготовчий синтез 85



Розчин Проміжного продукту 84 (1,00г, 3,03ммоль) у безводному тетрагідрофурані (35мл) охолоджують до -78°C, і додають крапля за краплею 1,0М розчин діізобутилалюміній-гідриду в толуолі (3,48мл, 3,48ммоль) так, щоб температура маси не перевищувала -65°C. Перемішують суміш при -78°C протягом 3,5год. Гасять суміш насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином тартрату натрію-калію, а потім нагрівають одержану суміш до температури навколишнього середовища. Одержану водну суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином тартрату натрію-калію і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Одержану білу кристалічну речовину розчиняють у безводному ТГФ (30мл). Розчин крапля за краплею додають при перемішуванні протягом 30хв. до розчину Проміжного продукту 75 (8,91ммоль) у безводному ТГФ (18мл), охолодженого до -78°C. Перемішують суміш при -78°C протягом 1,5год. Додають воду (50мл) та насичений водний розчин бікарбонату натрію (50мл), потім нагрівають суміш до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 30хв. Одержану водну суміш екстрагують діетиловим ефіром, а потім етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином тартрату натрію-калію, водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Одержаний продукт очищують флеш-хроматографією (силікагель, елюювання градієнтом 25-60% етилацетату в гексані), і одержують Проміжний продукт 85 (1,10г, 67%) у вигляді жовтуватої спіненої твердої речовини. MS (IS) m/e 539 (M-1).

Підготовчий синтез 86

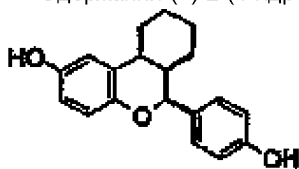


Рацемічна суміш

Розчин Проміжного продукту 85 (0,89г, 1,65ммоль) та тетрабутиламоній-фториду (1,0М в ТГФ, 3,46мл, 3,46ммоль) в ТГФ (25мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 10хв., потім додають TFA (0,65мл, 8,2ммоль), і перемішують протягом 4год. Виливають реакційну суміш в охолоджений насичений водний розчин бікарбонату натрію. Одержану водну суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсоллом, сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають флеш-хроматографії (силікагель, елюювання градієнтом 25-50% етилацетату в гексані), і одержують Проміжний продукт 86 (410мг, 85%). MS(IS) m/e 295 (M+1).

Приклад 21

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклогексил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



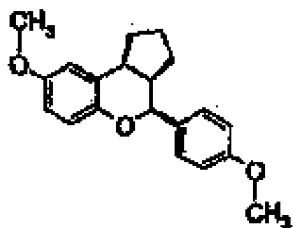
рацемічна суміш

Розчиняють Проміжний продукт 86 (380мг, 1,30ммоль) у метанолі (17мл), додають 2,0 М розчин аміаку в метанолі (0,323мл, 0,65ммоль) та 5% паладій на вугіллі (225мг). Встановлюють на реакційній посудині еластичну камеру з воднем, і перемішують суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Фільтрують суміш через шар целіту, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії (силікагель; елюювання градієнтом 25-45% етилацетату в гексані) одержуючи сполучу за Прикладом 21 (190мг, 50%) у вигляді твердої спіненої речовини світло-рожевого кольору.

Приклад 21 - ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,60Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,60Гц, 2H), 6,67 (app d, J=2,35Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,60Гц, 1H), 6,49 (app dd, J=9,00Гц, 2,74Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,90-1,12 (m, 4H). MS (IS) m/e 295 (M-1).

Приклад 22

Одержання (+)-2-(4-метоксифеніл)-6-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

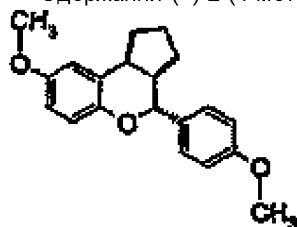


10 **рацемічна суміш**

Дивись Підготовчий синтез 81.

Приклад 23

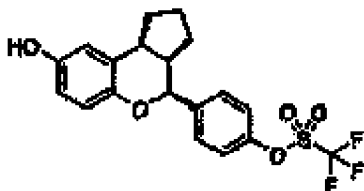
Одержання (+)-2-(4-метоксифеніл)-6-метокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану



рацемічна суміш

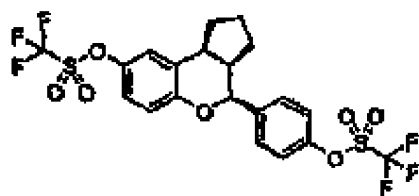
Дивись Підготовчий синтез 82.

25 **Підготовчий синтез 87**



рацемічна суміш

35 **Підготовчий синтез 88**



рацемічна суміш

45 Розчин сполуки за Прикладом 1 (0,100г, 0,354ммоль) та карбонату цезію (0,287г, 0,88ммоль) в ДМФ (5мл) перемішують протягом 5хв. Додають одну порцію N-фенілтрифламід (0,136г, 0,38ммоль), і витримують суміш при перемішуванні протягом 16год. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний

50 твердий продукт очищують флеш-хроматографією (силікагель, елюювання градієнтом 0-10-25% етилацетату в гексані), і одержують окремо Проміжний продукт 88 (0,038г, 20%), а потім Проміжний продукт 87 (0,052г, 36%) у вигляді білих твердих речовин.

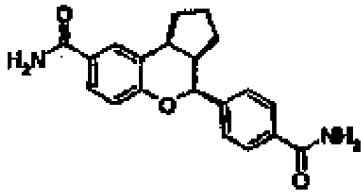
55 ¹Н ЯМР Проміжного продукту 88 (CDCl₃): 7,54 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,11 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,02 (dd, J=2,8Гц, 9,0Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,0Гц, 1H), 5,22 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,57 (dt, J=2,8Гц, 7,8Гц, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (m, 1H).

¹Н ЯМР Проміжного продукту 87 (CDCl₃): 7,54 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,67 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,61 (dd, J=2,8Гц, 8,0Гц, 1H), 5,12 (d, J=2,0Гц, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,49 (dt, J=2,8Гц, 7,8Гц, 1H), 2,62 (dq, J=2,4Гц, 8,4Гц, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,31 (m, 1H).

60 Приклад 24

Одержання (+)-2-(4-амінокарбонілфеніл)-6-амінокарбоніл-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

65



5

рацемічна суміш

10

Розчин Проміжного продукту 88 (0,038г, 0,07ммоль) та дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,003г, 0,0035ммоль) в ДМСО (1мл) та гексаметилдисилазані (0,25мл) перемішують. Створюють у реакційній посудині атмосферу монооксиду вуглецю, і нагрівають реакційну суміш при 80°C протягом 16 год. Дають суміші охолотитися до кімнатної температури. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елювання градієнтом 0-50-80% етилацетату в гексані), і одержують сполуку за Прикладом 24 (0,011г, 47%) у вигляді білої твердої речовини.

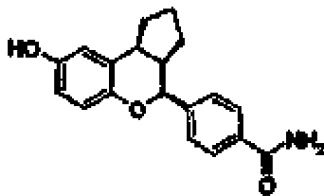
15

¹H ЯМР сполуки за Прикладом 24 (CDCl₃): 7,85 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,10 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,03 (dd, J=2,8Гц, 8,0Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,10 (br s, 2H), 5,80 (br s, 2H), 5,24 (d, J=1,6Гц, 1H), 3,57 (brt, J=7,8Гц, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,34 (m, 1H).

20

Приклад 25

Одержання (+)-2-(4-амінокарбонілфеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану



25

рацемічна суміш

30

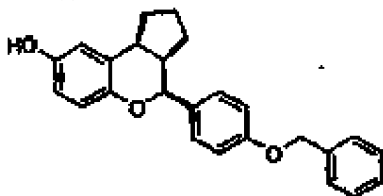
Розчин Проміжного продукту 87 (0,052г, 0,126ммоль) та дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,005г, 0,006ммоль) в ДМСО (1мл) та гексаметилдисилазані (0,25мл) перемішують. Створюють у реакційній посудині атмосферу монооксиду вуглецю, і нагрівають реакційну суміш при 80°C протягом 16 год. Дають суміші охолотитися до кімнатної температури. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елювання градієнтом 0-50-80% етилацетату в гексані), і одержують сполуку за Прикладом 25 (0,022г, 47%) у вигляді білої твердої речовини.

35

¹H ЯМР сполуки за Прикладом 25 (CDCl₃): 7,83 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,60 (dd, J=2,8Гц, 8,4Гц, 1H), 5,9-6,2 (br d, 2H), 5,16 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,49 (dt, J=2,0Гц, 7,8Гц, 1H), 2,62 (dq, J=2,0Гц, 8,0Гц, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (in, 1H), 1,42-1,65 (m, 3H), 1,29 (m, 1H).

40

Підготовчий синтез 89



45

рацемічна суміш

50

Розчин сполуки за Прикладом 1 (0,100г, 0,354ммоль) та карбонату цезію (0,287г, 0,88ммоль) в ДМФ (4мл) перемішують протягом 5хв. Додають бензилхлорид (0,045мл, 0,39ммоль), і витримують суміш при перемішуванні протягом 4год. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елювання градієнтом 0-15-30% етилацетату в гексані), і одержують нероздільну суміш (2:1) двох проміжних монобензилових простих ефірів.

55

¹H ЯМР переважаючого бензилового простого ефіру - компонента Проміжного продукту 89: (CD₃OD): 7,46 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,01 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,56 (dd, J=2,8Гц, 8,8Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (d, J=2,2Гц, 1H), 3,47 (t, J=8,4Гц, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (in, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,37 (m, 1H).

60

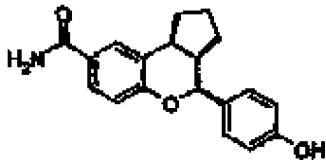
Приклад 26

Одержання (+)-2-(4-гідроксифеніл)-6-амінокарбоніл-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

65

U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2



5

рацемічна суміш

Розчин проміжних бензилових простих ефірів, одержаних за Підготовчим синтезом 89 (0,062г, 0,166ммоль) та карбонату цезію (0,108г, 0,33ммоль) в ДМФ (4мл) перемішують протягом 5 хв. Додають N-фенілтрифламід (0,089г, 0,249ммоль), і витримують суміш при перемішуванні протягом 4 год. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елюювання градієнтом 0-10-20% етилацетату в гексані), і одержують нероздільну суміш (2:1) двох проміжних трифлатів (0,070г, 84%). Розчин одержаних трифламідів та дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,003г, 0,0035ммоль) в ДМФ (0,42мл) та гексаметилдисилазані (0,12мл) перемішують. Створюють у реакційній посудині атмосферу монооксиду вуглецю, і нагрівають реакційну суміш при 80°C протягом 16год. Дають суміші охолотитися до кімнатної температури. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагують суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою (двічі) і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елюювання градієнтом 0-50-80% етилацетату в гексані), і одержують нероздільну суміш (2:1) карбоксамідів (0,021г, 37%) у вигляді білої твердої речовини. Перемішують розчин карбоксамідів (0,021г, 0,051ммоль) та 10% паладій на вугіллі (0,005г) в ТГФ (4мл) та MeOH (10мл) під тиском водню (40 фунтів на кв. дюйм, 276кПа) протягом 4год. Продувають суміш азотом і фільтрують, одержуючи суміш цільової сполуки за Прикладом 26 та сполуки за Прикладом 25, які розділяють шляхом HPLC.

15

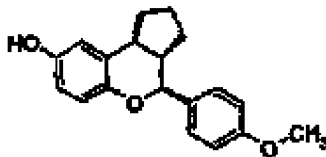
20

25

Приклад 27

Одержання (+)-2-(4-метоксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

30



35

рацемічна суміш

Розчин сполуки за Прикладом 1 (0,060г, 0,21ммоль) та діізопропілетиламіну (0,044мл, 0,25ммоль) в MeOH (0,1мл) та ацетонітрилі (1мл) перемішують протягом 5 хв. Додають розчин триметилсилілддіазометану (0,105мл, 2,0М в гексані, 0,21ммоль), і витримують реакційну суміш при перемішуванні протягом 16год. Концентрують суміш, і одержують тверду речовину світло-жовтого кольору. Одержаний твердий продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, елюювання градієнтом 0-10-20% етилацетату в гексані), і одержують сполуку за Прикладом 22 (0,009г, 14%), сполуку за Прикладом 27 (0,021г, 33%) у вигляді білої твердої речовини, сполуку за Прикладом 7 (0,008г, 9%) та вихідний матеріал (0,018г, 30%).

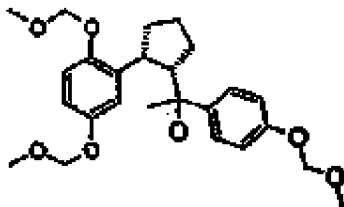
40

45

¹H ЯМР сполуки за Прикладом 27 (CDCl₃): 7,38 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,66 (d, J=3,2Гц, 1H), 6,59 (dd, J=3,2Гц, 8,4Гц, 1H), 5,06 (d, J=1,8Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,46 (dt, J=2,4 і ц, 8,0Гц, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,36-1,70 (m, 4H). MS обчислено 296,2; MS (M-1) 295,1.

Підготовчий синтез 90

50



55

60

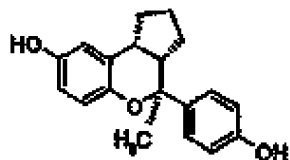
Суміш Проміжного продукту 55 (150мг, 0,35ммоль) з ТГФ (4мл) охолоджують до 0°C. Додають крапля за краплею метиллітій (1,6М в Et₂O, 0,31мл). Перемішують реакційну суміш протягом 30хв., і гасять її насиченим розчином NH₄Cl. Екстрагують суміш EtOAc (двічі), екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Проміжний продукт 90 є чистим, і його застосовують на наступній стадії без додаткового очищення. HRMS обчислено 469,2202; знайдено (електророзпилення, M+Na) 469,2205.

Приклад 28

Одержання (+)-2-метил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2H-1-бензопірану

65

5

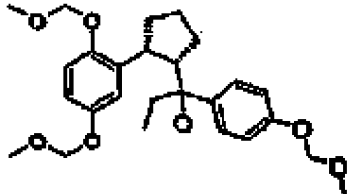


10

До розчину Проміжного продукту 90 (60мг, 0,13ммоль) в безводному метанолі (6мл) додають п-толуолсульфокислоту (25мг, 0,13ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год в атмосфері азоту. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією (10г SiO₂, 40мл/хв, 25-50% етилацетату в гексані протягом 25хв.), одержуючи сполуку за Прикладом 28 (30мг, 0,1ммоль, 70%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. HRMS обчислено 296,1412; знайдено (EI+) 296,1436.

Підготовчий синтез 91

15



20

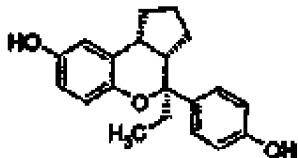
25

Суміш Проміжного продукту 55 (115мг, 0,27ммоль) з ТГФ (4мл) охолоджують до 0°C. Додають крапля за краплею EtMgCl (2,0М в ТГФ, 0,27мл). Перемішують реакційну суміш протягом 30хв. і гасять її насиченим розчином NH₄Cl. Екстрагують суміш EtOAc (двічі), екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Продукт очищують флеш-хроматографією (10г SiO₂, 40мл/хв, 0-30% етилацетату в гексані протягом 25хв. і 30% етилацетату протягом 7хв.), і одержують Проміжний продукт 91 (95мг, 77%) у вигляді світло-жовтого масла. HRMS обчислено 483,2359; знайдено (електророзпилення, M+Na) 483,2325.

Приклад 29

Одержання (+)-2-етил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

30



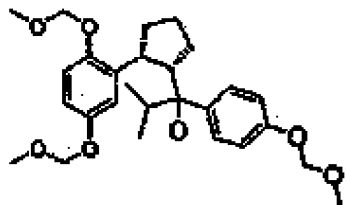
35

40

До розчину Проміжного продукту 91 (70мг, 0,15ммоль) в безводному метанолі (6мл) додають п-толуолсульфокислоту (29мг, 0,15ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. в атмосфері азоту. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією (10г SiO₂, 40мл/хв., 10-40% етилацетату в гексані протягом 25хв.), одержуючи сполуку за Прикладом 29 (40мг, 0,13ммоль, 87%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. HRMS обчислено 310,1569; знайдено (EI+) 310,1578.

Підготовчий синтез 92

45



50

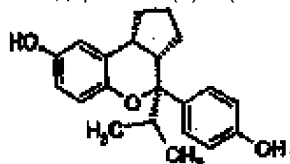
55

Суміш Проміжного продукту 55 (115мг, 0,27ммоль) з ТГФ (4мл) охолоджують до 0°C. Додають крапля за краплею i-PrMgCl (2,0М в ТГФ, 0,27мл). Дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, і перемішують протягом ночі. Гасять суміш насиченим розчином NH₄Cl, екстрагують її EtOAc (двічі), екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Продукт очищують флеш-хроматографією (10г SiO₂, 40мл/хв., 0-30% етилацетату в гексані протягом 25хв. і 30% етилацетату протягом 7хв.), і одержують Проміжний продукт 92 (70мг, 55%) у вигляді світло-жовтого масла. HRMS обчислено 497,2515; знайдено (електророзпилення, M+Na) 497,2500.

Приклад 30

Одержання (+)-2-(1-метилетил)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопірану

60



65

До розчину Проміжного продукту 92 (60мг, 0,13ммоль) в безводному метанолі (6мл) додають

п-толуолсульфокислоту (25мг, 0,13ммоль), і нагрівають одержаний розчин при 50°C протягом 18год. в атмосфері азоту. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, концентрують у вакуумі і очищують флеш-хроматографією (10г SiO₂, 40мл/хв., 10-40% етилацетату в гексані протягом 25хв.), одержуючи сполуку за Прикладом 30 (32мг, 0,1ммоль, 78%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. MS обчислено 323,16; знайдено (електророзпилення, M-1) 323,1.

Методики випробувань

Проба на зв'язування ER

Випробування конкурентного зв'язування ER виконували в буферному розчині, який містив 50мМ N-[2-гідроксіетил]піперазин-N'-2-етансульфокислоту (HEPES), рН 7,5, 1,5мМ ЕДТА, 150мМ NaCl, 10% гліцерину, 1мг/мл яєчного альбуміну, 5мМ DTT, 0,025мкКі на лунку ³H-естрадіолу (NEN #NET517, 118Кі/ммоль, 1мКі/мл) та 10нг на лунку рецептора ER-A або ER-B (PanVera). Конкурентні сполуки додавали в 10 різних концентраціях. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 1мкМ Е2 (17-В-естрадіол, фірма Sigma, St. Louis, MO). Реакційну суміш для випробування зв'язування (140мкл) інкубували протягом 4год. при кімнатній температурі, потім додавали до кожної проби 70мкл охолодженого буфера з активним вугіллям, покритим декстраном (DCC) (буфер DCC готувати шляхом додавання 0,75г активного вугілля (фірма Sigma) та 0,25г декстрану (фірма Pharmacia) до 50мл буферного розчину для випробування). Інкубувальні планшети струшували протягом 8хв. на орбітальному струшувальному пристрої при 4°C, а потім центрифугували при 3000об./хв. протягом 10хв. при 4°C. Аліквотну частку суміші об'ємом 120мкл переносили на інший 96-лунковий планшет з білим плоским дном (фірма Costar) і додавали в кожну лунку 175мкл сцинтиляційної рідини Optiphase Hisafc 3 фірми Wallac. Планшети герметично закривали та інтенсивно струшували на орбітальному струшувачі. Після інкубування протягом 2,5год. вимірювали радіоактивність за допомогою лічильника Microbeta фірми Wallac. Розраховували IC₅₀ та процент інгібування при концентрації 10мкМ. Значення K_d для ³H-естрадіолу визначали за насиченням зв'язування з рецепторами RE-A та RE-B. Значення IC₅₀ для сполук перетворювали в значення K_i із застосуванням рівняння Ченга-Пруссоффа (Cheng-Prusoff) і визначали значення K_d за насиченням зв'язування. Сполуки за Прикладами 1-30 виявляють активність в описаному випробуванні. Сполуки, перелічені в Таблиці 1, зв'язуються з рецептором RE-B з K_i менше ніж 100нМ. Сполуки, яким віддається перевага, зв'язуються з рецептором RE-B з K_i менше ніж 20нМ. Сполуки, яким віддається більша перевага, зв'язуються з рецептором RE-B з K_i менше ніж 1нМ. Сполуки, які селективно зв'язуються з рецептором RE-B у порівнянні з рецептором RE-A, зв'язуються з рецептором RE-B при менших значеннях K_i порівняно зі значеннями K_i для рецептора RE-A. Селективні відносно RE-B сполуки, яким віддається перевага, зв'язуються з рецептором RE-B при відношенні K_i (нМ) (RE-A)/K_i (нМ) (RE-B) більше ніж 4, як видно з таблиці 1.

Таблиця 1	
Відношення K _i (нМ) (RE-A)/K _i (RE-B)	
Приклад	K _i (нМ) (RE-A)/ K _i (нМ) (RE-B)
1	8,0
2	1,4
3	1,2
4	4,7
5	0,5
6	2,3
7	5Д
8	5,3
9	13
10	2,5
11	1,6
12	2,3
13	4,4
14	2,6
15	11
16	1,4
17	1,9
18	3,8
19	2,0
20	0,6
21	4,6
28	4,6
29	1,3
30	1,4

Проба з ксенотрансплантатом РСa людини типу LNCaP

Агоністи RE-B оцінювали за впливом на ріст ксенотрансплантатів чутливого до андрогенів раку простати (РСa) людини типу LNCaP, які росли в інтактних статевозрілих (вік 5-6 тижнів) самцях мишей лінії Hsd:Athymic Nude-nu (Athymic Nude). 2,0×10⁶ клітин пухлини LNCaP вводили в претрахеальну ділянку тестикулярно здорового

самця миші шляхом двосторонньої підшкірної ін'єкції. Мишей, призначених для групи позитивного контролю, кастрували через мошонку. Випробовувані сполуки вводили мишам, що несли ксенотрансплантати, один раз на день шляхом підшкірного впорскування або згодовування при різних рівнях дозування в об'ємі 0,2мл, починаючи з 5 дня, наступного після введення пухлини. Дози випробовуваних сполук коригували щотижня з урахуванням середньої маси тіла тварин в межах групи. Носієм в цих дослідах був 1% розчин карбоксиметилцелюлози (КМЦ) з домішкою 0,25% Твіну-80 (Tween 80). Масу тіла та розміри пухлин реєстрували щотижня і вводили безпосередньо з електронного калібрувального пристрою в електронну таблицю JMP™ (SAS; Cary, NC). В JMP виконувався розрахунок об'єму пухлини в мм³ із застосуванням формули $L \times W \times H \times 0,5236$. Реакцію пухлини та маси тіла для окремих мишей реєстрували щотижня. Коли об'єми пухлин LNCaP досягали логарифмічної фази поширення, ураження вимірювали через кожні 3-4 дні. Значення швидкості росту визначали шляхом лінійного моделювання логарифма характеристики пухлин, і визначали час до припинення лікувального ефекту (об'єм пухлини 1300-1500мм³), застосовуючи модель лінійної екстраполяції (SAS; Cary, NC). З міркувань гуманного ставлення до тварин мишей умертвляли, коли об'єм пухлини наближався до 1200-1400мм³. При некропсії реєстрували кінцевий об'єм пухлини та масу тіла, відбирали пробу цільної крові шляхом пункції серця і давали їй згортатися на льоду. Плазму переносили в відповідно марковані мікропробірки Еппендорфа місткістю 0,5мл і зберігали при -80°C для визначення біомаркера.

Загальна методика підготовки пацюків

Самок пацюків лінії Спрег-Доулі (Sprague-Dawley) у віці (якщо не обумовлено інше) 75 днів (діапазон маси тіла 200-225г) одержували від фірми "Чарльз Рівер" (Charles River Labs., Portage, MI). Тварин піддавали або двосторонній оваріектомії (OVX), або хірургічній операції за Шамом (Sham) у фірмі "Чарльз Рівер" і відправляли замовнику через тиждень. Після прибуття тварин тримали в металевих підвісних клітках групами по 3-4 тварини в кожній клітці і забезпечували їм вільний доступ до їжі (вміст кальцію приблизно 0,5%) та води протягом тижня. Температуру приміщення підтримували в межах $22,2 \pm 1,7^\circ\text{C}$ при мінімальній відносній вологості 40%. Світловий режим відповідав 12год. освітлення та 12год. темряви.

Режим дозування та відбирання проб тканин: Після 1-тижневого періоду акліматизації (тобто через 2 тижні після OVX) починали щоденне введення сполук формули (I) ("F-I"). 17 α -етинілестрадіол або F-I вводили перорально (якщо не вказано інакше) у формі суспензії в 1% розчині карбоксиметилцелюлози або розчину в 20% циклодекстрині. Тварини одержували сполуки щоденно протягом 4 днів. Після періоду дозування тварин зважували, анестезували сумішшю кетаміну з Ксилазоном (2:1 за об'ємом), і відбирали проби крові шляхом серцевої пункції. Потім тварин умертвляли шляхом асфіксії із застосуванням CO₂, видаляли матку через розріз вздовж середньої лінії, і визначали масу невисушеної матки. 17 α -етинілестрадіол одержували від фірми Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

Серцево-судинне захворювання. Гіперліпідемія

Вищезгадані проби крові залишали для згортання при кімнатній температурі на 2год., і одержували плазму шляхом центрифугування протягом 10хв. при 3000об./хв. В плазмі визначали холестерин, застосовуючи високоєфективну пробу на холестерин фірми "Берінгер Маннгейм" (Boehringer Mannheim Diagnostics). За цією методикою, холестерин окиснюють в холест-4-ен-3-он, при цьому утворюється пероксид водню. Пероксид водню потім вводять в реакцію з фенолом та 4-амінофеназоном у присутності пероксидази, і одержують n-хіноніміновий барвник, який кількісно визначають спектрофотометричним методом на довжині хвилі 500нм. Потім розраховують концентрацію холестерину, застосовуючи стандартну криву. Весь аналіз виконується автоматично із застосуванням системи автоматичного стенда "Байомек" (Biomek Automated Workstation).

Проба на маткову еозинофілпероксидазу (ЕРО)

Вищезгадані матки до виконання аналізу на фермент зберігають при 4°C. Потім матки гомогенізують у 50 об'ємах 50мМ Трис-буфера (рН8,0) із домішкою 0,005% Тритон Х-100. Після додання 0,01% пероксиду водню та 10мМ о-фенілєндіаміну (кінцеві концентрації в Трис-буфері) слідкують за збільшенням абсорбції на довжині хвилі 450нм протягом 1хв. Присутність еозинофілів у матці є показником естрогенної активності сполуки. Максимальну швидкість за 15-секундний інтервал визначають із початкової лінійної ділянки кривої реакції.

Методика випробування інгібування розрідження кістки (остеопорозу)

Після підготовки за загальною методикою, описаною вище, пацюкам вводили випробовувані сполуки протягом 35 днів (по 6 тварин в дослідній групі) і на 36-й день умертвляли шляхом асфіксії із застосуванням CO₂. 35-денний період є достатнім для забезпечення максимального зниження густини кістки, вимірюваного, як описано нижче. Після умертвлення пацюків матки видаляли, відділяли від сторонніх тканин і перед визначенням ваги вологої матки видаляли рідину, що містилася в них, з метою підтвердження естрогенної недостатності, пов'язаної з повною оваріектомією. Реакцією на оваріектомію звичайно є зменшення маси матки приблизно на 75%. Потім матки зберігали в 10% формаліні, нейтралізованому буфером, для подальшого гістологічного аналізу.

У кожної тварини відділяли праве стегно, одержували оцифровані рентгенограми периферичного метафізу, і аналізували їх із застосуванням програми аналізу зображення (NIH image). Проксимальний вигляд великої стгенової кістки у цих тварин також досліджували методом кількісної комп'ютерної томографії. Згідно з вищезазначеними методиками, досліджуванім тваринам перорально вводили F-I або етинілестрадіол (EE₂) в 20% гідроксипропіл- β -циклодекстрині.

Терапевтичні методи застосування та дозування

Різноманітні захворювання та патологічні стани, згадані в цьому описі як такі, що підлягають лікуванню, добре відомі та зрозумілі фахівцям у цій галузі. Відомо також, що фахівець у цій галузі може вплинути на відповідні захворювання та патологічні стани шляхом лікування терапевтично ефективною кількістю сполук

формули (I) пацієнта, котрий на даний момент страждає на таке захворювання або патологічний стан, або шляхом профілактичного застосування терапевтично ефективної кількості сполук формули (I) до пацієнта, що страждає на таке захворювання або патологічний стан.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "пацієнт" стосується теплокровної живої істоти, наприклад, ссавця, який страждає на конкретне захворювання, опосередковане В-рецептором естрогену. Мається на увазі, що прикладами живих істот, які охоплюються згаданим терміном, є морські свинки, собаки, коти, пацюки, миші, коні, велика рогата худоба, вівці та люди.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки формули (I) у значенні, вживаному в цьому описі, стосується кількості, яка є ефективною щодо впливу на захворювання та патологічні стани, пов'язані із захворюваннями, опосередкованими В-рецептором естрогену, наприклад, із раком простати, доброякісною гіперплазією простати, раком яєчок, серцево-судинними захворюваннями, нейродегенеративними розладами, нетриманням сечі, розладами ЦНС, розладами ШК тракту та остеопорозом. Термін "вплив" призначений для позначення усіх процесів, в тому числі, сповільнення, переривання, затримання або припинення розвитку згаданих захворювань та патологічних станів, але не обов'язково вказує на повне виключення усіх симптомів захворювань та патологічних станів, однак охоплює профілактику захворювань та патологічних станів, пов'язаних із захворюваннями, опосередкованими В-рецептором естрогену, наприклад, із раком простати, доброякісною гіперплазією простати, раком яєчок, серцево-судинними захворюваннями, нейродегенеративними розладами, нетриманням сечі, розладами ЦНС, розладами ШК тракту та остеопорозом.

Терапевтично ефективну кількість може без утруднень визначити лікар-куратор як фахівець у цій галузі, із застосуванням звичайних способів та шляхом спостереження результатів, одержаних в аналогічних випадках. При визначенні терапевтично ефективної кількості та дози лікар-куратор враховує різноманітні фактори, в тому числі (але не тільки) вид ссавця, масу його тіла, вік та загальний стан здоров'я; конкретне захворювання, що підлягає лікуванню; ступінь ураження або тяжкість захворювання; індивідуальну реакцію пацієнта; конкретну застосовувану сполуку; спосіб введення в організм; характеристики біодоступності застосовуваного препарату; обраний режим дозування; застосування супутньої терапії; та інші релевантні обставини.

Можна очікувати, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) варіює в межах від приблизно 0,001мг на кілограм маси тіла в день ($\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{день}^{-1}$) до приблизно $100\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{день}^{-1}$. Кількості, яким віддається перевага, може визначити фахівець у цій галузі.

При здійсненні лікування пацієнта, що страждає на вищезгадані захворювання або патологічні стани, сполуку формули (I) можна вводити в організм у будь-якій формі та будь-яким способом, які забезпечують біодоступність згаданої сполуки в терапевтично ефективній кількості, в тому числі, пероральним, інгляційним та парентеральним шляхами. Наприклад, сполуки формули (I) можна вводити в організм пацієнта перорально, шляхом інгаляції аерозолію або сухого порошку, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, черезшкірним, назальним, ректальним, місцевим способами тощо. Пероральному або інгаляційному введенню, як правило, віддається перевага при лікуванні респіраторних захворювань, наприклад, астми. Фахівець у галузі приготування лікарських форм може без утруднень вибрати відповідну форму та спосіб введення згаданих сполук з урахуванням конкретних характеристик обраної сполуки, захворювання або патологічного стану, що підлягає лікуванню, стадії розвитку захворювання або патологічного стану та інших релевантних обставин. [Дивись монографію "Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publ. Co., 1990"].

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм окремо або в формі фармацевтичної композиції в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, вміст та природа яких визначається розчинністю та хімічними властивостями обраної сполуки, вибраним шляхом введення та стандартною фармацевтичною практикою. Сполуки за цим винаходом, ефективні самі по собі, можна вводити до складу лікарських форм та застосовувати у формі їхніх фармацевтично прийнятних солей, наприклад, солей з кислотами або солей з основами, з міркувань стабільності, зручності кристалізації, підвищення розчинності тощо.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), змішану або іншим способом поєднану з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

Згадані фармацевтичні композиції виготовляють способами, добре відомими в галузі фармації. Згаданий носій або наповнювач може являти собою твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який може виконувати роль носія або середовища для активного інгредієнта. Придатні для цього носії або наповнювачі добре відомі в галузі. Згадана фармацевтична композиція може бути пристосована для перорального, інгаляційного, парентерального або місцевого застосування і може бути введена в організм пацієнта у формі таблеток, капсул, аерозолів, інгаляційних сумішей, супозиторіїв, розчинів, суспензій тощо.

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або з їстівним носієм. Їх можна вміщувати в желатинові капсули або пресувати в таблетки. Для перорального терапевтичного застосування згадані сполуки можна поєднувати з наповнювачами і застосовувати у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток, жувальних гумок тощо. Ці лікарські форми мають містити щонайменше 4% сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта; її вміст, однак, може варіювати залежно від конкретної лікарської форми і у варіанті, якому віддається перевага, становити від 4% до приблизно 70% маси дозованої одиниці. Кількість сполуки в композиції має забезпечувати придатну її дозу. Композиції та лікарські форми за цим винаходом, яким віддається перевага, може визначити фахівець у цій галузі.

Згадані таблетки, пілюлі, капсули, пастилки тощо можуть містити також одну або кілька з нижчезазначених допоміжних речовин: в'язучі, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагант або желатин; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу; дезінтегратори, наприклад, альгінову кислоту, Примогель (Primogel),

кукурудзяний крохмаль тощо; змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію або Стеротекс (Sterotex); ковзні агенти, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; та підсолоджувачі, наприклад, сахарозу або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор. Якщо дозованою одиницею є капсула, то вона може містити, окрім матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, поліетиленгліколь або жирну олію. Інші одиничні дозовані форми можуть містити різноманітні інші матеріали, які модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, покриття. Так, таблетки або пілюлі можуть мати покриття з цукру, шелаку або інших ентеричних матеріалів, що утворюють покриття. Сироп може містити, окрім сполук за цим винаходом, сахарозу як підсолоджувач та певні консерванти, барвники та пігменти і смакоароматичні домішки. Матеріали, застосовувані для виготовлення цих різноманітних композицій, мають бути фармацевтично чистими та нетоксичними в використовуваних кількостях.

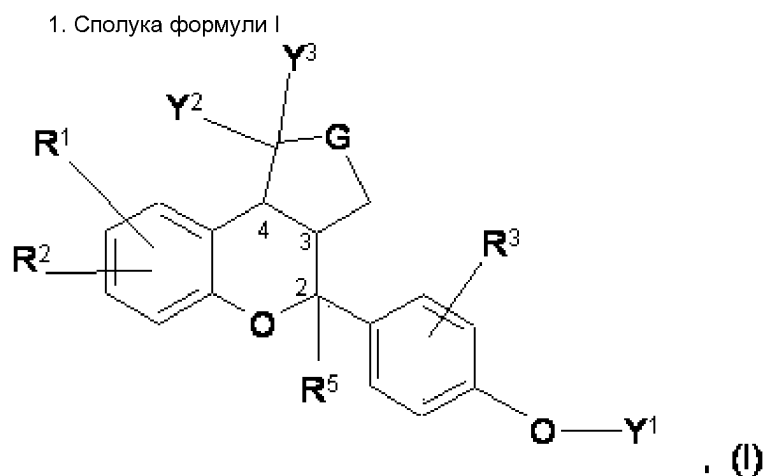
З метою парентерального терапевтичного застосування сполуки за цим винаходом можна вводити до складу розчинів або суспензій. Ці лікарські форми мають містити щонайменше 0,1% сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта; її вміст, однак, може варіювати і становити від 0,1% до приблизно 50% маси композиції. Кількість сполуки формули (I) в композиції має забезпечувати придатну її дозу. Композиції та лікарські форми за цим винаходом, яким віддається перевага, може визначити фахівець у цій галузі.

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм також способом інгаляції, наприклад, у формі аерозолю або сухого порошку. Введення можна забезпечити за допомогою зрідженого або стисненого газу або придатної насосної системи, яка забезпечує розподілення сполук за цим винаходом або їхніх лікарських форм. Лікарські форми для застосування шляхом інгаляції сполук формули (I) можна виготовляти у формі однофазних, двофазних або трифазних систем. Відомі різноманітні системи для введення аерозолів сполук формули (I) в організм. Лікарські форми на основі сухих порошоків виготовляють або шляхом гранулювання чи подрібнення сполук формули (I) до одержання частинок відповідного розміру, або шляхом змішування гранульованих чи подрібнених сполук формули (I) із придатним носієм, наприклад, з лактозою тощо. Введення шляхом інгаляції передбачає застосування відповідних контейнерів, активаторів, клапанів, допоміжних контейнерів тощо. Аерозольні та сухі порошоківі лікарські форми для інгаляційного застосування, яким віддається перевага, може визначити фахівець у цій галузі.

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм також місцевим способом, і в такому разі носій може містити розчин, мазеву або гелеву основу. Згадана основа, наприклад, може містити одну або кілька нижчезгаданих речовин: вазелін, ланолін, поліетиленгліколі, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, наприклад, воду та спирт, а також емульгатори та стабілізатори. Лікарські форми для місцевого застосування можуть містити сполуки формули (I) або їхні фармацевтичні солі в концентрації від приблизно 0,1% до приблизно 10% маси на одиницю об'єму.

Розчини або суспензії можуть містити також одну або кілька з нижчезазначених допоміжних речовин: стерильні розріджувачі, наприклад, воду для ін'єкцій, сольовий розчин, нелеткі олії, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; протимікробні агенти, наприклад, бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту або бісульфіт натрію; хелатоутворювальні агенти, наприклад, етилендіамінтетраоцтову кислоту; буферні сполуки, наприклад, ацетати, цитрати або фосфати, та агенти для встановлення тоничності, наприклад, хлорид натрію або декстрозу. Парентеральні препарати можна вміщувати в ампули, одноразові шприци або багатодозові флакони, виготовлені зі скла або пластмаси.

Формула винаходу



де кожний з R^1 , R^2 та R^3 , незалежно від інших, є -H, C_1 - C_6 -алкіл, -OH, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, галоген або група $-CF_3$;

R^5 є водень або C_1 - C_6 -алкіл;

кожний з Y^1 , Y^2 та Y^3 , незалежно від інших, є -H або C_1 - C_6 -алкіл; і G є $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де G є -CH₂-.

3. Сполука за п. 1, де обидві групи Y² та Y³ є -H.

5 4. Сполука за п. 1, де щонайменше одна з груп R¹ та R² є -OH.

5. Сполука за п. 1, де R³ є -H.

6. Сполука за п. 1, де Y¹ є -H.

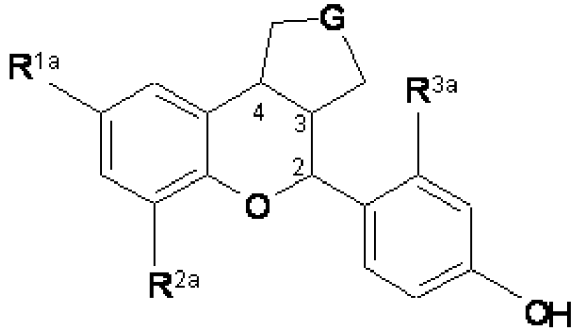
7. Сполука за п. 2, де одна з груп R¹ та R² є -OH, а друга є -H.

8. Сполука за п. 1, що має формулу II

10

15

20



. (II)

де R^{1a} є -H, -OH або F;

R^{2a} є -H, -CH₃ або -OCH₃;

25

R^{3a} є -H або -CH₃;

G є -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-;

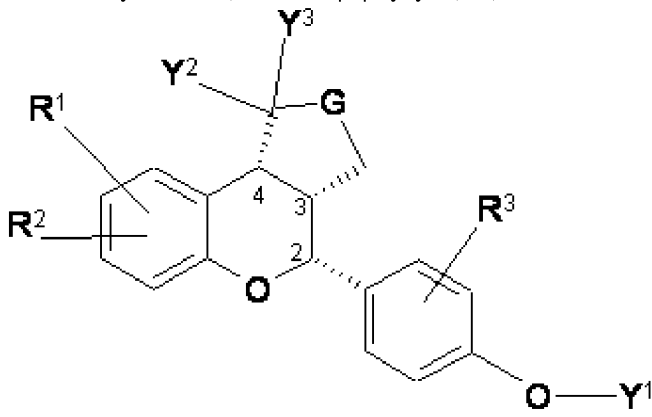
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 1, яка має формулу IB, IC, ID або IE:

30

35

40

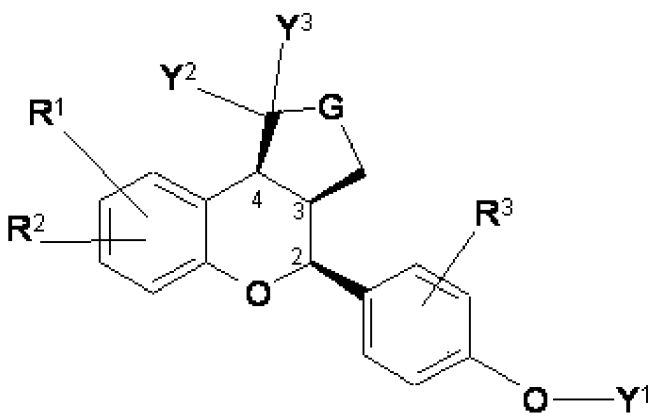


. (IB)

45

50

55



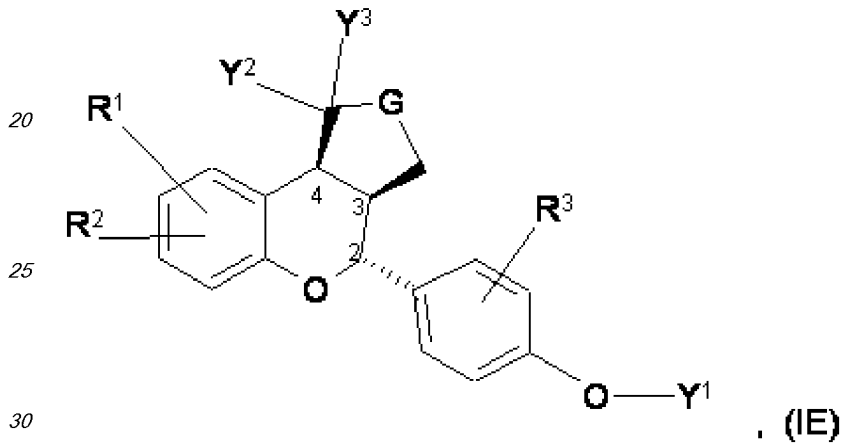
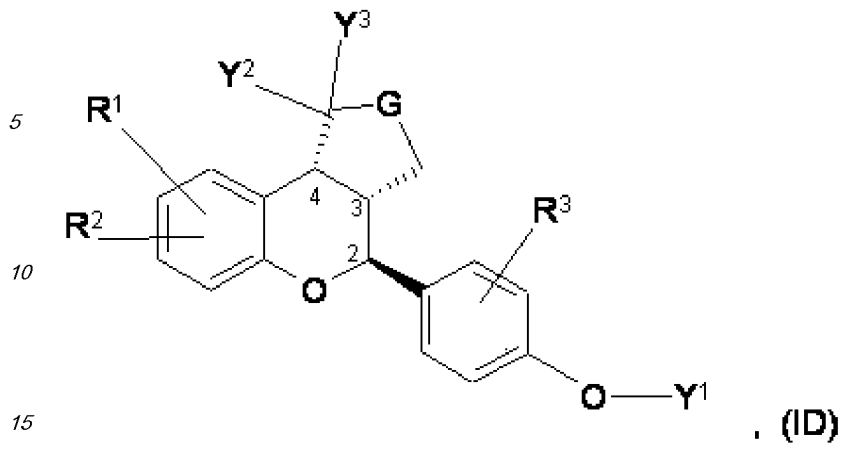
. (IC)

60

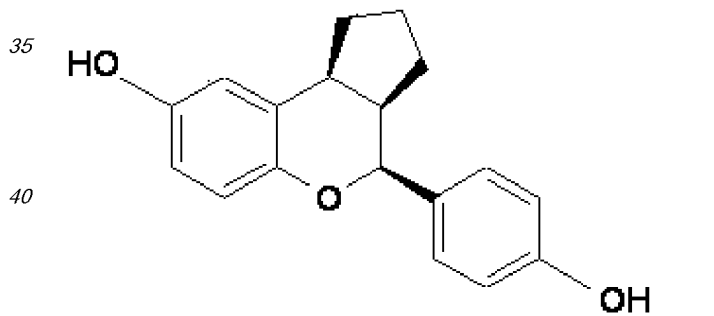
65

U A 7 7 9 8 6 C 2

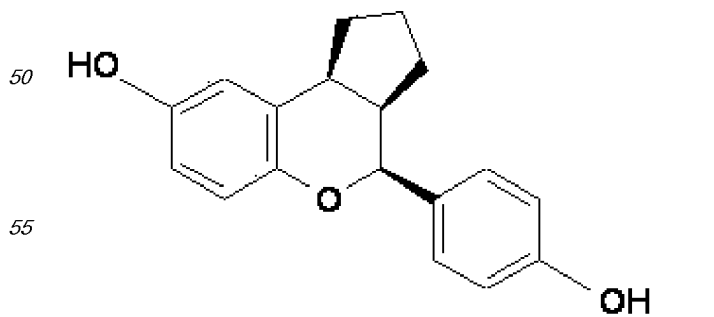
U A 7 7 9 8 6 C 2



або її фармацевтично прийнятна сіль.
10. Сполука за п. 1, яка має формулу:

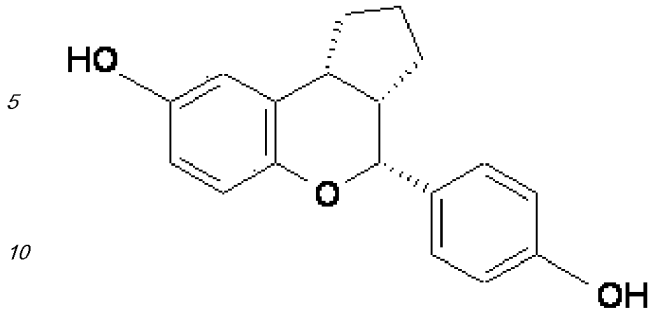


або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Сполука за п. 10, яка являє собою (2S,3R,4S)-енантіомер формули

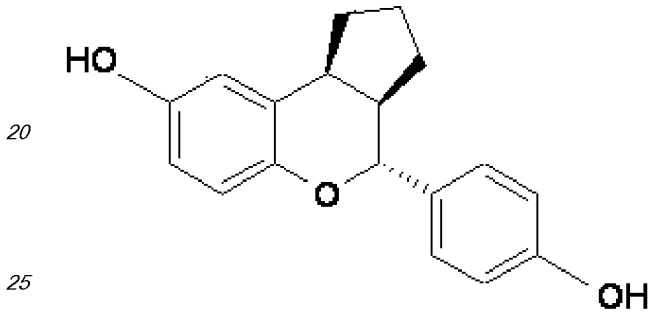


або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука за п. 10, яка являє собою (2R,3S,4R)-енантіомер формули

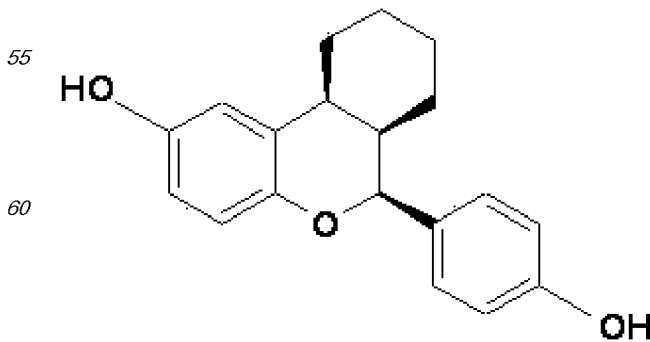
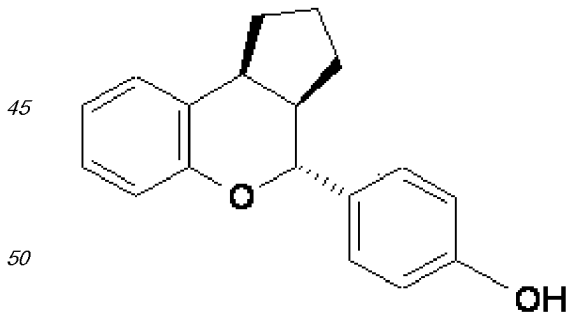
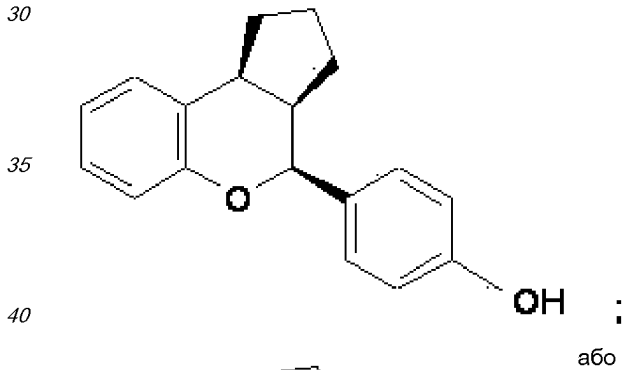
65



15
або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Сполука за п. 1, яка має формулу:

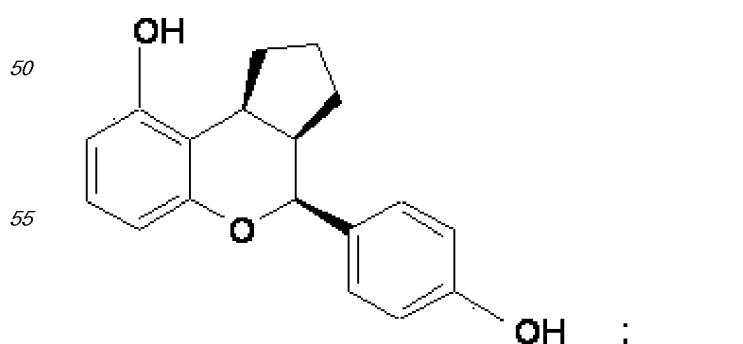
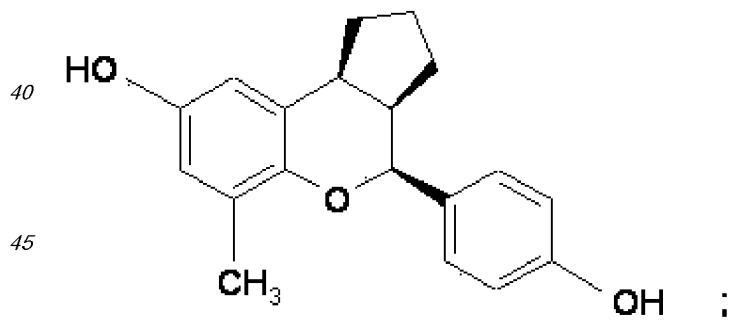
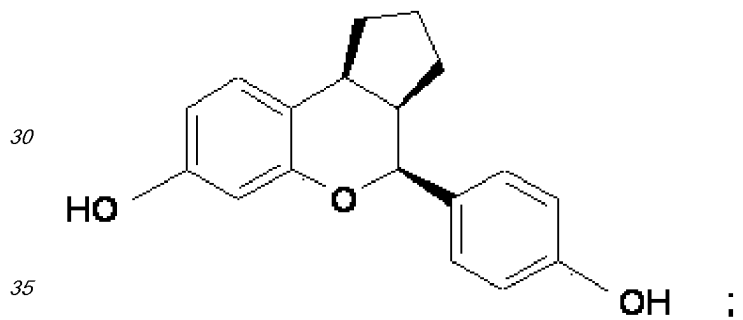
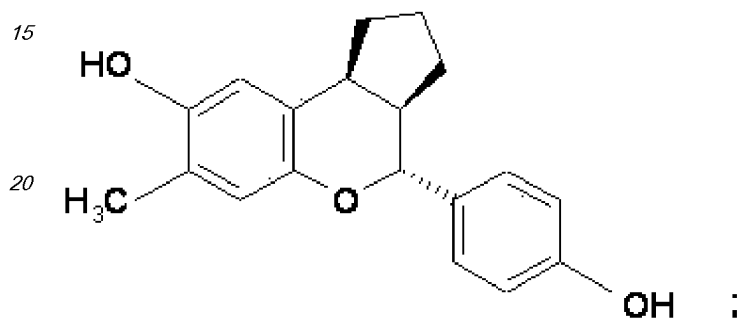
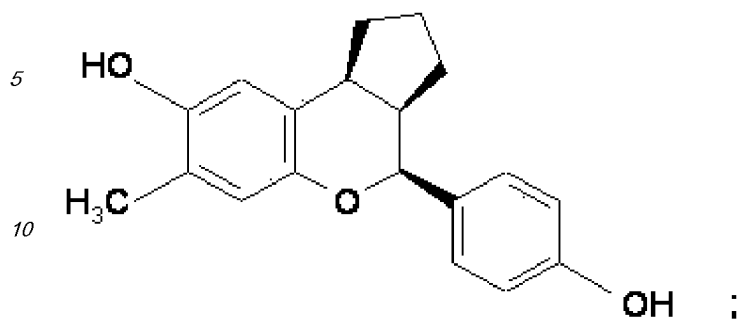


30
або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Сполука за п. 1, яка має формулу:



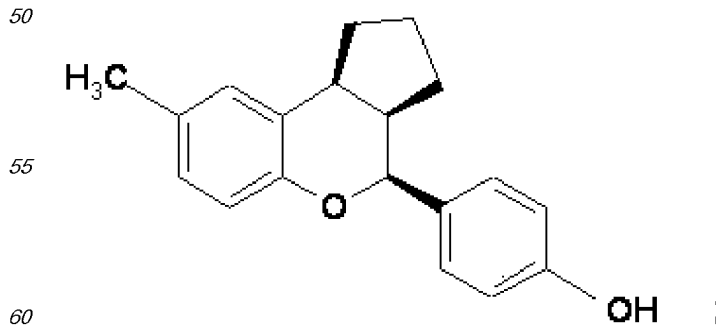
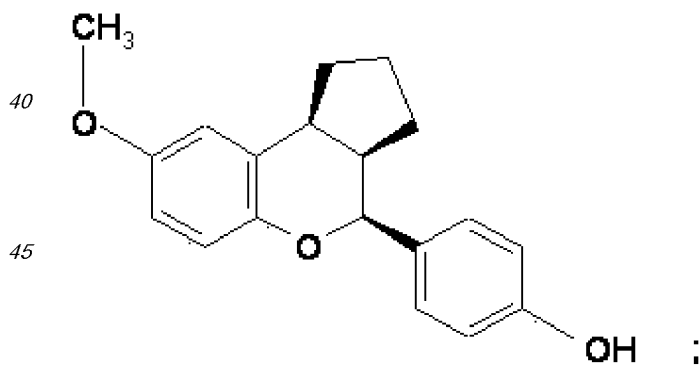
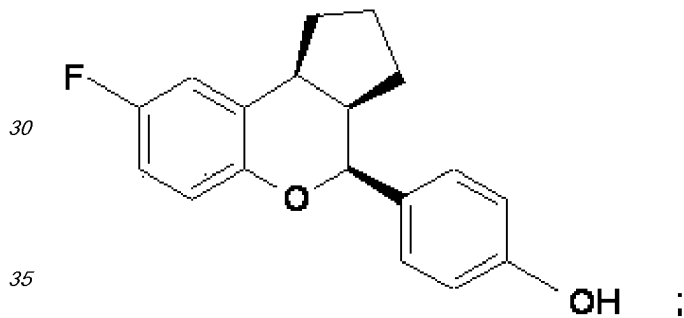
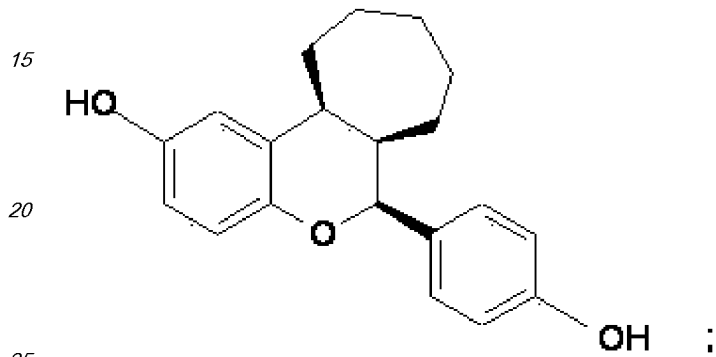
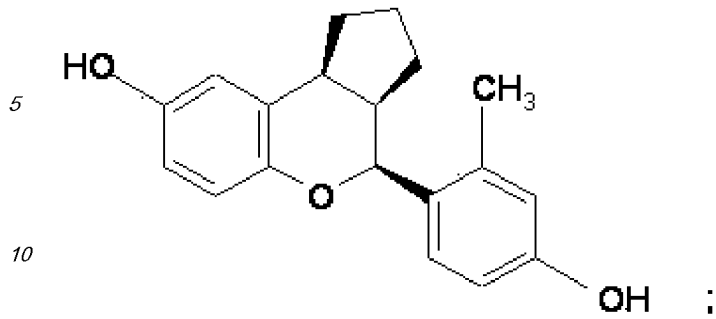
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, яка має формулу:



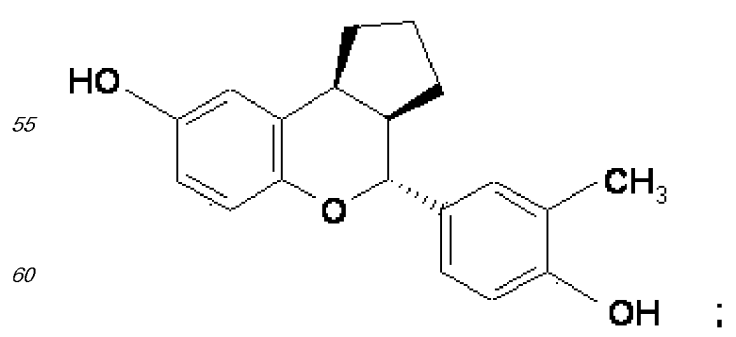
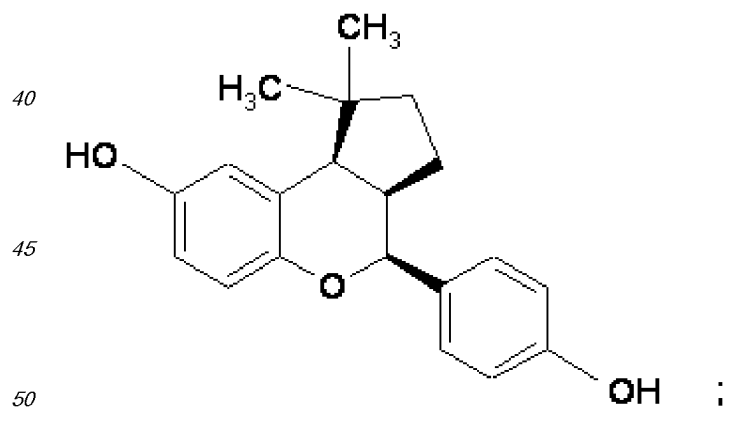
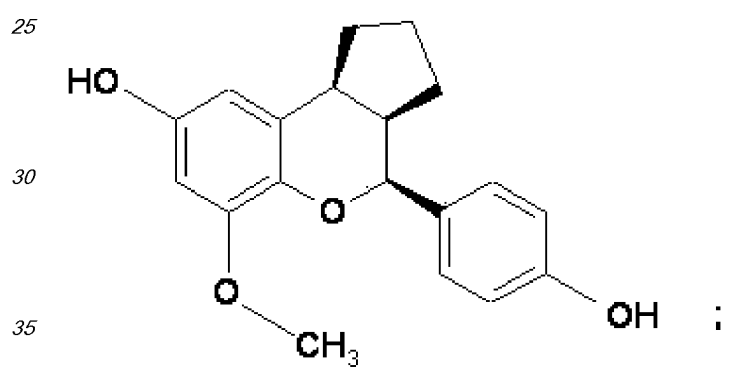
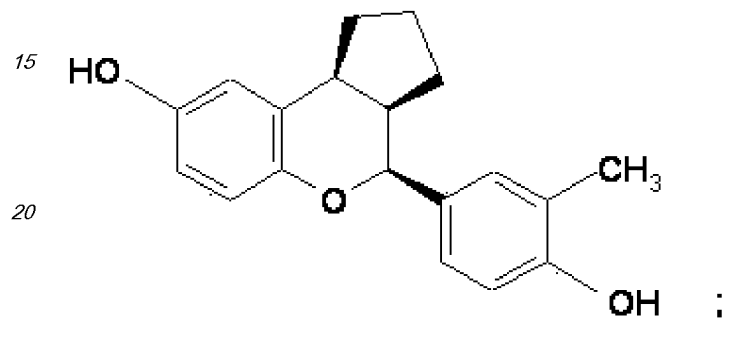
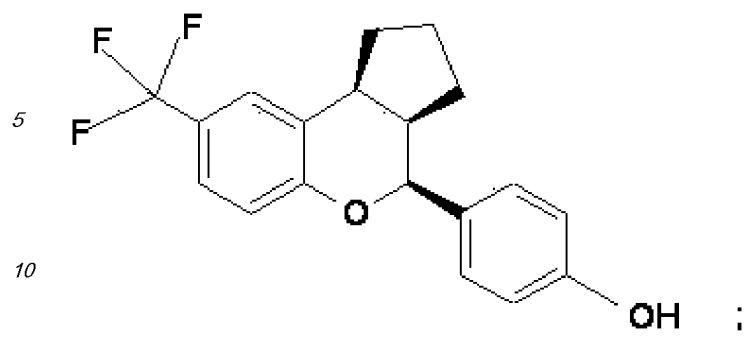
U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2



65

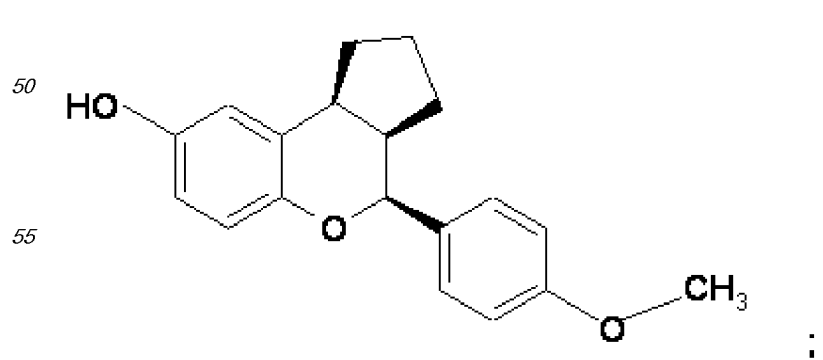
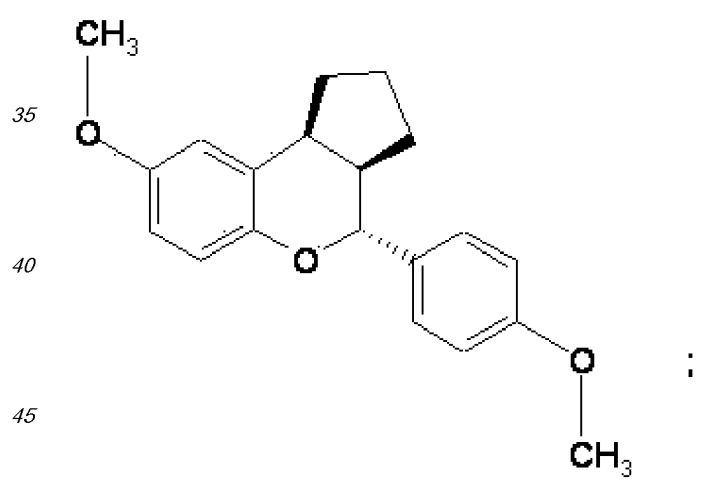
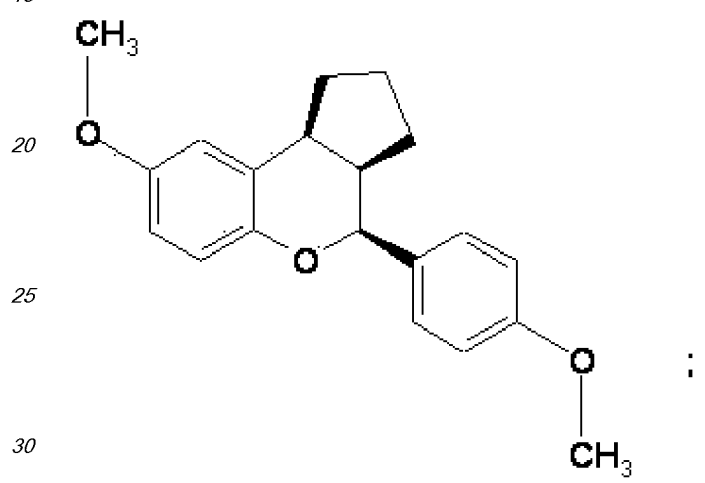
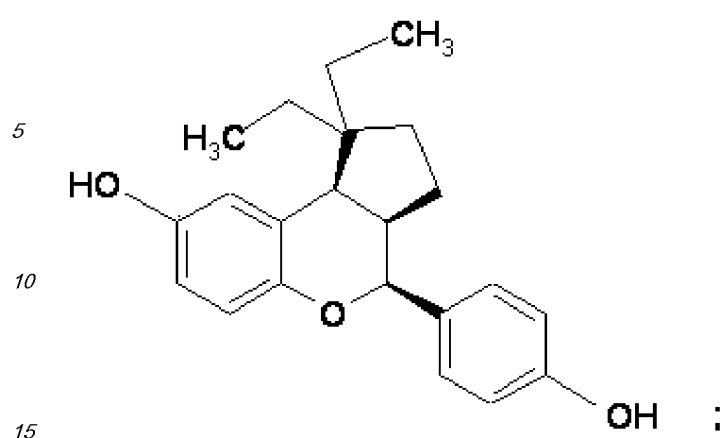
U A 7 7 9 8 6 C 2



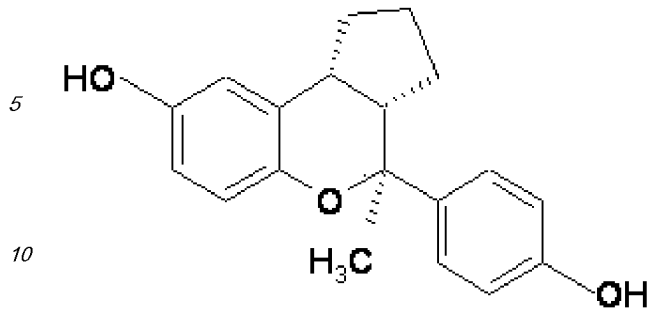
65

U A 7 7 9 8 6 C 2

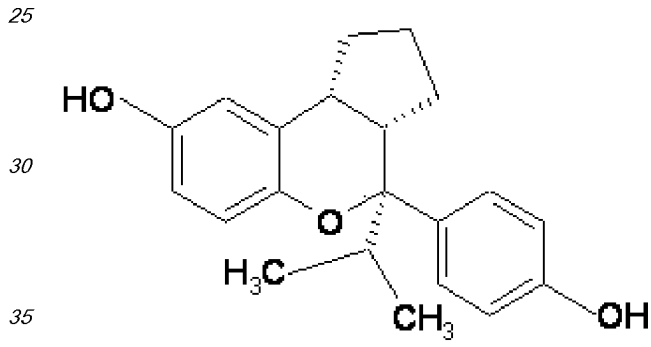
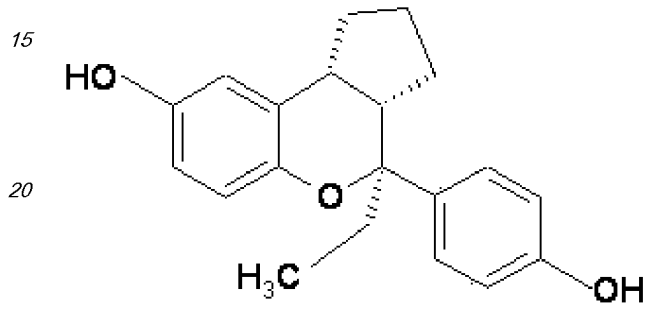
U A 7 7 9 8 6 C 2



U A 7 7 9 8 6 C 2

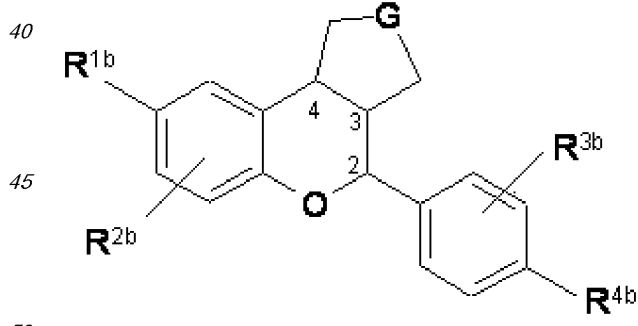


;
або



;

або її фармацевтично прийнятна сіль.
16. Сполука формули III



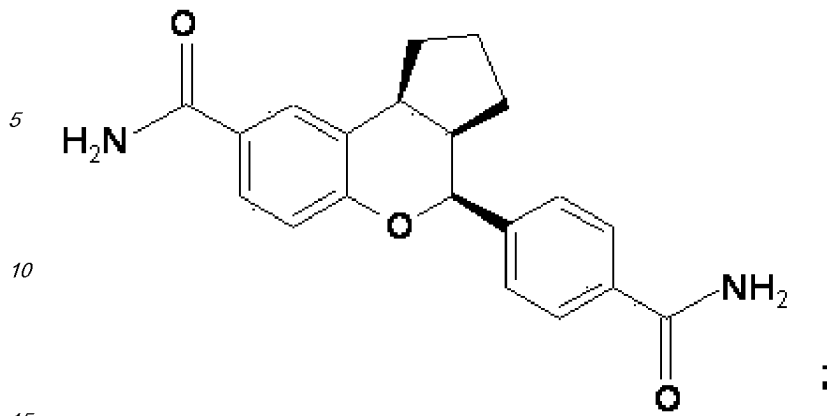
, (III)

де R^{1b} є амідогрупа або гідроксил;
R^{2b} є -H або C₁-C₆-алкіл;
R^{3b} є -H або C₁-C₆-алкіл;
R^{4b} є амідогрупа або гідроксил; і
G є -CH₂-, -CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука за п. 16, яка має формулу:

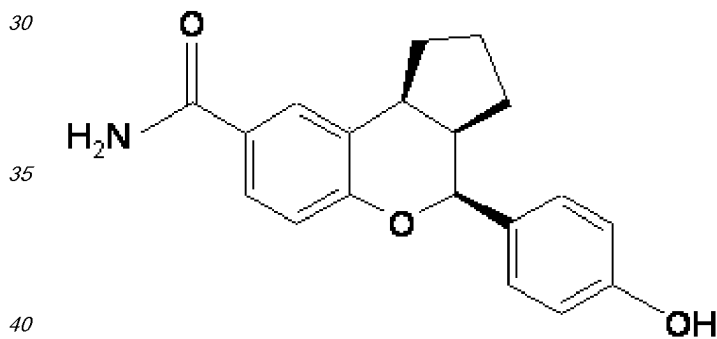
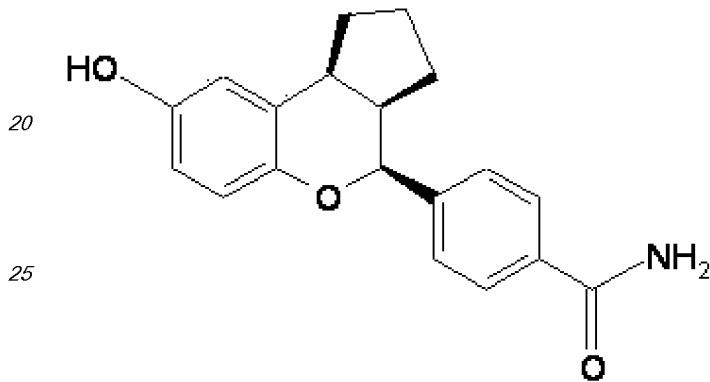
U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2

60
65



або



або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука, вибрана з групи, яку складають:

- а) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 б) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-трифторметилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 в) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-метилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 г) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-фторциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 д) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-5-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 е) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-7-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 ж) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 з) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопептил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 и) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-8-метоксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 к) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-диметилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 л) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-11,11-діетилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 м) (±)-2-(4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 н) (±)-2-(2-метил-4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 о) (±)-2-(4-гідроксифеніл)циклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 п) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-7-метилциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 р) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклогексил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 с) (±)-2-(4-метоксифеніл)-6-метоксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 т) (±)-2-(4-амінокарбонілфеніл)-6-амінокарбонілциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
 у) (±)-2-(4-гідроксифеніл)-6-амінокарбонілциклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,

v) (\pm) -2-(4-метоксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
w) (\pm) -2-метил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран,
x) (\pm) -2-етил-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран та
5 у) (\pm) -2-(1-метилетил)-2-(4-гідроксифеніл)-6-гідроксициклопентил[с]3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран, та
фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-18 та фармацевтично прийнятний носій.

10 20. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку простати, доброякісної гіперплазії простати або хворобливого стану, опосередкованого β -рецепторами естрогенів.

15 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 7 9 8 6 C 2

U A 7 7 9 8 6 C 2