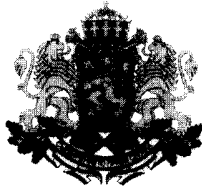


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 98867A

(51) C07D311/22

A61K 31/35

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 98867 (22) Заявено на 21.06.1994 (24) Начало на действие на патента от: Приоритетни данни (31) 824412 (32) 23.01.1992 (33) US (41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 31.03.1995 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници: (62) Разделена заявка от рег. №				(71) Заявител(и): PFIZER INC. , , 10017 NEW YORK , 235 EAST 42 ND STREET NEW YORK (US) ; (72) Изобретател(и): KOCH , KEVIN . , MYSTIC,CT (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № на PCT заявка: PCT/ US92/0 / 9496 , 13.11.1992 (87) № и дата на PCT публикация: 93/150 / 67 , 05.08.1993
--	--	--	--	--

(54) БЕНЗОПИРАН И СЪОТВЕТСТВАЩИ МУ ЛЕВКОТРИЕН В ДОЛУ 4
АНТАГОНИСТИ

(57) Съединенията се прилагат при лечение на възпалителни процеси и кожни заболявания. Те имат кондензирано бензеново ядро и формула в която r1 е фенилна или заместена фенилна груп а, а а, п, r2 и r3 имат значенията, посочени в описанието.

17 претенции, 0

BG 98867A

A-272/94-PC

**БЕНЗОПИРАН И СЪОТВЕТСТВАЩИ МУ ЛЕВКОТРИЕН B_4
АНТАГОНИСТИ**

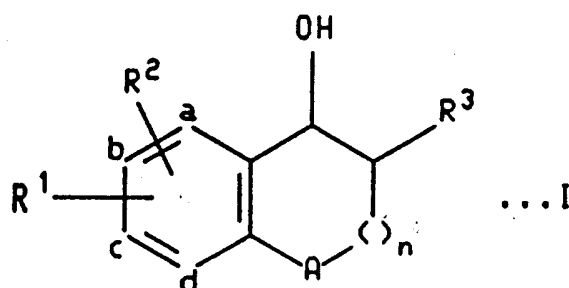
Изобретението се отнася до бензопиран и до други левкотриен B_4 антагонисти с кондензирано бензеново ядро, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения и до метод на прилагането им като левкотриен B_4 антагонисти.

Съединенията от изобретението потискат действието на левкотриен B_4 , поради което са приложими при лечението на предизвиквани от левкотриен B_4 заболявания, като възпалителни процеси, включващи ревматоиден артрит, остеоартрит, чревни възпалителни заболявания, псориазис и други кожни заболявания като екзема, еритема, кожен сърбеж и акне, рани от удар и други реперфузни рани, отхвърляне на трансплантати, автоимунни заболявания, астма и други състояния, при които се появяват

маркирани неутрофилни инфилтрати.

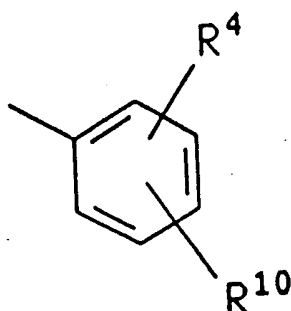
Левкотриен B_4 антагонистите са описани в Европейските патентни публикации 276 064 и 292 977, отнасящи се до дифенилетири, бензофенони и до други съединения, съдържащи две фенилни групи, и до съответните 7-(3-алкокси-4-алканоил-фенокси)алкокси бензопиранови производни.

Съгласно изобретението е установено, че следните съединения с формула 1 притежават левкотриен B_4 антагонистични свойства:



където A е O, CH_2 , S, NH или $N(C_1-C_6 \text{ алкил})$; n е 0, 1 или 2;

R^1 е заместител на позиция b или c с формула:



R^2 , R^8 , R^9 и R^{10} представляват водород или всеки поотделно представлява един или всеки два от следните радикали: флуорен, хлорен, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_4 перфлуоралкил, C_1-C_4 перфлуоралкокси, C_1-C_6 алкилтио, C_1-C_6 алкилсулфинил, C_1-C_6 алкилсулфонил; R^3 е $-(CH_2)_q CHR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_q R^{12}$, $-(CH_2)_p CHR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_p R^{12}$, където p е 0, 1 или 2, а q е 0, 1, 2 или 3; R^4 е карбоксилна или тетразолилна група или $R^{13}SO_2NHCO$; R^{11} е водород, C_1-C_6 алкил,

или заместен R^8 , където R^8 е според дефинираното по-горе; R^{12} и R^{13} са водород или всеки от тях е C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил; или фенил, тиенил, пиридил, фурил, нафтил, квинолил, изоквинолил, пиримидинил или пиразинил, като всеки от тях незадължително може да е заместен с фенил, с R^9 или с R^9 -заместен фенил, където R^9 е според дефинираното по-горе; и солите и естерите на тези съединения с формула 1, които съдържат карбоксилна група, като естерите съдържат естерни групи, избрани от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил, фенил(C_1-C_6) алкил, C_3-C_7 циклоалкил, както и фенил и бензил, заместени с флуор, хлор, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

Предпочитани съединения от изобретението са тези съединения с формула 1, при които А е кислород, съединенията, при които n е 1, съединенията, при които R^1 е заместител на позиция c , съединенията, при които l е 1, съединенията, при които R^2 е водород или монофлуор и тези, при които R^3 е бензил, 4-флуоробензил, 4-фенилбензил, 4-(4-флуорофенил) бензил, фенетил или фенокси, за предпочитане бензил или 4-фенилбензил.

По-характерни съединения с тази формула са тези, при които А е кислород, l е 1, а R^1 е заместител на позиция c , както и тези, при които А е кислород, l е 1, а R^1 е заместител на позиция c и представлява 2-карбоксифенил, 3-карбоксифенил, 2-карбокси-3-флуорофенил, 2-карбокси-5-флуорофенил, 2-карбокси-6-флуорофенил, 2-карбокси-5-трифлуорометилфенил, 2-тетразолил-5-флуорофенил, 2-карбокси-5-хлорофенил или 2-карбокси-5-метоксифенил, R^2 е водород или монофлуор, а R^3 е бензил, 4-флуоробензил, 4-фенилбензил, 4-(4-флуорофенил)-бензил, фенетил или фенокси.

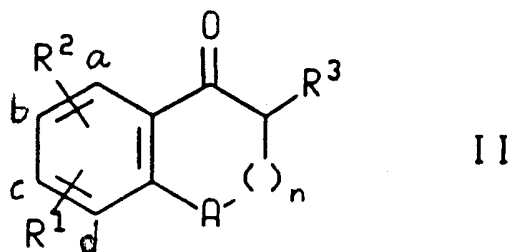
Характерни са и тези съединения, при които А е кислород, l е 1, R^2 е водород или монофлуор, R^3 е бензил, 4-флуоробензил, 4-фенилбензил, 4-(4-флуорофенил)бензил, фенетил или фенокси, а R^1 е

заместител на позиция *c* и представлява 2-карбоксифенил, 3-карбоксифенил, 2-карбокси-3-флуорофенил, 2-карбокси-5-флуорофенил, 2-карбокси-6-флуорофенил, 2-карбокси-5-трифлуорометилфенил, 2-тетразолил-5-флуорофенил, 2-карбокси-5-хлорофенил или 2-карбокси-5-метоксифенил, като и тези характерни съединения, при които R^2 и съседната му хидроксилна група са в транс-конфигурация.

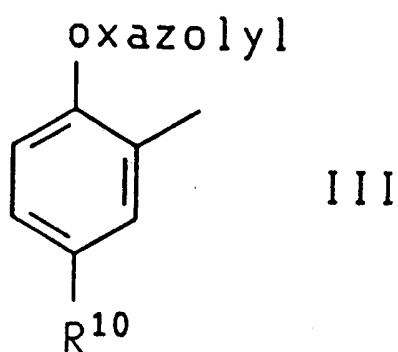
Настоящото изобретение се отнася също така и до фармацевтични състави за лечение на причинените от левкотриен B_4 заболявания, които състави съдържат съединение с дефинираната по-горе формула I, в количества, ефективни за лечението на причинените от левкотриен B_4 заболявания, както и до фармацевтично приемлив носител.

Изобретението включва освен това и метод за потискане на левкотриен B_4 заболявания чрез рецепторно свързване, състоящ се в лечение на пациента, нуждаещ се от такова потискане, със съединение с дефинираната по-горе формула I.

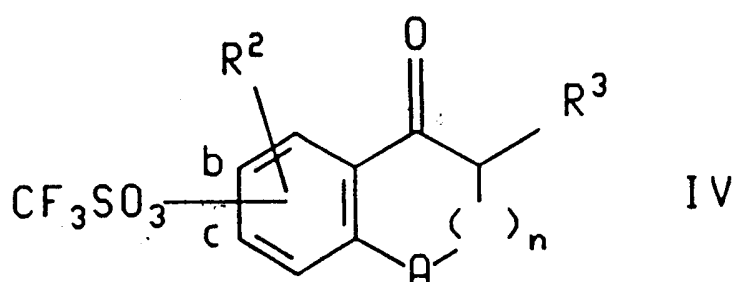
Изобретението включва и метод за получаване на междинно съединение с формула



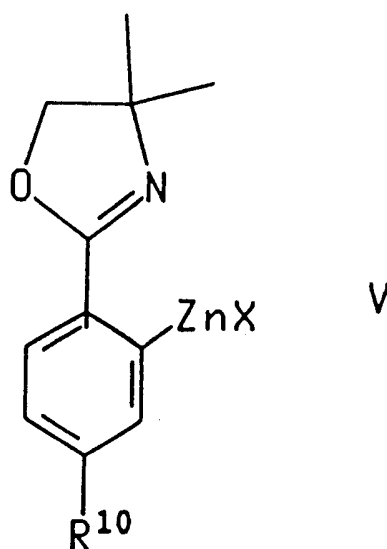
където A, n, R^2 и R^3 са в съответствие с дефинираното по отношение на формула I, а R^1 е заместител на позиция *b* или *c* с формула



където R^{10} е в съответствие с дефинираното по отношение на формула I, посредством взаимодействие на съединение с формула



където R^2 , R^3 , A и n са в съответствие с дефинираното по отношение на формула I и CF_3SO_3 групата е на позиция в или c, със съединение с формула

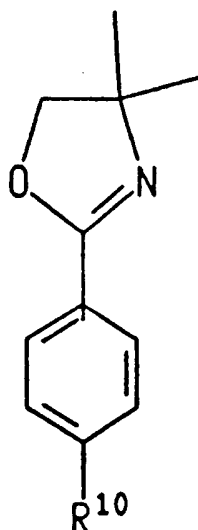


където X е хлорна, бромна или йодна група а R^{10} е според

21.05.94

- 6 -

дефинираното по-горе, получен in situ чрез взаимодействие на съединение с формула



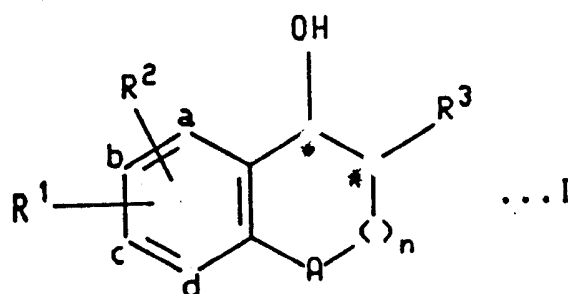
VI

където R^{10} е съгласно дефинираното по-горе, с n-бутиллитий и след това с ZnX_2 , където X е съгласно дефинираното по-горе.

Терминът „ C_1-C_6 алкил“, навсякъде, където е използван в изобретението, например в дефинициите за R^1 до R^{14} , означава наситен, едновалентен, с права или с разклонена верига алифатен въглеводороден радикал, притежаващ един до шест въглеродни атома - например метил, етил, пропил, t-бутил, хексил и др. Аналогично, C_1-C_6 алкил и C_3-C_8 циклоалкил означават циклоалкилни групи, притежаващи съответно от три до седем или осем въглеродни атома - например циклопропил, циклохексил, циклооктил и др.

Когато в съединение с формула I A е кислород и n е 1, съединението може да бъде охарактеризирано като 3,4-дихидробензопиран или като хроман.

Съединенията от изобретението имат два асиметрични въглеродни атома, означени със звездички в следващата формула:



Стереоизомерите могат да бъдат означени със символите R и S в съответствие със стандартната номенклатура. Когато тук е използвано означението S,R, или R,S, има се предвид свободно от енантиомери съединение, докато S*,R* и R*,S* означава рацемична смес. Изобретението включва рацемични смеси и оптични изомери с формула I.

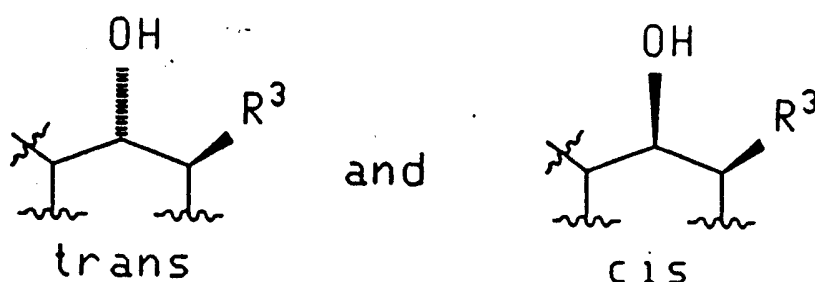
Съгласно характерния метод на изобретението междинните съединения с горната формула II, където R¹ е заместител от формула III, се получават чрез взаимодействие на съединение с дефинираната по-горе формула IV със съединение с дефинираната по-горе формула V. Това взаимодействие протича основно в среда на разтворител, като етерен разтворител, например тетраhydroфуран, диетилов етер, етиленгликол диметилетер, 1,4-диоксан, като за предпочитане е тетраhydroфуран. Реакцията се извършва в присъствието на ефективно количество катализатор, обикновено паладиев катализатор, като това може да бъде всеки паладиев източник, който в условията на реакцията осигурява паладий (Pd⁰), например паладиев тетракистрифенилфосфин. Обикновено реакцията се провежда при температурата на дестилация на използвания разтворител, за предпочитане при 78°C. Времето за протичането ѝ обикновено е от около 1 до 24 часа, например около 3 часа.

Съединенията с формула V се получават *in situ* при взаимодействие на съединение с горепосочената формула VI с n-бутиллитий или с вторичен бутиллитий в среда на хексани при ниски температури - от около -78°C и след това с ZnX₂, където X е йодна, бромна или хлорна група, обикновено при около 0 до 78°C за около един до четири часа.

Кетоните с формула II, където A, R⁴, R² и R³ са съгласно дефиницията за формула I, могат да бъдат редуцирани до съответните

хидроксилни съединения с формула I чрез взаимодействие с натриев борохидрид. Обикновено редукцията се извършва в среда на разтворител. Подходящи разтворители са нисшите алкохоли с един до шест въглеродни атома, смеси на нисши алкохоли с органични разтворители от рода на тетрахидрофурана или хексана и смеси на разтворими във вода нисши алкохоли или други водоразтворими органични разтворители с вода. Предпочитаният разтворител е нисш алкохол, например метанол или етанол. Реакционната температура е главно в границите от около -78°C до около 100°C , обикновено - от около 0°C до около 25°C .

Отделната степен на редукция води до получаването на стехиометрична смес от съединения с формула I, притежаващи следните структури:



Тези cis и trans изомери могат да бъдат разделени чрез обикновена колонна хроматография.

Разделянето на енантиомерната смес, получена след разделянето на cis и trans изомерите, може да се извърши по известните в тази област методи. По един от методите съединението с формула I, където R^1 съдържа карбоксилна група (COOH), се подлага на взаимодействие с конфигурационна основа, например метилбензиламин, в полярен разтворител, например етер, до образуването на диастереомерни соли, които се разделят и впоследствие превръщат в оптически чисти киселини чрез обработка с киселина, например воден или метанолен разтвор на хлороводород.

При друг метод съединението с формула I, където R^1 съдържа естерна група, взаимодейства с оптически активна киселина, например R-манделикова киселина или с N-t-бутоксикарбонил-D-триптофан до образуването на диастереомерни естери, които се разделят, например чрез хроматография, на оптически чисти естери. Отстраняването на разтворените естерни групи и хидролизата на карбоксилните естерни групи от R^1 обикновено се провежда с водни основи като хидроокисите на алкалните метали, например натриев хидроксид, при температура в интервала от около стайна температура до температурата на дестилация или температурата на кипене на използвания разтворител или на сместа от разтворители. Реакцията може да се извърши в присъствието на съразтворители от вида на метанола, етанола или тетрахидрофурана.

Съединенията с формула I, където R^4 представлява оксазолил, се превръщат в съответстващите им съединения с формула I, където R^4 е карбоксил, чрез взаимодействие първо с метилйодид в незадължително присъствие на диметилсулфоксид и след това с основа, например с воден разтвор на натриев хидроксид.

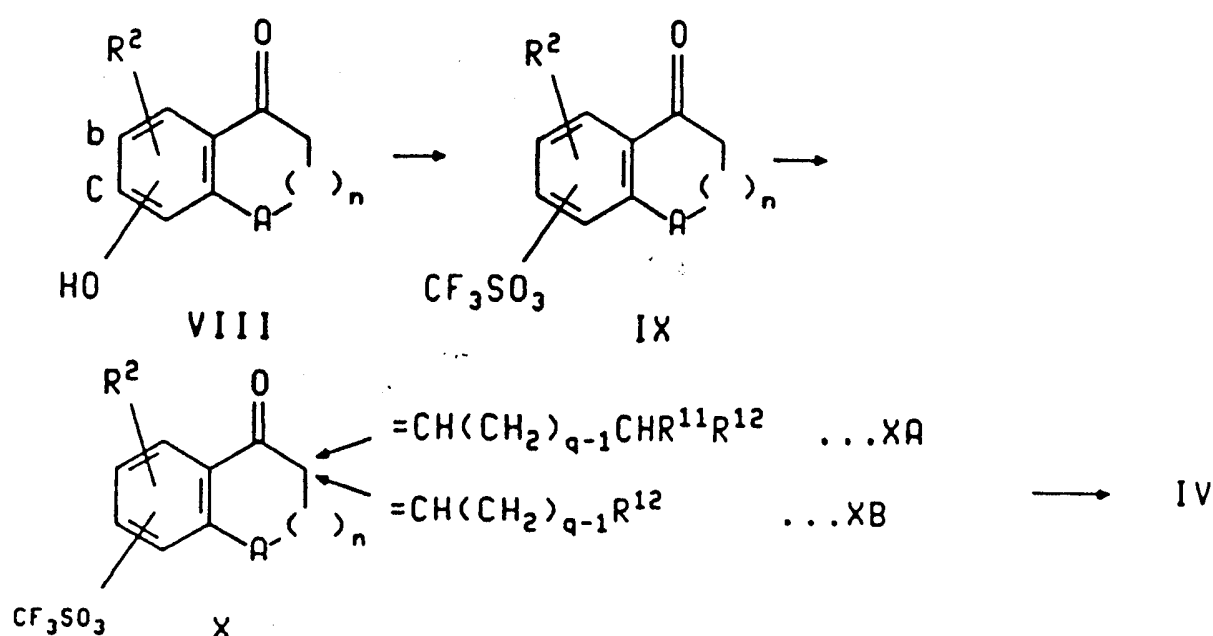
Съединенията с формула IV, където R^3 е $(CH_2)_q CHR^{11}R^{12}$, - $(CH_2)_q R^{12}$, могат да бъдат получени съгласно реакционна схема I от съединение с формула VIII, където A, n и R^2 са в съответствие с дефинираното във формула I.

Съединението с формула VIII се подлага на взаимодействие с трифлуорометансулфонов анхидрид (наречен също „трифик анхидрид“) в среда на подходящ разтворител, например метиленхлорид, в присъствие на триетиламин до образуването на съединение с формула IX.

Когато е дефинирана като $(CH_2)_q CHR^{11}R^{12}$, - $(CH_2)_q R^{12}$, групата R^3 може да бъде въведена в съединението с формула IX по двустепенен метод, състоящ се във взаимодействие на алдехид с формула

$R^{11}R^{12}CH(CH_2)_{2q-1}CHO$ или $R^{12}(CH_2)_{2q-1}CHO$ до получаване на съединение с формула съответно XA или XB и в следващо хидрогениране. Реакцията с алдехида се провежда в присъствие на пиридинон катализатор или на солнокисел катализатор в среда на оцетна киселина. Хидрогенирането се извършва по подходящ начин с водород в присъствие на паладий.

СХЕМА I



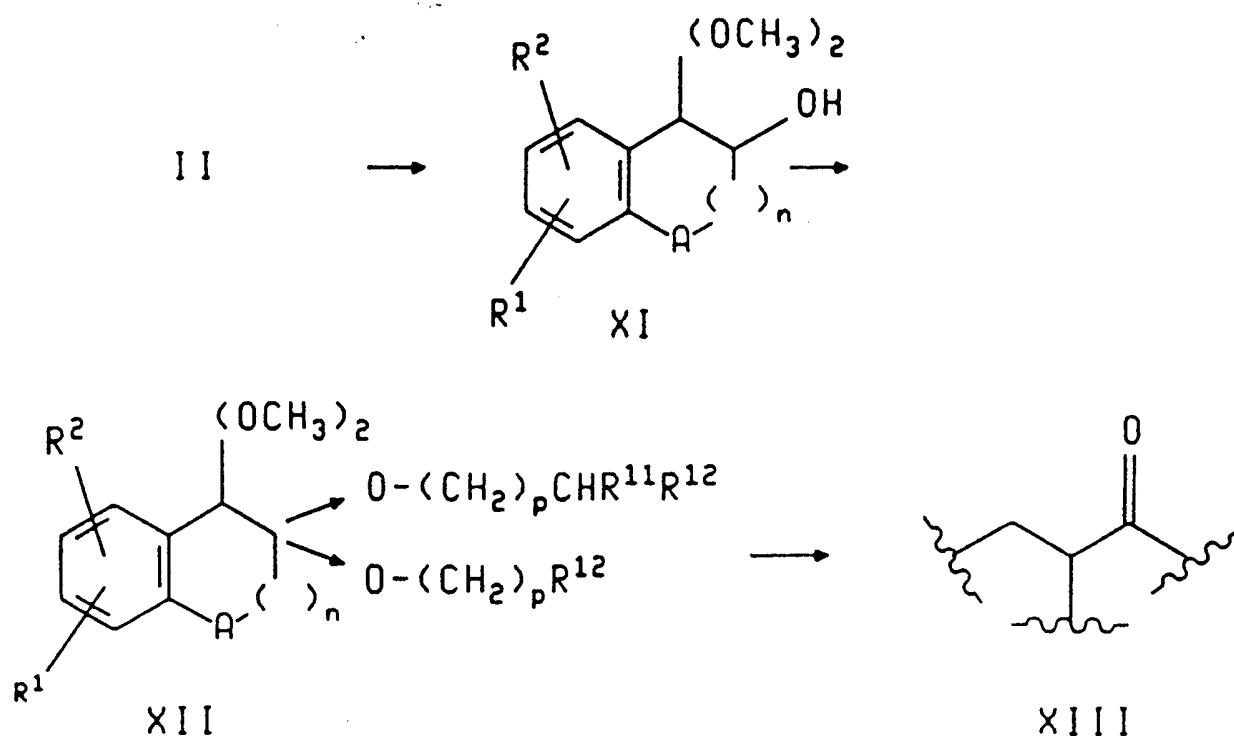
Съединенията с формула VIII са основно търговски продукти. Ако не са, те се получават по предшестващите методи. Например, съединенията с формула VIII, където A е кислород, а n е 1, могат да бъдат получени от R^2 -заместен 2',4'-ди-хидрокси-3-хлоропропиофенон (означаван по-долу като съединение 1) чрез циклизиране с натриев хидроксид. Съединението 1 може да бъде получено от R^2 -заместен резорцинол и 3-хлоропропионова киселина в присъствие на киселина, за предпочитане трифлуорометан сулфонова киселина. Съединенията с формула VIII, където A е сяра, а n е 1, могат да бъдат получени

аналогично от R^2 -заместен 2',4'-сулфхидрил-3-хлоропропиофенон, който може да бъде получен от R^2 -заместен 3-хидрокситиофенол.

Съединенията с формула VIII, където n е 2, а A е O или S, могат да бъдат получени аналогично при взаимодействие съответно на R^2 -заместен резорцинол или 3-хидрокситиофенол с 4-хлоробутанова киселина и циклизиране с натриев хидроксид. Групата R^3 , когато е дефинирана като $-O(CH_2)_p CHR^{11}R^{12}$, или $-O(CH_2)_p R^{12}$, може да бъде въведена в съединението с формула VIII по метода, показан на Схема II.

СХЕМА II

Съединенията с формула XI могат да бъдат получени от съединенията с формула II, където R^3 е водород, чрез смесване с 20% разтвор на калиев хидроксид и добавяне на фенилди-ацетокси йодид.

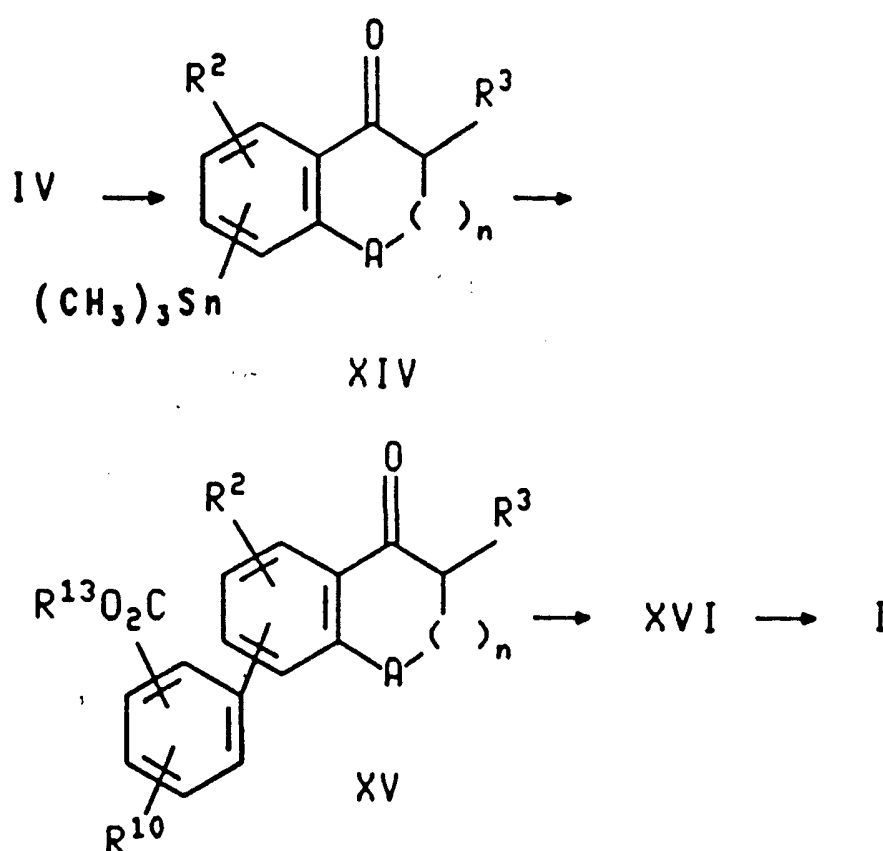


Когато съединенията с формула XI присъединят $-Br(CH_2)_p CHR^{11}R^{12}$, или $-Br(CH_2)_p R^{12}$, образуват съединенията с формула XII, които чрез хидролиза с киселина, например солна

киселина, се превръщат в съединения с формула XIII. Съединенията с формула XIII при редукция образуват съединения с формула I. Редукцията се провежда по общоприетия начин с натриев борохидрид в среда на алкохолен разтворител при стайна температура.

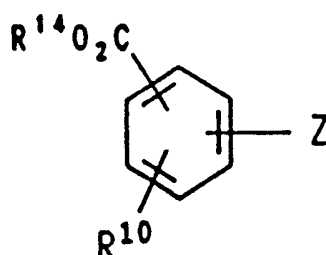
Горните съединения с формула IV могат да бъдат превърнати в съединения с формула I, когато R^1 е дефиниран съгласно формула I и R^4 е карбоксилна група в съответствие с реакцията от схема III.

СХЕМА III



Съединенията с формула XIV се получават при взаимодействие на съединенията с формула IV с $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$ и с паладиев катализатор, като паладиев тетраakis-трифенилфосфин $(Pd(PPh_3)_4)$ или паладиев бисбензонитрилхлорид, в присъствие на фосфорен лиганд, като трифенилфосфин, в количество около 0.1 до около 5 моларни еквивалента на мол от използвания субстрат. Съединението с формула XIV се превръща в съединение с формула V

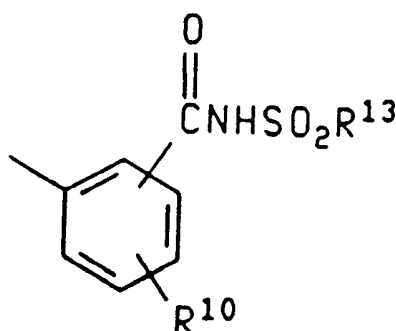
при взаимодействието му със съединение със защитена естерна група, притежаващо формула



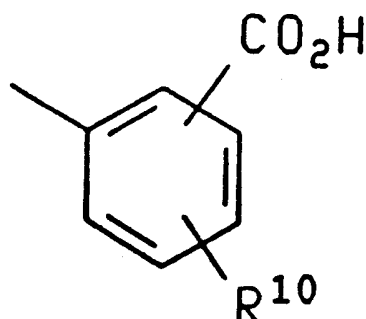
където R_{10} е в съответствие с дефинираното във формула I, R_{14} е C_1-C_6 алкил, фенил или бензил и Z е йод, бром или CF_3SO_2 . Реакцията на присъединяване протича в присъствие на паладиев катализатор, като паладиев тетракистрифенилфосфин или паладиев бистрифенилфосфинхлорид.

Кетонните естери с формула XV първо се редуцират до съответстващите им хидроксилни съединения с формула XVI (формулата не е показана) и след това се хидролизират до съответните киселини с формула I. Редукцията протича с натриев борохидрид в съответствие с описаното по отношение на редукцията на кетоните с формула II. Хидролизата до киселина може да се извърши с воден разтвор на основа, като хидроксид на алкален метал, например натриев хидроксид, в незадължително присъствие на съразтворител, като метанол или етанол, при температура в интервала от около стайна температура до температурата на дестилация или на кипене на използвания разтворител.

Съединенията с формула I, където R^1 е



където R^{10} и R^{13} са според дефинираното по-горе по отношение на формула I, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединения с формула I, където R^1 е



със сулфонамид с формула $\text{R}^{13}\text{SO}_2\text{NH}_2$ в присъствие на свояващо съединение, като 1,3-дициклохексилкарбодиимид или 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид и в присъствие на органична основа като пиридин, диметиламиноиридин, триетил-амин, диизопропилетиламино- или diazобикакло[5,4,0]дец-7-ен. Реакцията се провежда в среда на разтворител, като тетрахидрофуран, диетилов етер, толуен и хлорбензен, при температура в интервала от стайна температура до около температурата на кипене на използвания в реакцията разтворител.

Съединенията с формула I, където R_4 е тетразолил, могат да бъдат получени от съответните им естерни съединения с формула I, където R^4 е карбоксил $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилестерна група ($-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкил}$). Естерното съединение реагира първо с t-бутилдиметилсилил-хлорид в присъствието на органична основа, като триетиламин, пиридин или, за предпочитане имидазол, в присъствие на полярен непротонен разтворител, за предпочитане диметилформамид, за да се защити хидроксилната група, което е позната практика. Защитеното естерно съединение реагира с амоняк и $\text{три}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкилалуминий}$ в среда на ксилол, за да бъде заместена карбоксилната естерна група с цианова. Циановата група се подлага на взаимодействие с триметилстанилазид в среда на толуен при 110°C . Превръщането в тетразолил и

отстраняването на защитната силилова група се постига чрез взаимодействие с тетрабутиламониев флуорид в среда на тетраhydroфуран до получаването на съединение с формула I, където R^4 е тетразолил.

Солиите на съединения с формула I, съдържащи карбоксилна група, могат да бъдат получени по общоприетия начин чрез взаимодействие с основа, като хидроксид на алкален метал, например натриев хидроксид, или с хидроксид на алкалоземен метал, например магнезиев хидроксид. Естерите на съединения с формула I, съдържащи карбоксилна група, могат да бъдат получени по общоприетия начин чрез взаимодействие на киселинната група с C_1-C_6 алкохол, като етанол, фенил(C_1-C_6) алкохол, C_3-C_7 циклоалканол, фенол или фенол, заместен с един до три флуорни или хлорни атома, с C_1-C_6 алкилни или с C_1-C_6 алкокси групи.

Съединенията от изобретението могат да бъдат прилагани върху хора за лечение на заболявания, причинени от LTB_4 , като се използват различни начини, включващи орално, парентерално и локално прилагане или чрез използване на супозитории и клизми. При оралното им прилагане дозите от около 0.5 до 1000 mg дневно, най-добре около 5-500 mg дневно, могат да бъдат приемани еднократно като единична доза или разделени на до три частични дози. Дозировките за интравенозно прилагане са около 0.1-500 mg дневно, най-добре около 1.0-100 mg дневно. Интравенозното прилагане може да включва и непрекъснато вливане. Различните дозировки, както е известно на работещите в тази област, зависят естествено от възрастта, теллото и състоянието на лекувания пациент и от избрания специфичен начин на прилагане.

Съединенията от изобретението могат да бъдат прилагани и самостоятелно, но основно се прилагат в смес с фармацевтични носители, избрани във връзка с предпочетения начин на прилагане и

установената фармацевтична практика. Например, те могат да бъдат прилагани орално под формата на таблетки, съдържащи съставки като нишесте или лактоза, или под формата на капсули - самостоятелно или смесени с добавки, или под формата на сиропи или суспензии, съдържащи ароматизиращи или оцветяващи вещества. Те могат да бъдат инжектирани парентерално, например интрамускулно, интравенозно или подкожно. При парентерално прилагане най-подходящо е използването им под формата на водни разтвори, които могат да съдържат и други разтворими вещества, например сол или глюкоза в количества достатъчни, за да се получи изотоничен разтвор.

Активността на съединенията от изобретението по отношение на левкотриен B_4 може да бъде определена чрез сравняване на способността на съединенията от изобретението да си съперничат с белязани с радиоизотопни елементи специфични левкотриен B_4 рецепторни участъци от мембрани от далак на морско свинче. Мембраните от далак на морско свинче са подготвени както е описано от Cheng et al. (J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 232:80, 1985). Анализът на свързването с 3H -LTB $_4$ се провежда в обем 150 μ l, съдържащ 50 mM Tris pH 7.3, 10mM MgCl $_2$, 9% метанол, 0.7 nM 3H -LTB $_4$ (NEN, около 200 Ci/mmol) и 0.33 mg/ml мембрани от далак на морско свинче. За да се определи неспецифичното свързване, прибавя се небелязан LTB $_4$ в концентрация 5 μ M. Експерименталните съединения се добавят в различни концентрации, за да се определи техният ефект върху връзката с 3H -LTB $_4$. Реакционните съединения се инкубират при 4°C в продължение на 30 минути. Свързаният с мембраните 3H -LTB $_4$ се отделя чрез филтруване през филтри от стъклени влакна и количеството му се определя чрез броене на импулсите. Стойността IC $_{50}$ за дадено експериментално съединение представлява концентрацията, при която се инхибира 50% от специфичното свързване с 3H -LTB $_4$.

Пример 1A. 2,4'-Дихидрокси-3-хлоропропиофенон

Към разбърквана смес от резорцинол (200 g, 1.82 mol) и 3-хлоропропионова киселина (200 g, 1.84 mol) се добавя на една порция трифлуорометансулфонова киселина (1 kg). Разтворът се загрява бавно в продължение на 45 минути до 80°C, след което се охлажда за 15 минути до стайна температура и се излива в хлороформ (4.0 l). Органичната част се отлива бавно във вода (4.0 l) и получените два слоя се разделят. Водният слой се екстрахира с хлороформ (2 x 2.0 l). Органичните слоеве се смесват, измиват се със солна луга, изсушават се над натриев сулфат и се филтруват. При концентрирането им под вакуум се получава оранжево полутвърдо вещество (244.1 g), което се използва в суров вид в следващата степен.

^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 12.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.37-6.46 (2H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$).

B. 7-Хидроксибензопиран-4-он

Към охладен (5°C) разтвор на 2N натриев хидроксид (10.0 l) се добавя на една порция съединението от степен A (244.1 g). Разтворът се затопля до стайна температура в продължение на 2 часа, като се използва топла водна баня, след което се охлажда отново до 5°C и с 6 M сярна киселина (1.2 l) се настройва pH на 2. Сместа се екстрахира с 3 x 3.0 l етилацетат, промива се със солна луга (1 x 2.0 l), изсушава се над натриев сулфат и се филтрува. При концентрирането му под вакуум се получава жълтеникаво-кафяво твърдо вещество. След диспергиране в хексан и филтруване се получават 173.7 g (58% добив) от титулното съединение. Температура на топене: 136 - 137°C.

C. 7-[(трифлуорометилсулфонил)окси]-бензопиран-4-он

Към разбъркван разтвор на съединението от степен B (173.7

g, 1.05 mol) в метиленхлорид (3.0 l) при -78°C се добавя триетиламин (320 g, 3.16 mol) и диметиламинопиридин (2.5 g). След пълното разтваряне на компонентите на капки, в продължение на 20 минути се добавя трифлуорометансулфонов анхидрид (327 g, 1.16 mol). Реакционната смес се разбърква 30 минути при -78°C , след което се затопля до стайна температура в продължение на 2 часа, излива се в наситен разтвор на амониев хлорид (2.5 l) и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира с 2 x 2.0 l метиленхлорид. Смесени, органичните фракции се промиват с вода (1 x 1.0 l), изсушават се върху магнезиев сулфат и се филтруват. При концентриране под вакуум се получава червено маслообразно вещество. Хроматографира се върху силикагел (1 kg) и се елуира с (8:1) хексан:етилацетат. След отстраняване на разтворителя се получават 211.1 g (69% добив) от титулното съединение. Температура на топене: $43 - 44^{\circ}\text{C}$.

D. 7-[(трифлуорометилсулфонил)окси]-3-фенилметил-бензопиран-4-он

Към разбърквания разтвор на съединението от степен C (27 g, 91.2 mmol) в 183 ml метанол се добавя бензалдехид (11.1 ml, 109 mmol), последван от пирролидин (9.1 ml, 109 mmol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура, охлажда се до 0°C и се филтрува. Получената твърда фаза се промива еднократно с 50 ml ледено студен метанол и се изсушава под вакуум. Получават се 35.2 g (75% добив) от титулния продукт. Температура на топене: $133 - 135^{\circ}\text{C}$.

^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.11 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, bs), 7.40-7.51 (2H, m), 7.24-7.38 (3H, m), 6.97 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.40 (1H, bs).

E. 7-[(трифлуорометилсулфонил)окси]-3-фенилметил-бензопиран-4-он

В клатачна колба тип Parr към разтвор на съединението от

степен D (26.6 g, 69.2 mmol) в 250 ml етилацетат се добавя катализатор (1.3 g) - 10% паладий върху въглен. Сместа се хидрогенира при 2.8 kg/cm², докато завърши поглъщането на водород - след около 3 часа. Сместа се филтрува през целит (търговско наименование на инфузорна пръст) за отделяне на паладиевия катализатор и се хроматографира върху силикагел (хексан-етер). Получават се 25.1 g (94% добив) от титулното съединение. Температура на топене: 56 - 58°C.

¹H - ЯМР (300 MHz, CDCl₃): 8.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 -7.35 (5H, m), 6.981-6.96 (2H, m), 4.42 (1H, dd, J=11.6, 4.4 Hz), 4.22 (1H, dd, J=11.6, 8.7Hz), 3.26 (1H, dd, J=14.0, 4.4 Hz), 2.0-3.05 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J=14.0, 8.7Hz).

F. 7-(Триметилстанил)3-фенилметил-бензопиран-4-он

Към разбъркван разтвор на съединението от степен E (9.20 g, 25.0 mmol) в 200 ml диоксан се добавя литиев хлорид (3.20, 75.0 mmol), Pd(Ph₃)₄ (1.15 g, 1.0 mmol), 3 кристалчета бутиран хидрокситолуен и хексаметилдитин (9.0 g, 27.5 mmol). Сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 1.5 часа, охлажда се до стайна температура и се излива в 150 ml наситен воден разтвор на амониев хлорид. Получената смес се екстрахира с 3 x 150 ml диетилетер и смесените органични фракции се измиват със солна луга, изсушават се върху натриев сулфат и се филтруват. При изпаряването им във вакуум се получава жълт полутвърд остатък, който се хроматографира върху силикагел (5:1 хексан:етер). Получават се 8.90 g (89% добив) от титулното съединение. Температура на топене: 84 - 86 °C.

¹H - ЯМР (300 MHz, CDCl₃): 7.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.18 -7.37 (5H, m), 7.14 (1H, d, J=8.7Hz), 7.11 (1H, s), 4.38 (1H, dd, J=11.6, 4.5Hz), 4.17 (1H, dd, J=11.6, 8.4Hz), 3.28 (1H, dd, J=14.0, 4.4Hz), 2.84-2.95 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J=14Hz, J=11.0Hz), 0.31 (9H, s).

G. 7-(3-Карбометоксифенил)-3-фенилметил-бензопиран-4-он

Към разбъркван разтвор на съединението от степен F (7.0 g, 17.5 mmol) в диметилформамид (35 ml) се добавя $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (490 mg, 0.7 mmol), 3 кристалчета бутилиран хидрокситолуен и метилйодобензоат (5.0 g, 19.1 mmol). Сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 1.5 часа, охлажда се до стайна температура и се прибавя към 150 ml наситен воден разтвор на амониев хлорид. Получената смес се екстрахира с 3 x 150 ml диетиетер и смесените екстракти се измиват с 2 x 100 ml вода и със солна луга. Разтворът се изсушава върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум до получаването на жълто маслообразно вещество, което се хроматографира върху силикагел (елуиране с 4:1 хексан : етер). Получават се 6.51 g от титулното съединение под формата на вискозно масло.

^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.29 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22-7.36 (7H, m), 4.41 (1H, dd, $J=11.6, 4.5\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=11.6, 8.5\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=14.0, 4.4\text{Hz}$), 2.91-2.99 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J=14.0, 11.1\text{Hz}$).

H. 7-(3-Карбометоксифенил)-4-хидрокси-3-фенилметил-бензопиран

Към разбъркван разтвор на съединението от степен G (6.50 g, 17.5 mmol) в 35 ml метанол при стайна температура се добавя на една порция натриев борохидрид (940 mg, 26.0 mmol). Получената тъмна смес се разбърква два часа при стайна температура, след което се прибавя към наситен воден разтвор на амониев хлорид (75 ml) и се екстрахира с 3 x 75 ml диетиетер. Смесените екстракти се измиват със солна луга, филтруват се и се концентрират под вакуум до получаването на жълтеникаво масло. Хроматографирането върху силикагел при елуиране с 4:1 хексан:етер води до получаването първо

на 3.26 g от цис-пръстенния изомер на титулното съединение и след това - на 1.98 g транс изомера на титулното съединение под формата на вискозни масла при общ добив 81%.

Цис пръстенен изомер: ^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.26 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 8.02 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.76 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.14-7.25 (6H, m), 4.58 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J=9.1, 2.5\text{Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J=9.1, 5.4\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 2.78 (1H), 2.77 (1H, dd, $J=13.7, 6.2\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=13.7, 9.1\text{Hz}$), 2.20-2.29 (1H, m), 1.83 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

Транс-пръстенен изомер: ^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.23 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, dt, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, t, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.20-7.36 (6H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 4.56 (1H, dt, $J=4.7, 3.8\text{Hz}$), 4.12-4.19 (2H, m), 3.92 (3H, s), 2.90 (1H, dd, $J=13.6, 8.4\text{Hz}$), 2.70 (1H, dd, $J=13.6, 7.2\text{Hz}$), 2.36-2.39 (1H, m), 1.75 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

J. N- α -t-Бутоксикарбонил-L-триптофан-7[(3-карбометокси-фенил)-3-фенилметил]-хроман-4-ил-естер

Към разбъркван разтвор на съединението от степен H (2.50 g, 6.7 mmol) в 70 ml CH_2Cl_2 се добавя диметиламино-пиридин (897 mg, 7.34 mmol, 1.1 екв.), DCC (1.51 g, 7.34 mmol, 1.1 екв.) и N-t-бутоксикарбонил-L-триптофан (2.4 g, 8.01 mmol, 1.2 екв.). Сместа се разбърква в продължение на 12 часа при стайна температура, филтрува се и се промива с 1M HCl и със солна луга. Органичният слой се изсушава над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира под вакуум. При хроматографиране (силикагел; 3:1 циклохексан:етер) се получават 860 mg от по-слабо полярния диастереомер ($R_f=0.3$) и 700 mg от по-полярния подвижен диастереомер ($R_f=0.2$).

По-слабо полярен диастереомер: (3S,4R): ^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.29 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.77-7.83 (2H, m), 7.52 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.02-7.33 (5H, m), 6.64 (1H, s), 5.65 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

4.58-4.62 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.73-3.85 (2H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 2.09-2.15 (1H, brd s), 1.39 (9H, s). ПО-силно полярен диастереомер (3R, 4S): ^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, brd s), 7.74 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.09-7.38 (1H, m), 6.95 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.55-4.60 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.73-3.76 (2H, m), 3.22-3.35 (2H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 1.90-1.96 (1H, m), 1.39 (9H, s).

К. 3S,4R-7-(3-карбоксифенил)-4-хидрокси-3-фенилметил-2-Н-1-бензопиран

Към разбъркван разтвор на по-слабо полярния 4R,3S триптофанов естер от степен J (840 mg, 1.08 mmol) в 10 ml метанол се добавят 10 ml 2M разтвор на NaOH. Сместа се загрева в продължение на 8 часа на обратен хладник, охлажда се и се подкислява до pH 4 с 1M HCl. Получената мътна емулсия се екстрахира с 3 x 20 ml етилацетат. Смесените органични фракции се промиват с вода и със солна луга и се изсушават над MgSO_4 .

При следващото филтруване и отстраняване на разтворителя под вакуум се получава жълта пiana, която се хроматографира (силикагел; етилацетат:хексан:оцетна киселина). Получават се 210 mg вещество.

^1H - ЯМР (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.87 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=9.1$, 2.5Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.1$, 5.4Hz), 2.72 (1H, dd, $J=13.7$, 6.2Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.7$, 9.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m). $[\alpha]_D = +11.1$ при $c=1.0$ в метанол. Температура на топене: 210 - 212°C.

При осаждането на по-полярния 3R,4S триптофанов естер (700 mg) по описания по-горе начин се получава 3R,4S енантиомер: ^1H - ЯМР (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8$,

1.7Hz), 7.87 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=9.1, 2.5\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=9.1, 5.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=13.7, 6.2\text{Hz}$), 2.51 (1H, dd, $J=13.7, 9.1\text{Hz}$), 2.04-2.20 (3H, m). $[\alpha]_D = -11.0$ при $c=1.01$ в метанол. Температура на топене: 209 - 211°C.

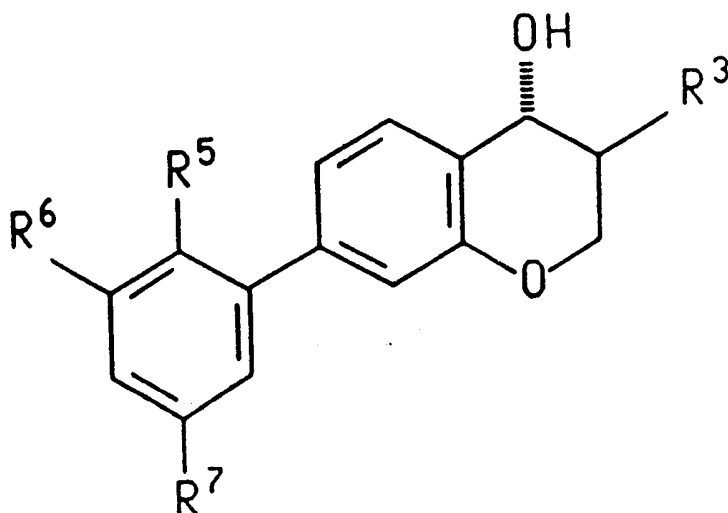
L. Транс 3-фенилметил-4-хидрокси-7-(3-карбоксифенил)-
2-Н-1-бензопиран

Осапунването, както при степен *K*, на пръстенния изомер от степен *H* води до получаването на съответната киселина. ^1H - ЯМР (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.87 (1H, dt, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=9.1, 2.5\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=9.1, 5.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=13.7, 6.2\text{Hz}$), 2.51 (1H, dd, $J=13.7, 9.1\text{Hz}$), 2.04-2.20 (3H, m). Температура на топене: 210 - 212°C.

Пример 2

Съединенията, посочени в следващата Таблица 1, са получени чрез осапунване в съответствие с Пример 1J. Температурите на топене са в градуси по Целзий.

Таблица 1



R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Съединение
4-фенилбензил	CO ₂ H	H	Cl	¹ H-ЯМР(300 MHz, DMSO _{d6}): 7.61-7.67 (4H, m), 7.29-7.46 (6H, m), 6.93 (1H, brd d, J=7.9Hz), 6.80 (1H, br.s.), 4.38 (1H, d, J=4.9Hz), 4.16 (1H, brd.d, J=11.0Hz), 4.02 (1H, dd, J=11.0, 5.6Hz), 2.96 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.26 (1H, m).
бензил	CO ₂ H	H	OCH ₃	(цис) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.96 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.38 (5H, m), 7.16 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 6.75-6.83 (3H, m), 4.51 (1H, d, J=2.9Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 3.84 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=13.6, 8.2Hz), 2.70 (1H, dd, J=13.6, 7.2Hz), 2.27-2.39 (1H, m).
бензил	CO ₂ H	H	OCH ₃	(транс) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.17-7.31 (6H, m), 6.85 (2H, dt, J=14.3, 2.8Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=4.1Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 2.6Hz), 3.94 (1H, dd, J=11.2, 4.8Hz), 3.86 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J=13.8, 6.2Hz), 2.52 (1H, dd, J=13.2, 9.4Hz), 2.22-2.30 (1H, m).
бензил	CO ₂ H	H	Cl	(цис) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.38 (7H, m), 7.09 (1H, d, J=89.1Hz), 6.72-6.84 (2H, m), 4.47 (1H, d, J=2.8Hz), 4.02-4.12 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=13.6, 8.1Hz), 2.62 (1H, dd, J=13.6, 7.4Hz), 2.22-2.38 (1H, m).

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Съединение
бензил	CO ₂ H	H	Cl	(транс) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.14-7.42 (8H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 4.48 (1H, d, J=4.2Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.7, 2.6Hz), 3.92 (1H, dd, J=11.7, 4.4Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.7, 6.1Hz), 2.50 (1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2.14-2.26 (1H, m).
бензил	CO ₂ H	H	H	(цис) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.88 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.49 (1H, t, J=7.7Hz), 7.11-7.39 (8H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 4.49 (1H, d, J=3.0Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=13.6, 8.0Hz), 2.63 (1H, dd, J=13.6, 7.4Hz), 2.28-2.38 (1H, m).
бензил	CO ₂ H	H	H	(транс) ¹ H-ЯМР(300MHz, CDCl ₃): 7.88 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.10-7.41 (8H, m), 6.83-6.90 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.2Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.2, 2.9Hz), 3.88 (1H, dd, J=11.2, 4.5Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.7, 5.8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2.14-2.25 (1H, m), MP 82-84°C.
4-фенилбензил	CO ₂ H	H	F	¹ H-ЯМР(300 MHz, DMSO d ₆): 7.8 (1H, dd), 7.01-7.67 (3H, m), 7.29-7.46 (6H m), 6.93 (HH, brd, d), 6.80 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.16 (1H, brd d), 4.01 (1H, dd), 2.96 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.22 (1H, m).
4-фенилбензил	CO ₂ H	H	CF ₃	(транс) ¹ H-ЯМР(300 MHz, CDCl ₃): 7.94(1H, d, J=8.7Hz), 7.18-7.65 (12H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 4.53 (1H, d, J=4.2Hz), 4.21 (H, d, J=11.2Hz), 4.02(1H, dd, J=11 Hz, 2.5Hz), 2.78 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.30 (1H, m)

Пример 3

Чрез осапунване на съответния естер съгласно Пример 1J се получава 7-(4-хидрокси-3-карбоксифенил)-4-хидрокси-3-фенилметил-2H-1-бензопиран с температура на топене 158 - 160°C (цис) и 173 - 175°C (транс).

Пример 4

A. 7-[(5-флуоро-(2-(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенил)-3-фенилметил)-1-бензопиран-4-он]

Към разбъркван разтвор на 2-(4-флуорофенил)-4,4-диметил-2-оксазолин (1,0 екв. в тетраhydroфуран, 0.5M концентрация) при -78°C и под азот се добавя n-бутиллитий в хексан (1.1 екв. 2.5M разтвор). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при -78°C, след което се добавя $ZnCl_2$ (1M разтвор в етер, 1.1 екв.). Сместа се загрява до 10°C в продължение на 1 час до получаването на 2-(4-флуорофенил-2-хлороцинк)-4,4-диетил-2-оксазолин (не се изолира). Към този разтвор се добавя 7-[(трифлуорометил)сулфонил)окси]-3-фенилметил-1-бензопиран-4-он (1.0 екв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.02 екв.). Сместа се загрява на обратен хладник (68°C) в продължение на 3 часа, охлажда се до стайна температура и се излива в разтвор на NH_4Cl . Разтворът се екстрахира трикратно с диетилетер и събраните органични фракции се изсушават над $MgSO_4$. При последващото филтруване, отстраняване на разтворителя под вакуум и колонно хроматографиране (силикагел; 2:1 хексан:етер) се получава титулното съединение под формата на жълто твърдо вещество, 65% добив, температура на топене: 110 - 112°C. 1H - ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (1H, s), 7.78 (1H, dd), 7.41-7.52 (3H, m), 7.31 (2H, d), 7.06-7.18 (3H, m), 7.02 (1H, s), 5.40 (2H, s), 3.86 (2H, s), 1.31 (6H, s).

B. (3S*, 4R*) 7-[5-флуоро-(2-4,4-диметил-2-оксазолинил)фенил]-4-хидрокси-3-фенилметил-2H-1-бензопиран

Към разбъркван разтвор на съединението от степен A в

тетрахидрофуран (0.1M) при 0°C се добавя на капки за окло 10 минути LiAlH_4 (1M в етер, 2.2 екв.). Сместа се затопля до стайна температура и се разбърква в продължение на 12 часа, след което се охлажда до 0°C, гаси се със сол на Rochelles и се филтрува през инфузорна пръст. Водният разтвор се екстрахира двукратно с етилацетат и смесените органични фракции се измиват със солна луга и се изсушават над MgSO_4 . След филтруване и отстраняване на разтворителя под вакуум се получава жълто маслообразно вещество, което при хроматографиране върху силикагел (етилацетат:хексан) дава с 60% добив бяло твърдо вещество. Температура на топене: 65 - 70 °C (с разлагане). Анализ - изчислено за $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{F}$: C, 75.15; H, 6.07; N, 3.25. Получено: C, 74.75, H, 6.02, N, 3.09. ^1H - ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (1H, dd), 7.02-7.37 (8H, m), 6.96 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 4.51 (1H, d), 4.23 (1H, dd), 4.39 (1H, dd), 3.87 (2 H, dd), 2.74 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.18-2.28 (1H, m), 1.31 (6H, d).

C. (3S*,4R*)7-(2-карбокси-5-флуорофенил)-4-хидрокси-3-фенилметил-2H-1-бензопиран

Съединението от степен B се разтваря в метилйодид (0.5M) при стайна температура и при разбъркване в продължение на 24 часа. Метилйодидът се отстранява под вакуум, а маслообразният остатък се разтваря в CH_2Cl_2 , след което разтворителят се отстранява под вакуум. Повтаря се операцията, за да се отстранят следите от метилйодид. Сухият остатък се разтваря в метанол (0.5M) и се добавя 2M NaOH (0.5M). Сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 5 часа, охлажда се до стайна температура и се подкислява до pH 2 с 1M HCl. Екстрахира се двукратно с етилацетат, измива се със солна луга и се изсушава над безводен MgSO_4 . След филтруване и отстраняване на разтворителя под вакуум, последвано от хроматографиране (силикагел; 10:1 метиленхлорид:метанол), се получава желаната киселина, 93% добив. ^1H - ЯМР (300 MHz,

CD_3COCD_3): 7.80 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.18 (7H, m), 7.13 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 4.52 (1H, d), 4.23 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 2.89 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.19-2.30 (1H, m).

D1. (3S,4R)-7-(2-карбокси-5-флуорофенил)-4-хидрокси-
3-фенилметил-2H-1-бензопиран

Съединението от степен C се разтваря в диетилов етер (0.1M) и се загрява на обратен хладник. Към разтвора се добавя на капки за десет минути S(-)метилбензиламин (1екв.) в диетил-етер (0.1M). Сместа се охлажда до стайна температура и се разбърква в продължение на 48 часа. Утаената сол се филтрува, след което се разбърква отново двукратно в диетилетер (0.1M) при загряване на обратен хладник в продължение на 24 часа, последвано от филтруване. Солта (Температура на топене: 170 - 173 °C) се разтваря в метиленхлорид и се измива трикратно с 1M HCl и еднократно със солна луга, изсушава се над MgSO_4 и се филтрува. След отстраняване на разтворителя под вакуум и прекристализация на остатъка (1:1 хексан:етер) се получават фини бели кристали, които при анализ с високоефективна течна хроматография показват повече от 99.8% енантиомерен излишък. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 23.8$, ($c = 0.6$ в CHCl_3). Температура на топене: 119 - 121°C. Анализ - изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}$: C, 73.01; H, 5.06. Получено: C, 72.88; H, 4.76.

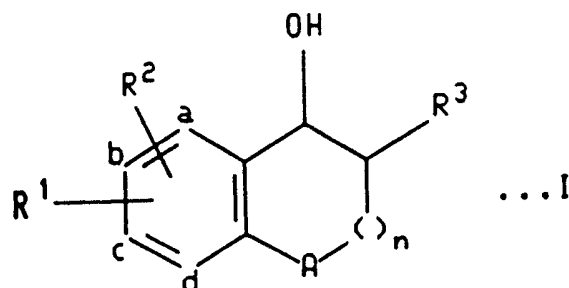
D2. (3R,4S)-7-(2-карбокси-5-флуорофенил)-4-хидрокси-
3-фенилметил-2H-1-бензопиран

Филтратът от смесените суспензии на солта от степен D1 се промиват трикратно с 1M HCl, еднократно със солна луга и се изсушават над MgSO_4 . При следващото филтруване и отстраняване на разтворителя се получава жълт сух остатък. По метода, описан в степен D1, като се използва R (+) метилбензиламин, се получава желаното съединение. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 23.4$, ($c = 0.6$ в CHCl_3). Температура на топене: 118 - 120°C. Анализ - изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}$: C, 73.01; H, 5.06. Получено: C, 73.03; H, 4.84.

21.05.94

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула

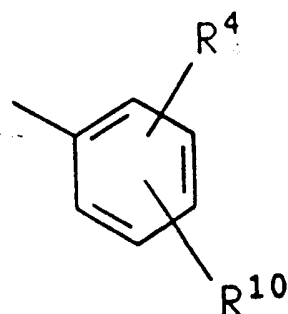


където

A е O, CH₂, S, NH или N(C₁-C₆ алкил);

n е 0, 1 или 2;

R¹ е заместител на позиция b или c с формула:



R², R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляват водород или всеки поотделно представлява един или всеки два от следните радикали: флуорен, хлорен, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₄ перфлуоралкил, C₁-C₄ перфлуоралкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсулфинил, C₁-C₆ алкилсулфонил;

R³ е -(CH₂)_qCHR¹¹R¹², -(CH₂)_qR¹², -(CH₂)_pCHR¹¹R¹², -(CH₂)_pR¹²,
където p е 0, 1 или 2, а q е 0, 1, 2 или 3;

R⁴ е карбоксилна или тетразолилна група или R¹³SO₂NHCO;

R¹¹ е водород, C₁-C₆ алкил, или заместен R⁸, където R⁸ е според дефинираното по-горе;

R¹² и R¹³ са водород или всеки от тях е C₁-C₆ алкил, C₃-C₈ циклоалкил; или фенил, тиенил, пиридил, фурил, нафтил, квинолил, изоквинолин, пиримидинил или пиразинил, като всеки от тях

незадължително може да е заместен с фенил, с R^9 или с R^9 -заместен фенил, където R^9 е според дефинираното по-горе;

и солите и естерите на тези съединения с формула 1, които съдържат карбоксилна група, като естерите съдържат естерни групи, избрани от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил, фенил(C_1-C_6) алкил, C_3-C_7 циклоалкил, както и фенил и бензил, заместени с флуор, хлор, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което n е 1.

3. Съединение съгласно претенция 1 или 2, в което A е кислород.

4. Съединение съгласно претенция 1, 2 или 3, в което n е R^3 е бензил, 4-флуоробензил, 4-фенилбензил, 4-(4-флуоро-фенил)бензил, фенетил или фенокси.

5. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, в което R^2 е водород или монофлуор.

6. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 5, в което R^1 е на позиция c и представлява 2-карбоксифенил, 2-карбокси-5-хлорофенил, 2-карбокси-4-хлорофенил, 2-карбокси-3-флуорофенил, 2-карбокси-5-флуорофенил, 2-карбокси-5-трифлуоро-метилфенил, 2-карбокси-4-флуорофенил, 2-карбокси-6-флуоро-фенил, 2-тетразолил-5-флуорофенил, 3-карбоксифенил.

7. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 6, в което R^3 и съседната му хидроксилна група са транс.

8. Съединение съгласно претенция 7, в което R^1 е 2-карбокси-5-флуорофенил, R^2 е водород, а R^3 е бензил.

9. Съединение съгласно претенция 8, в което абсолютната стереохимия на позицията, към която е присъединен R^3 е S , а на позицията, към която е присъединена хидроксилната група, е R .

10. Съединение съгласно претенция 8, в което абсолютната стереохимия на позицията, към която е присъединен R^3 е R , а на

21.06.94

- 3 -

позицията, към която е присъединена хидроксилната група, е S.

11. Съединение съгласно претенция 7, в което R^1 е 2-карбокси-5-флуорофенил или 2-карбокси-4-хлорофенил, R^2 е водород, а R^3 е 4-фенилбензил.

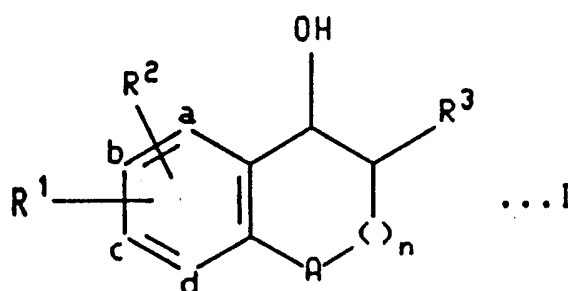
12. Съединение съгласно претенция 2, в което A е CH_2 , R^3 е 4-фенилфенокси, а R^1 2-карбокси-5-флуорофенил.

13. Фармацевтичен състав за лечение на причинени от LTB_4 заболявания, характеризиращ се с това, че се състои от съединение с формула I, дефинирана във всяка една от претенции от 1 до 12.

14. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 12, което се използва като фармацевтично.

15. Метод за потискане на рецепторното свързване на левкотриен B_4 , характеризиращ се с това, че се състои в лечение на субект, нуждаещ се от такова потискане, със съединение с формула I съгласно претенция 1.

16. Метод за получаване на съединение с формула

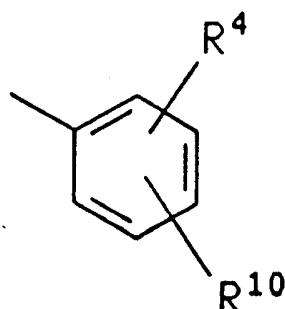


където

A е O, CH_2 , S, NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

n е 0, 1 или 2;

R^1 е заместител на позиция b или c с формула:



R^2 , R^8 , R^9 и R^{10} представляват водород или всеки поотделно представлява един или всеки два от следните радикали: флуорен, хлорен, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_4 перфлуоралкил, C_1-C_4 перфлуоралкокси, C_1-C_6 алкилтио, C_1-C_6 алкилсулфинил, C_1-C_6 алкилсулфонил;

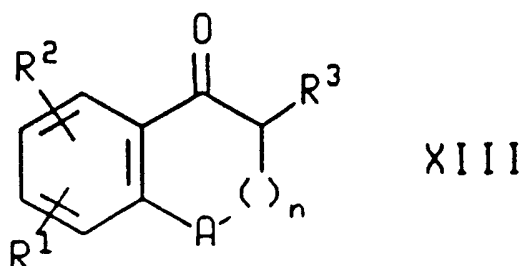
R^3 е $-(CH_2)_q CHR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_q R^{12}$, $-(CH_2)_p CHR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_p R^{12}$, където p е 0, 1 или 2, а q е 0, 1, 2 или 3;

R^4 е карбоксилна или тетразолилна група или $R^{13}SO_2NHCO$;

R^{11} е водород, C_1-C_6 алкил, или заместен R^8 , където R^8 е според дефинираното по-горе;

R^{12} и R^{13} са водород или всеки от тях е C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил; или фенил, тиенил, пиридил, фурил, нафтил, квинолил, изоквинолин, пиримидинил или пиразинил, като всеки от тях незадължително може да е заместен с фенил, с R^9 или с R^9 -заместен фенил, където R^9 е според дефинираното по-горе;

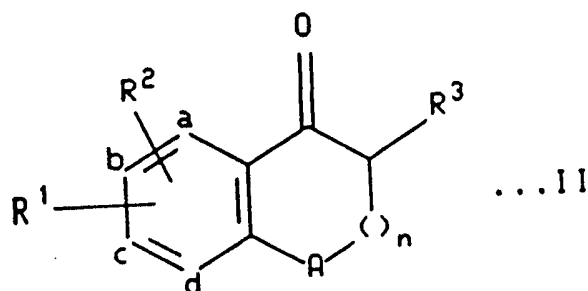
и солите и естерите на тези съединения с формула 1, които съдържат карбоксилна група, като естерите съдържат естерни групи, избрани от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил, фенил(C_1-C_6) алкил, C_3-C_7 циклоалкил, както и фенил и бензил, заместени с флуор, хлор, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, характеризиращ се с това, че се състои в редуциране на съединение с формула



21.06.94

- 5 -

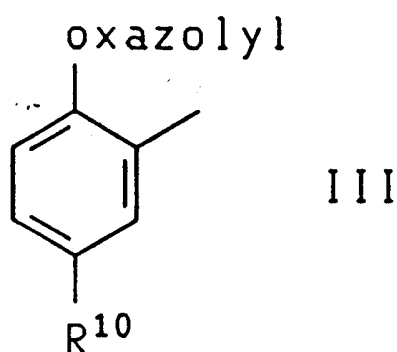
17. Метод за получаване на съединение с формула



където

A е O, CH₂, S, NH или N(C₁-C₆ алкил);

n е 0, 1 или 2;

R¹ е заместител на позиция b или c с формула:

R², R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляват водород или всеки поотделно представлява един или всеки два от следните радикали: флуорен, хлорен, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₄ перфлуоралкил, C₁-C₄ перфлуоралкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсулфинил, C₁-C₆ алкилсулфонил;

R³ е -(CH₂)_qCHR¹¹R¹², -(CH₂)_qR¹², -(CH₂)_pCHR¹¹R¹², -(CH₂)_pR¹²,
където p е 0, 1 или 2, а q е 0, 1, 2 или 3;

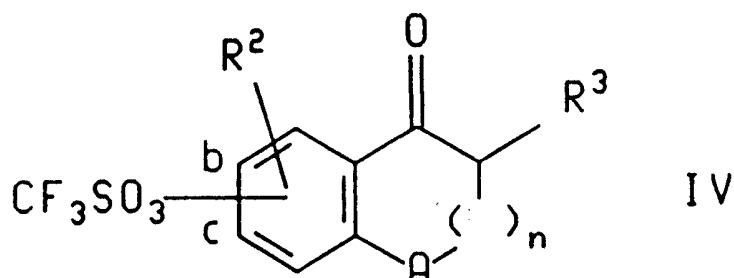
R⁴ е карбоксилна или тетразолилна група или R¹³SO₂NHCO;

R¹¹ е водород, C₁-C₆ алкил, или заместен R⁸, където R⁸ е според дефинираното по-горе;

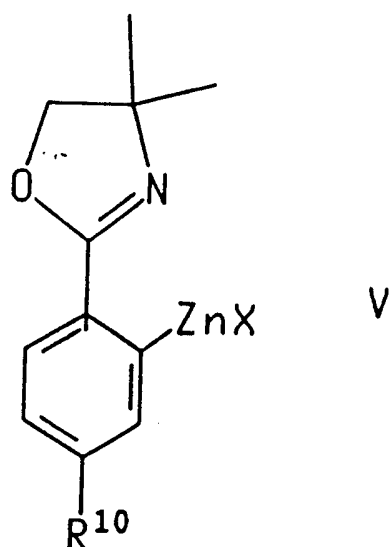
R¹² и R¹³ са водород или всеки от тях е C₁-C₆ алкил, C₃-C₉ циклоалкил; или фенил, тиенил, пиридил, фурил, нафтил, квинолил, изоквинолин, пиримидинил или пиразинил, като всеки от тях

незадължително може да е заместен с фенил, с R^9 или с R^9 -заместен фенил, където R^9 е според дефинираното по-горе;

и солите и естерите на тези съединения с формула 1, които съдържат карбоксилна група, като естерите съдържат естерни групи, избрани от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил, фенил(C_1-C_6) алкил, C_3-C_7 циклоалкил, както и фенил и бензил, заместени с флуор, хлор, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на съединение с формула



където R^2 , R^3 , A и n са в съответствие с дефинираното по-горе и CF_3SO_3 групата е на позиция в или с, със съединение с формула

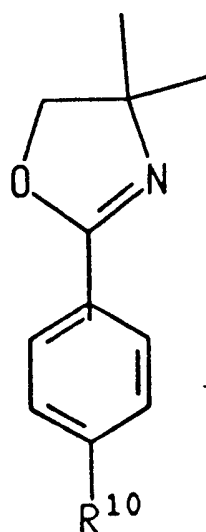


където X е хлорна, бромна или йодна група а R^{10} е според дефинираното по-горе, получен in situ чрез взаимодействие на

21.06.94

- 7 -

съединение с формула



VI

с n-бутиллитий и след това с ZnX_2 , където X е съгласно дефинираното по-горе.