



УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК(11) **106611**(13) **C2**

**C07D 307/88** (2006.01)  
**C07D 405/08** (2006.01)  
**C07D 407/08** (2006.01)  
**C07D 413/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**C07D 295/135** (2006.01)  
**C07D 295/155** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/529** (2006.01)  
**A61P 7/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

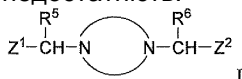
(21) Номер заявки: **а 2011 14416**  
(22) Дата подання заявки: **29.04.2010**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2014**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/175,847**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **06.05.2009**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.02.2012, Бюл.№ 4**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2014, Бюл.№ 18**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/US2010/032872, 29.04.2010**

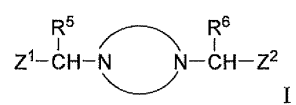
(72) Винахідник(и):  
**Пастернак Александер (US),**  
**Шахріпур Аураш (US),**  
**Тан Хайфин (US),**  
**Тумелсан Найдос Х. (US),**  
**Ян Ліху (US),**  
**Чжу Юйпін (US),**  
**Уолш Шон П. (US)**  
(73) Власник(и):  
**МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП.,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, United States of America (US)  
(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
GB 949 088 A, 12.02.1964  
EP 0 175 376 A2, 26.03.1986  
US 4 579 863 A, 01.04.1986

**UA 106611 C2****(54) ІНГІБІТОРИ ЗОВНІШНЬОГО МЕДУЛЯРНОГО КАЛІЄВОГО КАНАЛУ НИРОК****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук структурної формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, які інгібують зовнішній медулярний калієвий канал нирок (ROMK) (Кіг 1.1).

Сполуки формули I можуть застосовуватися як діуретичні і натрійуретичні лікарські засоби і, отже, можуть застосовуватися для терапії і профілактики розладів, які є результатом надмірного вмісту солі і утримання води, включаючи серцево-судинні захворювання, такі як гіпертензія і хронічна і гостра серцева недостатність.



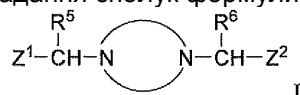


# Передумови створення винаходу

Зовнішній медулярний калієвий канал нирок (Renal Outer Medullary Potassium-ROMK) (Kir1.1) (див., наприклад, Ho K. et al., Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel, *Nature*, 1993, 362(6415): p. 31-8.1, 2; Shuck M.E. et al., Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-K potassium channel, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269(39): p. 24261-70) є представником сімейства внутрішніх випрямлячів калієвих каналів, експресованих в двох областях нирки: товстій висхідній петлі Хенле (thick ascending loop of Henle-TALH) і кортикальному збиральному каналці (cortical collecting duct-CCD) (див. Hebert S.C. et al., Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, *Physiol Rev.*, 2005, 85(1): p. 319-713). ROMK бере участь в рециркуляції калію через люмінальну мембрану, яка має вирішальне значення для функціонування  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  співтранспортера, стадії, що визначає швидкість повторного поглинання солі в даній частині нефрону. ROMK в CCD забезпечує шлях калієвого секрету, який тісно пов'язаний з поглинанням натрію через амілорид-чутливий натрієвий канал (див. Reinalter S.C. et al., Pharmacotyping of hypokalemic salt-losing tubular disorders, *Acta. Physiol Scand*, 2004, 181(4): p. 513-21; Wang W., Renal potassium channels: recent developments, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(5): p. 549-55). Було передбачено, що селективні інгібітори ROMK-каналу (також звані в даному описі інгібіторами ROMK або ROMK-інгібіторами) є новими діуретичними засобами для лікування гіпертензії і інших станів, при яких було б більш корисним лікування діуретичним засобом з потенційно зниженою чутливістю (тобто гіпо- або гіперкалемії, перших виявів цукрового діабету, дисліпідемії) відносно використовуваних на даний час клінічних лікарських засобів (див. Lifton R.P., Gharavi A.G. and Geller D.S., Molecular mechanisms of human hypertension, *Cell*, 2001, 104(4): p. 545-56). Генетика людини (див. Ji W. et al., Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation, *Nat. Genet.*, 2008, 40(5): p. 592-9; Tobin M.D. et al., Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population, *Hypertension*, 2008, 51(6): p. 1658-64) і генетична абляція ROMK у гризунів (див. Lorenz J.N. et al., Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(40): p. 37871-80; Lu M. et al., Absence of small conductance  $\text{K}^+$ -channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(40): p. 37881-7) підтримують ці припущення. Як відомо, перші невеликі молекули селективних інгібіторів ROMK були описані в роботі, представленій Університетом Вандербілта (див. Lewis L.M. et al., High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel and Kir7.1, *Mol. Pharmacol.*, 2009, 76(5): p. 1094-1103).

## Суть винаходу

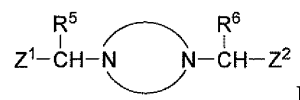
Предметом даного винаходу є надання сполук формули I



і їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки формули I є інгібіторами ROMK (Kir1.1) каналу, можуть виступати як діуретичні засоби і натрійуретики і являють собою цінні фармацевтично активні сполуки для терапевтичного лікування і профілактики захворювань, включаючи, але без обмеження, серцево-судинні захворювання, такі як гіпертензія і стани, які є результатом надмірного вмісту в організмі солі і затримки води. Отже, предметом даного винаходу є надання способів лікування, які включають введення терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки формули I пацієнту, потребуючому лікування діуретичним і/або натрійуретичним лікарським засобом. Додатковим предметом даного винаходу є надання застосування сполук формули I в поєднанні з іншими терапевтично ефективними лікарськими засобами, включаючи інші лікарські засоби, застосовні для лікування гіпертензії і станів, які є результатом надмірного вмісту в організмі солі і затримки води. Винахід також стосується способів одержання сполук формули I і фармацевтичних композицій, які включають сполуки формули I. Ці і інші предмети будуть зрозумілі з опису, представленого далі.

## Докладний опис винаходу

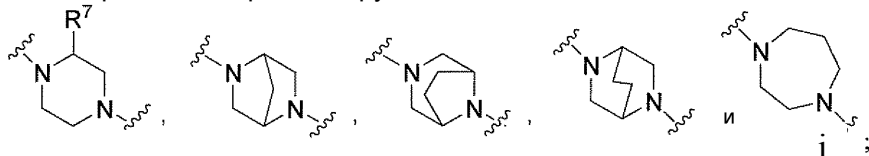
Даний винахід стосується сполук структурної формули I:



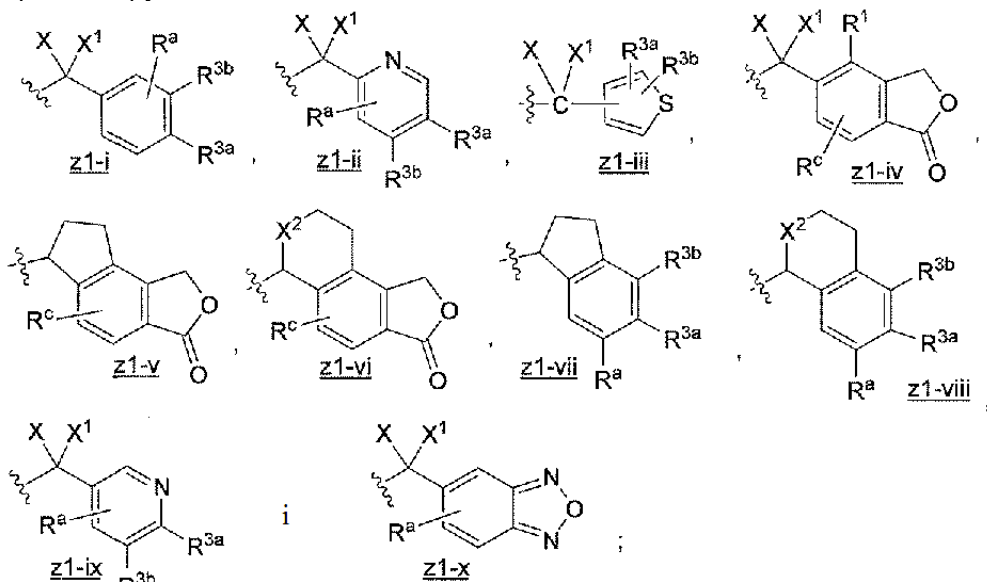
і їх фармацевтично прийнятних солей, де:



являє собою гетероцикл, вибраний з групи, що включає

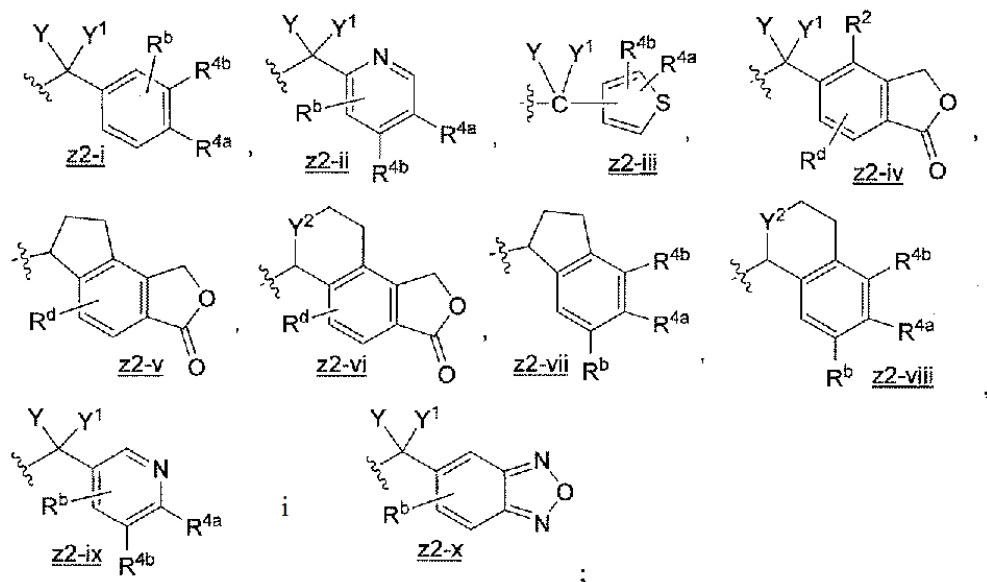


$Z^1$  вибраний з групи, що включає



5

$Z^2$  вибраний з групи, що включає



X вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо (=O), NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо (=O), NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

X<sup>1</sup> і Y<sup>1</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>;

X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup> кожний являє собою -O-;

за умови, що, коли X являє собою оксогрупу, тоді X<sup>1</sup> відсутній, і, коли Y являє собою оксогрупу, тоді Y<sup>1</sup> відсутній;

а також, за умови, що, коли X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup> одночасно відсутні, тоді щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксогрупу;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -галоген, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup> і C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F;

один з R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> вибраний з групи, що включає -CN і -NO<sub>2</sub>, а інший являє собою R<sup>e</sup>;

один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  вибраний з групи, що включає -CN і -NO<sub>2</sub>, а інший являє собою  $R^f$ ;  
 $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F і -CH<sub>2</sub>OH;

$R^7$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F і -CH<sub>2</sub>OH;

5  $R^a$  і  $R^b$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

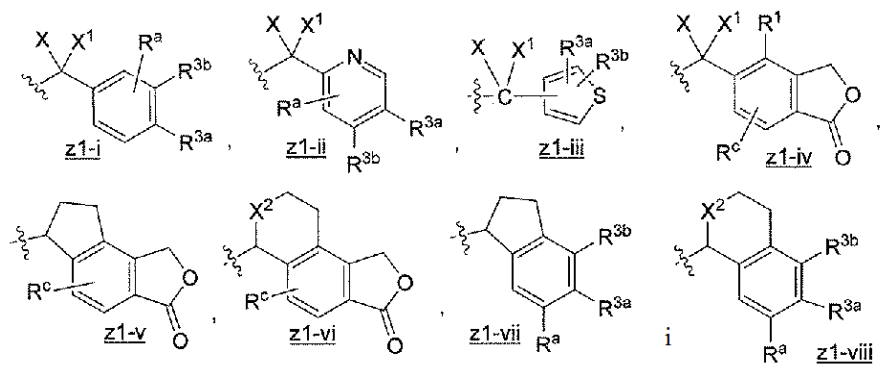
10  $R^c$  і  $R^d$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

15  $R^e$  і  $R^f$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

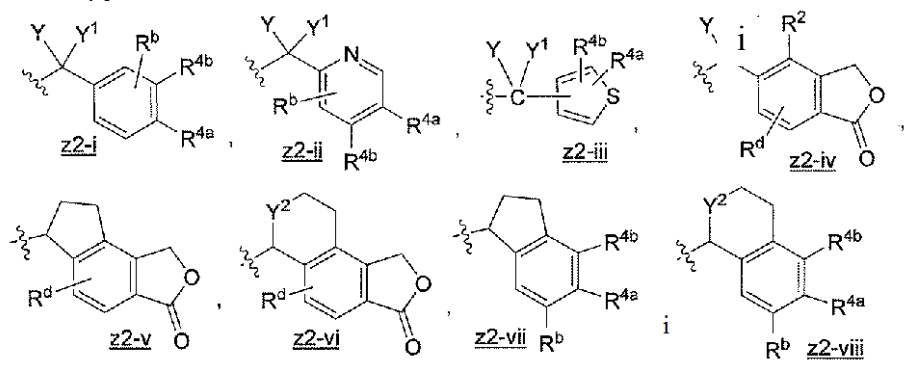
$n$  являє собою ціле число, вибране з 1, 2 і 3; і

$R^8$  незалежно вибраний в кожному випадку з групи, що включає -H, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл і -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F.

20 Одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, що називаються в даному описі сполуками формули Ia, і їх фармацевтично прийнятні солі, де  $Z^1$  вибраний з групи, що включає



$Z^2$  вибраний з групи, що включає



Х вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо (=O), NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо (=O), NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

$X^1$  і  $Y^1$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>;

$X^2$  і  $Y^2$  кожний являє собою -O-;

30 за умови, що, коли X являє собою оксо, тоді  $X^1$  відсутній, і, коли Y являє собою оксо, тоді  $Y^1$  відсутній; а також, за умови, що щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксо; і всі інші змінні в формулі Ia (наприклад,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  і т. д.) приймають значення, визначені в формулі I.

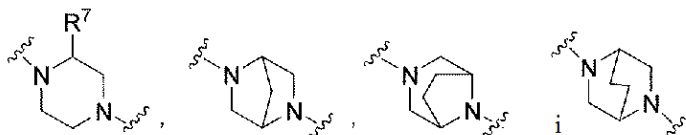
35 Коли  $X^2$  і  $Y^2$  відсутні, внаслідок чого щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксо, це означає, що в сполуці, яка не містить ні  $X^2$ -вмісний фрагмент (z1-vi, z1-viii), ні  $Y^2$ -вмісний фрагмент (z2-vi, z2-viii) і містить щонайменше один X-вмісний фрагмент (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x) або Y-вмісний фрагмент (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксо.

- Винахід включає також сполуки формули I або формули Ia, а також інших формул, варіантів здійснення, класів і підкласів, описаних в даному винаході, де присутній щонайменше один з X, Y, X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup>, і, коли не присутній ні X<sup>2</sup>, ні Y<sup>2</sup>, тоді щонайменше один з X і Y вибраний з -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілу, -F і оксо. Коли присутній щонайменше один з X, Y, X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup>, це означає, що сполука повинна містити щонайменше один X-вмісний фрагмент (z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x), Y-вмісний фрагмент (z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix, z2-x), X<sup>2</sup>-вмісний фрагмент (z1-vi, z1-viii) або Y<sup>2</sup>-вмісний фрагмент (z2-vi, z2-viii).

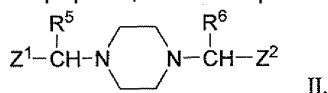
Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I або формули Ia, де



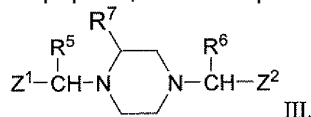
- 10 вибраний з групи, що включає



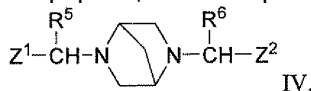
Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі II, і їх фармацевтично прийнятні солі:



- 15 Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі III, і їх фармацевтично прийнятні солі:

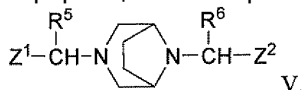


Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі IV, і їх фармацевтично прийнятні солі:

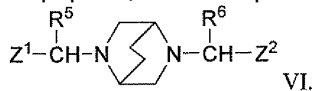


20

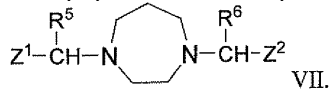
Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі V, і їх фармацевтично прийнятні солі:



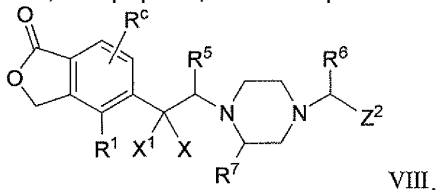
- 25 Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі VI, і їх фармацевтично прийнятні солі:



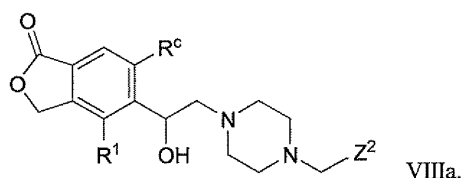
Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I або Ia, структура яких відповідає структурній формулі VII, і їх фармацевтично прийнятні солі:



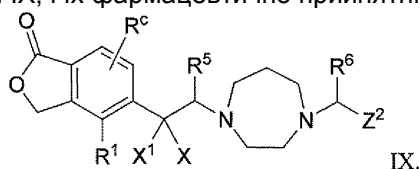
- 30 Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I, Ia або III, структура яких відповідає структурній формулі VIII, і їх фармацевтично прийнятні солі:



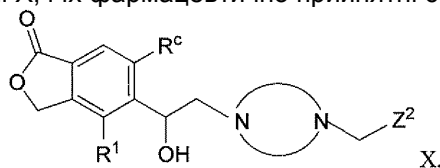
Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I, Ia, II або III, структура яких відповідає структурній формулі VIIIa, і їх фармацевтично прийнятні солі:



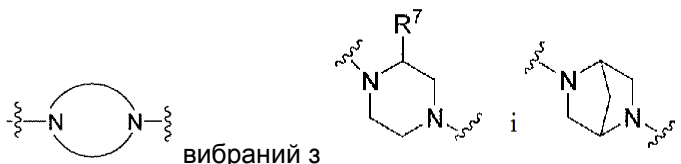
Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I, Ia або VII, структура яких відповідає структурній формулі IX, і їх фармацевтично прийнятні солі:



5 Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I, Ia, III або IV, структура яких відповідає структурній формулі X, і їх фармацевтично прийнятні солі:



де



- 10  $R^1$  вибраний з -H і -CH<sub>3</sub>;  
 $R^c$  вибраний з -H і -CH<sub>3</sub>; і  
 $Z^2$  вибраний з z2-ii, z2-iv, z2-v і z2-vi.

Варіант здійснення винаходу А являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII, де  $Z^1$  і  $Z^2$  вибрані з групи, що включає: (a) z1-i і z2-i; (b) z1-ii і z2-ii; (c) z1-iii і z2-iii; (d) z1-iv і z2-iv; (e) z1-vi і z2-vi; (f) z1-viii і z2-viii; (g) z1-ix і z2-ix; і (h) z1-x і z2-x.

15 Варіант здійснення винаходу В являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII, де  $Z^1$  і  $Z^2$  вибрані таким чином: (a) коли  $Z^1$  являє собою z1-i, тоді  $Z^2$  не є z2-i; (b) коли  $Z^1$  являє собою z1-ii, тоді  $Z^2$  не є z2-ii; (c) коли  $Z^1$  являє собою z1-iii, тоді  $Z^2$  не є z2-iii; (d) коли  $Z^1$  являє собою z1-iv, тоді  $Z^2$  не є z2-iv; (e) коли  $Z^1$  являє собою z1-v, тоді  $Z^2$  не є z2-v або z2-vii; (f) коли  $Z^1$  являє собою z1-vi, тоді  $Z^2$  не є z2-vi; (g) коли  $Z^1$  являє собою z1-vii, тоді  $Z^2$  не є z2-vii або z2-v; (h) коли  $Z^1$  являє собою z1-viii, тоді  $Z^2$  не є z2-viii; (i) коли  $Z^1$  являє собою z1-ix, тоді  $Z^2$  не є z2-ix; і (j) коли  $Z^1$  являє собою z1-x, тоді  $Z^2$  не є z2-x.

Варіант здійснення винаходу С являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення А або В, де  $Z^2$  являє собою z2-i. До варіанта здійснення винаходу С належать сполуки, де один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  являє собою -CN, а інший являє собою  $R^e$ . Підкласом даних сполук є сполуки, в яких  $R^{4a}$  являє собою -CN.

Варіант здійснення винаходу D являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення А або В, де  $Z^2$  являє собою z2-ii або z2-ix. До класу сполук варіанта здійснення D належать сполуки, в яких один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  являє собою -CN, а інший являє собою  $R^e$ . До підкласу цих сполук належать сполуки, в яких  $R^{4a}$  являє собою -CN.

30 Варіант здійснення винаходу Е являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення А або В, де  $Z^2$  являє собою z2-iii.

Варіант здійснення винаходу F являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення А або В, де  $Z^2$  являє собою z2-iv. До підкласу сполук варіанта здійснення F належать сполуки, в яких  $R^2$  вибраний з групи, що включає -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F, -H і -OCH<sub>3</sub>; і  $R^d$  вибраний з групи, що включає -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -H. До підкласу даних сполук належать сполуки, в яких Y являє собою -OH,  $Y^1$  являє собою -H,  $R^2$  являє собою -CH<sub>3</sub> і  $R^d$  являє собою -H.

Варіант здійснення винаходу G являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення А або В, де  $Z^2$  являє собою z2-v. До класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII, де  $Z^1$

вибраний з групи, що включає z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix і z1-x. Підкласом даного варіанта здійснення винаходу є сполуки, де X вибраний з -OH і -F, зокрема являє собою -OH.

Варіант здійснення винаходу H являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIa або IX або варіанта здійснення винаходу A або B, де Z<sup>2</sup> являє собою z2-vi. До класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII, де Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає z1-v, z1-vi, z1-vii і z1-viii. До іншого класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки, в яких Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix і z1-x, і X вибраний з -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілу, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>, зокрема являє собою -H, -OH або -F.

Варіант здійснення винаходу I являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIa або IX або варіанта здійснення винаходу A або B, де Z<sup>2</sup> являє собою z2-vii. До класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI і VII, де Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-vi, z1-viii, z1-ix і z1-x. До підкласу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки, в яких X вибраний з -OH і -F, зокрема являє собою -OH.

Варіант здійснення винаходу J являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIa або IX або варіанта здійснення винаходу A або B, де Z<sup>2</sup> являє собою z2-viii. До одного класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII, де Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає z1-v, z1-vi, z1-vii і z1-viii. До іншого класу сполук даного варіанта здійснення винаходу належать сполуки, в яких Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix і z1-x, і X вибраний з -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілу, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>, зокрема являє собою -H, -OH або -F.

Варіант здійснення винаходу K являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIa або IX або варіанта здійснення винаходу A або B, де Z<sup>2</sup> являє собою z2-x.

Варіант здійснення винаходу L являє собою сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I або J і їх класів і підкласів, де Z<sup>1</sup>, за винятком особливо обумовлених випадків, являє собою z1-iv. До класу сполук, які являють собою варіант здійснення винаходу L, належать сполуки, в яких R<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F, -H і -OCH<sub>3</sub>; і R<sup>c</sup> вибраний з групи, що включає -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -H. До підкласу даних сполук належать сполуки, в яких X являє собою -OH, X<sup>1</sup> являє собою -H, R<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>3</sub> і R<sup>c</sup> являє собою -H.

Ще одним варіантом здійснення винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIa, IX або X або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, де X і Y, коли будь-який з них або обидва присутні, незалежно вибрані з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, і, за умови, що, коли в сполуці не присутні z1-vi, z1-viii, z2-vi і z2-viii (тобто, коли одночасно відсутні X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup>), тоді щонайменше один з X і Y вибраний з -OH і -F. У даному класі сполук щонайменше один з X і Y являє собою -OH, а інший вибраний з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>. У підкласі даних сполук X і Y, коли присутній будь-який з них або присутні обидва, являють собою -OH.

Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII або IX або варіанта здійснення винаходу B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і класи і підкласи вказаних сполук, в яких присутній тільки один з z1-vi, z1-viii, z2-vi і z2-viii, тоді X, коли присутній, і Y, коли присутній, кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>; за умови, що, коли X являє собою оксо, тоді X<sup>1</sup> відсутній, і, коли Y являє собою оксо, тоді Y<sup>1</sup> відсутній. У підкласі даних сполук X, коли присутній, і Y, коли присутній, кожний незалежно вибраний з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>. Потрібно зазначити, що X або Y присутній в сполуках даного варіанта здійснення винаходу, коли один з z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix або z2-x присутній нарівні з одним з z1-vi, z1-viii, z2-vi або z2-viii. Потрібно також зазначити, що сполуки, в яких один з z1-v, z1-vii, z2-v або z2-vii присутній нарівні з одним з z1-vi, z1-viii, z2-vi або z2-viii, також включені в даний варіант здійснення винаходу.

Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII або IX або варіанта здійснення винаходу B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких, коли в сполуці присутній тільки один з z1-v, z1-vii, z2-v або z2-vii, тоді щонайменше один з X, коли присутній, або Y, коли присутній, незалежно вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксо; за умови, що, коли X являє собою оксогрупу, тоді X<sup>1</sup> відсутній, і, коли Y являє собою оксогрупу, тоді Y<sup>1</sup> відсутній. У класі сполук даного варіанта здійснення винаходу один з X, коли присутній, або Y, коли присутній, вибраний з -OH і -F, точніше являє собою -OH. Потрібно зазначити, що X або Y присутній в сполуках даного варіанта здійснення винаходу, коли один з z1-i, z1-ii, z1-iii, z1-iv, z1-ix, z1-x, z2-i, z2-ii, z2-iii, z2-iv, z2-ix або z2-x присутній нарівні з одним з z1-v, z1-vii, z2-v або z2-vii. Потрібно також зазначити, що сполуки, в яких один з z1-vi, z1-viii, z2-vi



або z2-viii присутній нарівні з одним з z1-v, z1-vii, z2-v або z2-vii, також включені в даний варіант здійснення винаходу.

5 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX або X або варіанта здійснення A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $X^1$  і  $Y^1$ , коли присутній будь-який з них або присутні обидва, кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>. У класі даних сполук  $X^1$  і  $Y^1$  обидва являють собою -H.

10 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX або X або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^1$  і  $R^2$ , коли присутній будь-який з них або присутні обидва, кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -C<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (f) циклопропіл, (g) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, і (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>алкіл-ОН. У підкласі даних сполук  $R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>. У іншому підкласі даних сполук щонайменше один з  $R^1$  і  $R^2$  являє собою -CH<sub>3</sub>, а інший вибраний з -H і -CH<sub>3</sub>. У ще одному підкласі даних сполук  $R^1$  і  $R^2$  обидва являють собою -OCH<sub>3</sub>.

15 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX або X або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^c$  і  $R^d$ , коли присутній будь-який з них або присутні обидва, кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>, точніше  $R^c$  і  $R^d$  обидва являють собою -H.

20 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких один з  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$ , коли присутній, являє собою -CN, а інший являє собою  $R^e$ . У одному класі даних сполук  $R^{3a}$  являє собою -CN і  $R^{3b}$  являє собою  $R^e$ , зокрема  $R^e$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>. У іншому класі даних сполук  $R^{3b}$  являє собою -CN і  $R^{3a}$  являє собою  $R^e$ , зокрема  $R^e$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>.

25 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^a$ , коли присутній, вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -F. У класі даних сполук  $R^a$  являє собою -H.

30 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX або X або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^b$ , коли присутній, вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -F. У даному класі сполук  $R^b$  являє собою -H або -CH<sub>3</sub>.

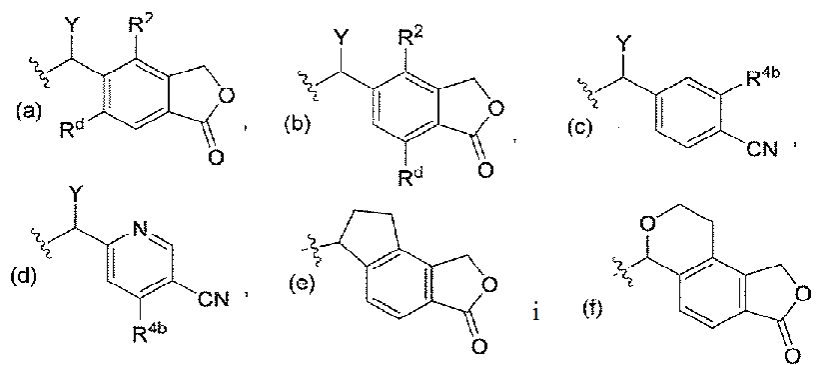
35 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, IX або X або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$ , коли присутній, являє собою -CN, а інший являє собою  $R^f$ . У одному класі даних сполук,  $R^{4a}$  являє собою -CN і  $R^{4b}$  являє собою  $R^f$ , зокрема  $R^f$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>. У іншому класі даних сполук  $R^{4b}$  являє собою -CN і  $R^{4a}$  являє собою  $R^f$ , зокрема  $R^f$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>.

40 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII або IX або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>. У класі сполук  $R^5$  і  $R^6$  обидва являють собою -H.

45 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, III або VIII або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^7$  являє собою -H.

50 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення винаходу A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких  $R^8$  незалежно вибраний в кожному випадку з групи, що включає -H, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл і -C<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, точніше  $R^8$  вибраний з -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> і циклопропілу.

55 Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI або VII і класи і підкласи даних сполук, де  $Z^2$  вибраний з групи, що включає z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v і z2-vi. До класу даних сполук належать сполуки, в яких  $Z^2$  вибраний з групи, що включає



зокрема  $Z^2$  вибраний з (a), (b), (c) і (d), точніше являє собою (a) або (d).

Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa або IX або варіанта здійснення A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K або L і їх класів і підкласів, в яких змінні (наприклад, X, Y,  $R^1$ - $R^8$ ,  $R^a$  і т. д.), коли присутні в кожній з формул або варіантах здійснення винаходу, визначаються таким чином:

X і Y кожний незалежно вибраний з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, за умови, що щонайменше один з X і Y вибраний з -OH і -F, зокрема, де щонайменше один з X і Y являє собою -OH, а інший вибраний з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, точніше, де X і Y обидва являють собою -OH;

$X^1$  і  $Y^1$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, зокрема  $X^1$  і  $Y^1$  обидва являють собою -H;

$R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -C<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, (f) циклопропіл, (g) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, і (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>алкіл-OH; зокрема, де  $R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>, точніше  $R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, більш точно щонайменше один з  $R^1$  і  $R^2$  являє собою -CH<sub>3</sub>, а інший вибраний з -H і -CH<sub>3</sub>, ще більш точно  $R^1$  і  $R^2$  обидва являють собою -CH<sub>3</sub>;

один з  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  являє собою -CN, а інший являє собою  $R^e$ , зокрема  $R^{3a}$  являє собою -CN і  $R^{3b}$  являє собою  $R^e$ ;

один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  являє собою -CN, а інший являє собою  $R^f$ , зокрема  $R^{4a}$  являє собою -CN і  $R^{4b}$  являє собою  $R^f$ ;

$R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, зокрема  $R^5$  і  $R^6$  обидва являють собою -H;

$R^7$  являє собою -H;

$R^a$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -F, зокрема  $R^a$  являє собою -H;

$R^b$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -F, зокрема  $R^b$  являє собою -H;

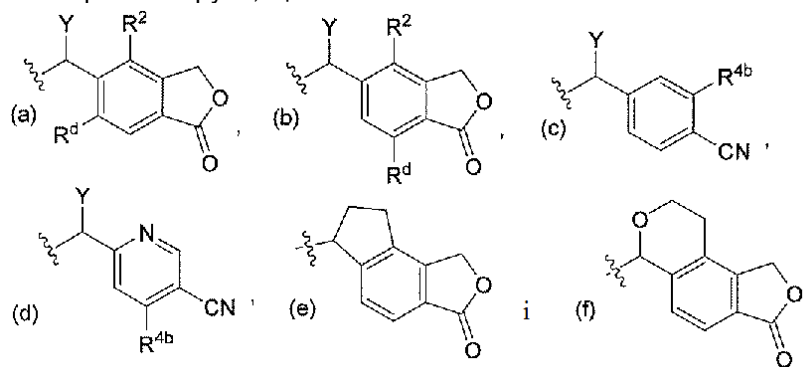
$R^c$  і  $R^d$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>, точніше, де  $R^c$  і  $R^d$  обидва являють собою -H;

$R^e$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>;

$R^f$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше являє собою -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>; і

$R^8$  незалежно вибраний в кожному випадку з групи, що включає -H, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл і -C<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3-F, зокрема  $R^8$  вибраний з -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> і циклопропілу.

Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули VIII, VIIIa або IX, де  $Z^2$  вибраний з групи, що включає z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v і z2-vi. До класу даних сполук належать сполуки, в яких  $Z^2$  вибраний з групи, що включає:

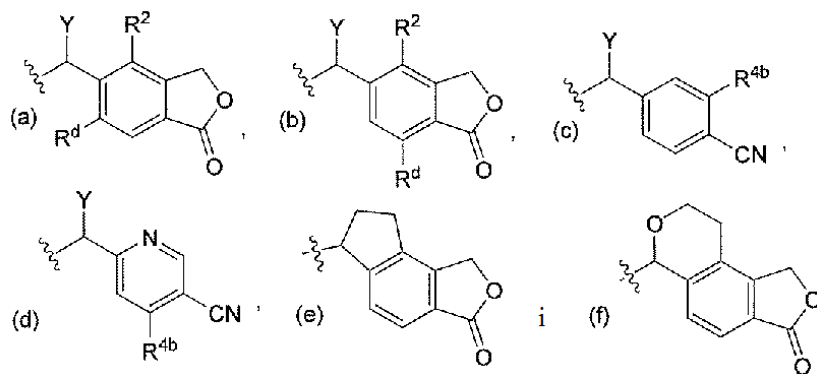


зокрема  $Z^2$  вибраний з (a), (b), (c) і (d), точніше являє собою (a) або (d).

Ще одним класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^1$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>, точніше являє собою -H або -CH<sub>3</sub>. Іншим класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^c$  вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>.

- 5 Ще одним класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, за умови, що Y являє собою -OH або -F, коли X не є -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілом, -F або оксогрупою; в одному підкласі даних сполук Y являє собою -OH, а в іншому підкласі Y являє собою -H, -F або -CH<sub>3</sub>. Ще одним класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^2$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>, точніше являє собою -H або -CH<sub>3</sub>, ще більш точно являє собою -CH<sub>3</sub>. Ще одним класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^d$  вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, точніше  $R^d$  являє собою -H. Ще одним класом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^{4b}$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, більш точно вибраний з -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>.

- 10 Ще одним підкласом сполук формули VIII, VIIIa або IX є сполуки, в яких  $R^1$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>, точніше являє собою -H або -CH<sub>3</sub>;  $R^c$  вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>;  $Z^2$  вибраний з групи, що включає



- зокрема  $Z^2$  вибраний з (a), (b), (c) або (d), точніше являє собою (a) або (d); Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, за умови, що Y являє собою -OH або -F, коли X не є -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілом, -F або оксогрупою;  $R^2$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропіл, -F і -OCH<sub>3</sub>, точніше являє собою -H або -CH<sub>3</sub>, ще більш точно являє собою -CH<sub>3</sub>;  $R^d$  вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, точніше  $R^d$  являє собою -H; і  $R^{4b}$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, точніше вибраний з -H, CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>.

- Мається на увазі, що термін "алкіл", коли використовується в даному описі, якщо не указано іншого значення, означає насичені аліфатичні вуглеводневі групи з прямим і розгалуженим ланцюгом, що містять вказану кількість атомів вуглецю. У даному описі для позначення алкільних груп використовуються традиційно застосовувані аббревітури. Наприклад, термін "C<sub>1-6</sub>алкіл" (або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл") означає алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, включаючи всі ізомери, що містять вказану кількість атомів вуглецю, і включає всі гексильні і пентильні ізомери, а також н-, ізо-, втор- і трет-бутил (бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил; Bu=бутил), н- і ізопропіл (Pr=пропіл), етил (Et) і метил (Me).

- "Циклоалкіл" являє собою циклізоване алкільне кільце, що містить вказану кількість атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Циклоалкільне кільце може бути заміщеним на будь-якому доступному атомі вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, яка включає атом вуглецю циклу, що служить як точка приєднання до іншої частини молекули.

- У деяких прикладах вказується кількість замісників, які можуть необов'язково бути присутніми на фрагменті, наприклад, але без обмеження, "від 1 до 3-F (фтору)". Наприклад, визначення "алкільна група, яка може бути необов'язково заміщеною 1-3-F", включає, але без обмеження, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CHF-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF-CHF<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)CH(CF<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> і -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CF<sub>3</sub>, як це необхідно для певного числа атомів вуглецю даної алкільної групи.

- Термін "галоген" або "гало" стосується -F (фтору), -Cl (хлору), -Br (броду) і -I (йоду). Переважними галогенами є -F і -Cl.

- 45 Якщо точно не показано або не описано інакше, змінні, показані в структурній формулі з "плаваючим" зв'язком, наприклад кожний із замісників  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  в структурній формулі I, можуть знаходитися на будь-якому доступному атомі вуглецю циклу, до якого кожний з них приєднаний.

Даний винахід включає всі стереоізомерні форми сполук формули I. Центри асиметрії, які присутні в сполуках формули I, можуть незалежно один від одного мати (R)-конфігурацію або (S)-конфігурацію. Коли зв'язки з хіральним атомом вуглецю показані у вигляді прямих ліній в структурних формулах даного винаходу, це означає, що формула включає (R)- і (S)-конфігурації хіального атома і, отже, обидва енантіомери і їх суміші. Аналогічно, коли назва сполуки наведена без хіального позначення хіального атома вуглецю, це означає, що дана назва включає (R)- і (S)-конфігурації хіального атома вуглецю і, отже, окремі енантіомери і їх суміші. Одержання конкретних стереоізомерів або їх сумішей може бути описане в прикладах, де були одержані такі стереоізомери або їх суміші, але це ніяким чином не обмежує включення всіх стереоізомерів і їх сумішей в обсяг даного винаходу.

Винахід включає все можливі енантіомери і діастереомери і суміші двох або декількох стереоізомерів, наприклад суміші енантіомерів і/або діастереомерів, у всіх співвідношеннях. Таким чином, енантіомери є предметом даного винаходу в їх енантіомерно чистій формі, у формі як ліво-, так і правообертальних антиподів, у формі рацематів і у формі сумішей двох енантіомерів у всіх співвідношеннях. У випадку цис/транс-ізомерії даний винахід включає як цис-форми, так і транс-форми, а також їх суміші у всіх співвідношеннях. Одержання окремих стереоізомерів може проводитися, якщо це необхідно, розділенням суміші традиційними методами, наприклад хроматографією або кристалізацією, застосуванням стереохімічно однорідних вихідних матеріалів для синтезу або стереоселективним синтезом. Необов'язково до розділення стереоізомерів може проводитися дериватизація. Розділення суміші стереоізомерів може проводитися на проміжній стадії синтезу сполуки формули I або після одержання кінцевого рацемічного продукту. Абсолютна стереохімія може бути визначена рентгенівською кристаліграфією кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які дериватизуються, якщо необхідно, з реагентом, що містить стереогенний центр відомої конфігурації. Коли сполуки згідно з винаходом здатні до таутомеризації, всі окремі таутомери, а також їх суміші, включені в обсяг даного винаходу. Даний винахід включають всі такі ізомери, а також солі, сольвати (включаючи гідрати) і сольватовані солі таких рацематів, енантіомерів, діастереомерів і таутомерів і їх сумішей.

Мається на увазі, що посилання на сполуки згідно з винаходом як сполуки конкретної формули або варіанта здійснення, наприклад формули I (яка включає сполуки формул II-X і всі варіанти їх здійснення), або будь-які інші загальні структурні формули або конкретну сполуку, описані або заявлені в даному винаході, включає конкретну сполуку або сполуки, які охоплюються формулою, або варіанти здійснення винаходу, включаючи їх солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі, сольвати таких сполук і їх сольватовані сольові форми, коли такі форми можуть існувати, за винятком особливо обумовлених випадків.

У сполуках формули I атоми можуть мати своє природне ізотопне співвідношення, або один або декілька атомів може бути штучно збагачені окремим ізотопом, що має той же атомний номер, але атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що переважно зустрічається в природі. Мається на увазі, що даний винахід включає всі придатні ізотопні варіації сполук формули I. Наприклад, різні ізотопні форми водню (H) включають протій ( $^1\text{H}$ ) і дейтерій ( $^2\text{H}$ ). Протій є переважаючим ізотопом водню в природі. Збагачення дейтерієм може приводити до деяких терапевтичних переваг, таких як підвищення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження необхідного дозування, або може приводити до одержання сполуки, застосовної як стандарт для ідентифікації біологічних зразків. Ізотопнозбагачені сполуки формули I можуть бути одержані без додаткового експерименту стандартними способами, добре відомими фахівцю даної галузі техніки, або способами, аналогічними описаним на схемах і прикладах, представлених в даному описі, з використанням ізотопнозбагачених реагентів і/або проміжних продуктів.

Коли сполуки формули I містять одну або декілька кислотних або основних груп, винахід включає також відповідні фізіологічно або токсикологічно прийнятні солі, зокрема фармацевтично застосовні солі. Таким чином, сполуки формули I, які містять кислотні групи, можуть застосовуватися згідно з даним винаходом, наприклад у формі солей лужних, лужноземельних металів або амонієвих солей. Приклади таких солей включають, але без обмеження, натрієві солі, калієві солі, кальцієві солі, магнієві солі або солі амонію або органічних амінів, такі як, наприклад, етиламіні, етаноламіні, триетаноламіні або амініні кислоти. Сполуки формули I, які містять одну або декілька основних груп, наприклад групи, які можуть протонуватися, можуть застосовуватися згідно з винаходом у формі їх кислотно-адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами, таких як, наприклад, але без обмеження, соляна кислота, бромистий водень, фосфорна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, бензолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота,

нафталіндисульфонової кислоти, щавлева кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, саліцилова кислота, бензойна кислота, мурашина кислота, пропіонова кислота, півалева кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, янтарна кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, сульфамінова кислота, фенілпропіонова кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, ізонікотинаова кислота, лимонна кислота, адипінова кислота і т. п. Якщо сполуки формули I одночасно містять кислотну і основну групи в молекулі, винахід також включає, крім вказаних вище сольових форм, внутрішні солі або бетаїни (цвітер-іони). Солі можуть бути одержані із сполук формули I традиційними методами, які відомі фахівцю даної галузі техніки, наприклад, змішуванням з органічною або неорганічною кислотою або органічною або неорганічною основою в розчиннику або дисперсійному середовищі або аніонним обміном або катіонним обміном з інших солей. Даний винахід включає також всі солі сполук формули I, які, завдяки низькій фізіологічній сумісності, напряду не придатні для застосування в фармацевтичних засобах, але які можуть застосовуватися, наприклад, як проміжні продукти для хімічних реакцій або для одержання фізіологічно (тобто фармацевтично) прийнятних солей.

Далі, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в аморфній формі і/або одній або декількох кристалічних формах, і мається на увазі, що як такі всі аморфні і кристалічні форми і суміші сполук формули I включені в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або звичайними органічними розчинниками. Такі сольвати і гідрати, зокрема фармацевтично прийнятні сольвати і гідрати, сполук даного винаходу аналогічно включені в обсяг даного винаходу поряд з несольватованими і безводними формами.

Будь-яка фармацевтично прийнятна пролікарська модифікація сполуки згідно з даним винаходом, яка приводить при конверсії *in vivo* до одержання сполуки згідно з даним винаходом, також стосується даного винаходу. Наприклад, складні ефіри необов'язково можуть бути одержані етерифікацією доступної групи карбонової кислоти або одержанням складного ефіру по доступній гідроксильній групі в сполуці. Аналогічно можуть бути одержані функціонально нестійкі аміді. Складні фармацевтично прийнятні ефіри або аміді сполук згідно з винаходом можуть бути одержані для застосування їх як проліків, які можуть гідролізуватися з одержанням вихідної кислотної (або -COO- залежно від рН середовища або тканини, де відбувається конверсія) або гідроксильної форми *in vivo* і як такі включені в обсяг даного винаходу. Приклади фармацевтично прийнятних пролікарських модифікацій включають, але без обмеження, складний -C<sub>1-6</sub>алкільні ефіри і -C<sub>1-6</sub>алкільні заміщені складні фенілові ефіри.

Відповідно, за винятком особливо обумовлених випадків, сполуки загальних структурних формул, варіантів здійснення винаходу і конкретні сполуки, описані і заявлені в даному описі, включають солі, всі можливі стереоізомери і таутомери, фізичні форми (наприклад, аморфні і кристалічні форми), сольвати і гідрати і будь-які поєднання цих форм, а також їх солі, проліки і солі проліків, коли такі форми можливі.

Сполуки формули I згідно з винаходом є інгібіторами ROMK і, отже, можуть застосовуватися як діуретичні і/або натрійуретичні засоби. ROMK-інгібітори сприяють підвищенню сечовипускання і підвищенню об'єму сечі, а також попереджають або знижують повторну абсорбцію натрію в нирках, що приводить до підвищення екскреції натрію і води. Отже, сполуки можуть застосовуватися для лікування або профілактики розладів, при яких корисне підвищення екскреції води і натрію з організму. Відповідно, предметом даного винаходу є надання способу інгібування ROMK, який включає введення сполуки формули I в кількості, ефективній для інгібування ROMK, пацієнту, потребуючому такого введення. Інгібування ROMK сполуками формули I може аналізуватися, наприклад будь-яким зі способів аналізу активності, описаних нижче. Іншим предметом є надання способу викликання діурезу, натрійурезу або обох, який включає введення сполуки формули I в терапевтично ефективній кількості пацієнту, потребуючому такого введення.

Завдяки активності сполук згідно з даним винаходом як діуретичних і натрійуретичних засобів, даний винахід додатково надає застосування сполук формули I в способах лікування, профілактики або зниження ризику розвитку хворобливих станів, при яких корисне підвищення екскреції води і натрію, таких як, але без обмеження, один або декілька станів, вибраних з гіпертензії, серцевої недостатності (гострої і хронічної, також відомої як застійна серцева недостатність) і/або інших станів, які є результатом надмірної затримки в організмі солі і води. Крім того, винахід включає застосування сполук формули I в способах лікування, профілактики або зниження ризику розвитку одного або декількох розладів, таких як легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), серцево-судинне захворювання, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, діастолічна дисфункція, стабільна і нестабільна стенокардія, тромбоз, рестеноз, інфаркт

міокарда, інсульт, серцева недостатність, легенева гіпертонія, атеросклероз, цироз печінки, асцит, прееклампсія, набряк головного мозку, нефропатія, нефротичний синдром, гостра і хронічна ниркова недостатність, гіперкальціємія, хвороба Дента, хвороба Мен'єра, стани набрякості, а також інші стани, при яких діуретичний засіб був би терапевтично або профілактично корисний. Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися пацієнту, страждаючому одним або декількома станами, при яких діуретичний засіб був би терапевтично або профілактично корисний, або при ризику таких станів, які описані в даному винаході.

Звичайно, сполуки, які є ROMK-інгібіторами, можуть ідентифікуватися як сполуки, які при тестуванні виявляють значення  $IC_{50}$  5 мкМ або менше, переважно 1 мкМ або менше, більш переважно 0,25 мкМ або менше, в щонайменше одному з наступних аналізів: 1) біологічне випробування з визначенням відтоку  $^{86}Rb^{+}$ , 2) біологічне випробування з визначенням припливу талію, 3) електрофізіологічне біологічне випробування. Дані методи аналізу описані більш детально нижче.

Дозування сполуки, призначене для введення, залежить від окремого випадку і, як правило, визначається в кожному окремому випадку для досягнення оптимального ефекту. Таким чином, воно залежить від природи і тяжкості розладу, що підлягає лікуванню, а також від статі, віку, маси і індивідуальної чутливості людини або тварини, що підлягає лікуванню, від ефективності і тривалості дії використовуваних сполук, від того, чи є захворювання, яке піддається терапевтичному лікуванню, гострим або хронічним, або лікування є профілактичним, а також від того, чи вводяться крім сполук формули I інші активні сполуки. Розгляд цих факторів знаходиться в межах компетенції кваліфікованого практикуючого лікаря для визначення терапевтично ефективної або профілактично ефективної дози, необхідної для запобігання, протидії захворюванню або зупинення його розвитку. Очікується, що сполуки будуть вводитися постійно і щодня протягом періоду часу, придатного для лікування або профілактики захворювання, яким страждає пацієнт, в тому числі в процесі курсу терапевтичного прийому лікарського засобу тривалістю в декілька днів, місяців, років або протягом всього життя пацієнта.

Звичайно добова доза приблизно від 0,001 до 100 мг/кг, переважно від 0,001 до 30 мг/кг, зокрема від 0,001 до 10 мг/кг (в кожному випадку мг на кг маси тіла), придатна для введення дорослій людині масою приблизно 75 кг для досягнення бажаних результатів. Добова доза переважно вводиться в одній дозі або, зокрема при введенні більш значних кількостей, може розділятися на декілька, наприклад на дві, три або чотири, окремих дози і складати, наприклад, але без обмеження, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 50, 75, 100 мг і т. д. на добу. У деяких випадках, залежно від індивідуальної реакції, може бути потрібно підвищити або знизити вказану добову дозу. Крім того, сполука може вводитися в препарат негайного або модифікованого вивільнення, такого як відстрочене або контрольоване вивільнення.

Термін "пацієнт" включає тварин, переважно ссавців, і, зокрема, людей, які використовують дані активні речовини для запобігання або лікування захворювання. Введення лікарського засобу пацієнту включає введення лікарського засобу як самим пацієнтом, так і введення його пацієнту іншою особою. Пацієнт може потребувати лікування в же наявного захворювання або стану або може мати потребу в профілактичному застосуванні засобу для запобігання або зниження ризику розвитку вказаного захворювання або хворобливого стану або розвитку тривалих ускладнень захворювання або хворобливого стану.

Мається на увазі, що термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, якої домагається дослідник, ветеринар, лікуючий фахівець або клініцист. Мається на увазі, що термін "профілактично ефективна кількість" означає кількість фармацевтичного препарату, яка дозволить запобігти або зменшити ризик виникнення біологічної або медичної події, якій прагне запобігти в тканині, системі, тварині або людині дослідник, ветеринар, лікуючий фахівець або клініцист. Потрібно представляти, що конкретна добова дозована кількість, що вводиться, може одночасно бути і терапевтично ефективною кількістю, наприклад для лікування артеріальної гіпертензії, а також профілактично ефективною кількістю, наприклад для запобігання або зменшення ризику розвитку інфаркту міокарда або запобігання і зниження ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з гіпертонією.

У способах лікування згідно з даним винаходом ROMK-інгібітори можуть вводитися будь-яким придатним способом введення, наприклад перорально, парентерально або ректально, в дозованих одиничних композиціях, що містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і розріджувачі. Термін "парентеральний", коли використовується в даному описі, включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтрастернальні ін'єкції або

інфузії. Препарати для перорального введення є переважними і, зокрема, являють собою тверді дозовані одиниці для перорального введення, такі як пілюлі, таблетки або капсули.

Відповідно, даний винахід надає також фармацевтичні композиції, що включають сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичні композиції даного винаходу, що містять активний інгредієнт, для перорального введення можуть бути представлені в таких формах, як пілюлі, таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, дисперговані порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули або сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального введення, можуть бути одержані будь-яким способом, відомим в даній галузі техніки для одержання фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити одну або декілька добавок, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти, для одержання приємних на смак препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, придатними для одержання таблеток. Такими ексципієнтами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, маніт, фосфат кальцію або фосфат натрію; грануючі і дезинтегруючі добавки, наприклад кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі речовини, наприклад крохмаль, желатин або гуміарабік, і лубриканти, наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк.

Фармацевтичні композиції можуть також містити інші звичайні добавки, наприклад змочувальні агенти, стабілізатори, емульгатори, дисперсанти, консерванти, підсолоджувачі, барвники, смакові добавки, ароматизатори, загусники, розріджувачі, буферні речовини, розчинники, солюбілізатори, добавки для досягнення ефекту депо, солі для зміни осмотичного тиску, добавки для формування покриття або антиоксиданти.

Можуть застосовуватися дозовані форми негайного вивільнення і контрольованого у часі вивільнення для перорального введення, а також дозовані форми з ентеросолюбільним покриттям. Таблетки можуть бути без покриття або вони можуть бути покриті відомими способами для естетичних цілей, для маскуванню смаку або по інших причинах. Покриття також можуть застосовуватися для затримання дезінтеграції і абсорбції в шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечення підтримуваної дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може використовуватися матеріал, що забезпечує тимчасове затримання вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат.

Препарати для перорального введення також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активні інгредієнти змішані з водою або змішуваними з водою розчинниками, такими як пропіленгліколь, ПЕГ і етанол, або масляним середовищем, наприклад арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії містять активну речовину в суміші з наповнювачами, придатними для одержання водних суспензій. Масляні суспензії можуть бути одержані суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі і ароматизатори можуть додаватися для забезпечення прийнятної смаку препарату для перорального введення. Ці композиції можуть зберігатися за допомогою додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота. Сиропи і еліксири можуть бути одержані із застосуванням підсолоджувачів, наприклад гліцерину, пропіленгліколю, сорбіту або сахарози.

Даний винахід також включає спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Сфери даного винаходу також стосується фармацевтична композиція, одержана об'єднанням сполуки формули I з фармацевтично прийнятним носієм. Носій складається з одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Крім того, терапевтично ефективна кількість сполуки згідно з винаходом може застосовуватися для одержання лікарського засобу, застосовного для інгібування ROMK, для викликання діурезу і/або натрійурезу і/або для лікування, профілактики або зниження ризику будь-якого з хворобливих станів, описаних в даному винаході, в дозованих кількостях, визначених в даному винаході.

Кількість активної сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей в фармацевтичній композиції може складати, наприклад, але без обмеження, від 0,1 до 200 мг, переважно від 0,1 до 50 мг на дозу з розрахунку на масу вільної кислоти/вільної основи, але залежно від типу фармацевтичної композиції і ефективності активного інгредієнта вона також

може бути нижче або вище. Фармацевтичні композиції звичайно включають від 0,5 до 90 процентів по масі активної сполуки з розрахунку на масу вільної кислоти/вільної основи.

Сполуки формули I інгібують ROMK. Завдяки цій властивості, крім застосування як фармацевтично активних сполук в медицині і ветеринарії, вони також можуть застосовуватися як науковий інструмент або як допоміжний інструмент для біохімічних досліджень, в яких вивчається така дія на ROMK, а також для діагностичних цілей, наприклад при *in vitro* діагностиці зразків клітин або зразків тканини. Сполуки формули I можуть також застосовуватися як проміжні продукти для одержання інших фармацевтично активних сполук.

Одна або декілька додаткових фармацевтично активних речовин можуть вводитися в комбінації із сполукою формули I. Мається на увазі, що термін "додатковий активний агент (або агенти)" призначений для позначення фармацевтично активного агента (або агентів), відмінного від сполуки формули I. Як правило, будь-який придатний додатковий активний агент або агенти, в тому числі, але без обмеження, антигіпертензивні засоби, протиатеросклеротичні засоби, такі як ліпідмодифікуючі сполуки, протидіабетичні засоби і/або засоби від ожиріння, можуть застосовуватися в будь-якому поєднанні із сполукою формули I в одній дозованій композиції (фіксована комбінація дози композиції) або може(уть) вводитися пацієнту в одній або декількох окремих дозованих композиціях, що дозволяє одночасно або послідовно вводити активні речовини (спільно з введенням окремих активних речовин). Приклади додаткових активних сполук, які можуть бути використані, включають, але без обмеження, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (такі як, наприклад, алацеприл, беназеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, еналаприлат, фозиноприл, імідаприл, лізиноприл, мовелтиприл, периндоприл, квінаприл, раміприл, спіраприл, темокаприл або трандолаприл), антагоністи рецепторів ангіотензину II, відомі також як блокатори ангіотензинових рецепторів або ARB (наприклад, лозартан, тобто COZAAR®, валсартан, кандесартан, олмесартан, телмесартан і будь-який з цих лікарських засобів, використовуваний в комбінації з гідрохлортіазидом, таким як HYZAAR®), інгібітори нейтральної ендопептидази (наприклад, тіорфан і фосфорамідон), антагоністи альдостерону, інгібітори ренінів (наприклад, сечовинні похідні ди- і трипептидів (див. Патент США № 5116835), амінокислоти і їх похідні (Патенти США №№ 5095119 і 5104869), амінокислотні ланцюжки, зв'язані непептидними зв'язками (Патент США № 5114937), похідні ди- і трипептидів (Патент США № 5106835), пептидиламінодіоли (Патенти США №№ 5063208 і 4845079) і пептидил-бета-аміноациламінодіолкарбамати (Патент США № 5089471), а також множину пептидних аналогів, які описані в Патентах США №№ 5071837, 5064965, 5063207, 5036054, 5036053, 5034512 і 4894437, а також інгібітори реніну з невеликими молекулами (в тому числі діольні сульфаніламіді і сульфініли (Патент США № 5098924), похідні N-морфоліну (Патент США № 5055466), N-гетероциклічні спирти (Патент США № 4885292) і піролімідазолони (Патент США № 5075451), похідні пепстатину (Патент США № 4980283), фтор- і хлорпохідні статиновмісних пептидів (Патент США № 5066643), еналкеїн, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, аліскірен, (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-карбамоїл-2-метилпропіл)-5-аміно-4-гідрокси-2,7-діізопропіл-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)феніл]октанаїду геміфумарат) SPP600, SPP630 і SPP635), антагоністи рецепторів ендотеліну, судинорозширювальні засоби (наприклад, нітропрусид), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін, ніфедипін, верапаміл, дилтіазем, галопаміл, нілудипін, німодипіні, нікардипін), активатори калієвих каналів (наприклад, нікорандил, пінацидил, кромакалім, міноксидил, априкалім, лопразолам), діуретики (наприклад, гідрохлортіазид), симпатолітики, лікарські засоби, що являють собою бета-адренергічні блокатори (наприклад, пропранолол, атенолол, бісопролол, карведилол, метопролол, метопрололу тартрат), лікарські засоби, що являють собою альфа-адренергічні блокатори (наприклад, доксазоцин, празоцин або альфа-метилдопа), центральні альфа-адренергічні агоністи, периферичні вазодилататори (наприклад, гідралазин), гіполіпідемічні лікарські засоби (наприклад, інгібітори ГМГ-СоА-редуктази, такі як симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин і розувастатин, і інгібітори поглинання холестерину, такі як езетиміб); ніацин у формі препарату негайного вивільнення або контрольованого вивільнення і, зокрема, ніацин в комбінації з антагоністом DP, таким як ларопіпрант (TREDAPTIVE®), і/або з інгібітором ГМГ-СоА-редуктази; агоністи ніацинових рецепторів, такі як аципімокс і ацифран, а також як часткові агоністи ніацинових рецепторів; лікарські засоби, що викликають зміну метаболізму, включаючи активуючі інсулін засоби і споріднені сполуки для лікування цукрового діабету, такі як бігуаніди (наприклад, метформін), меглітиніди (наприклад, репаглінід, натеглінід), сульфонілсечовини (наприклад, хлорпропамід, глімепірид, гліпізид, глібенкламід, толазамід, толбутамід), тіазолідиндіони, які також називають глітазонами (наприклад, піоглітазон, розиглітазон), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, миглітол),

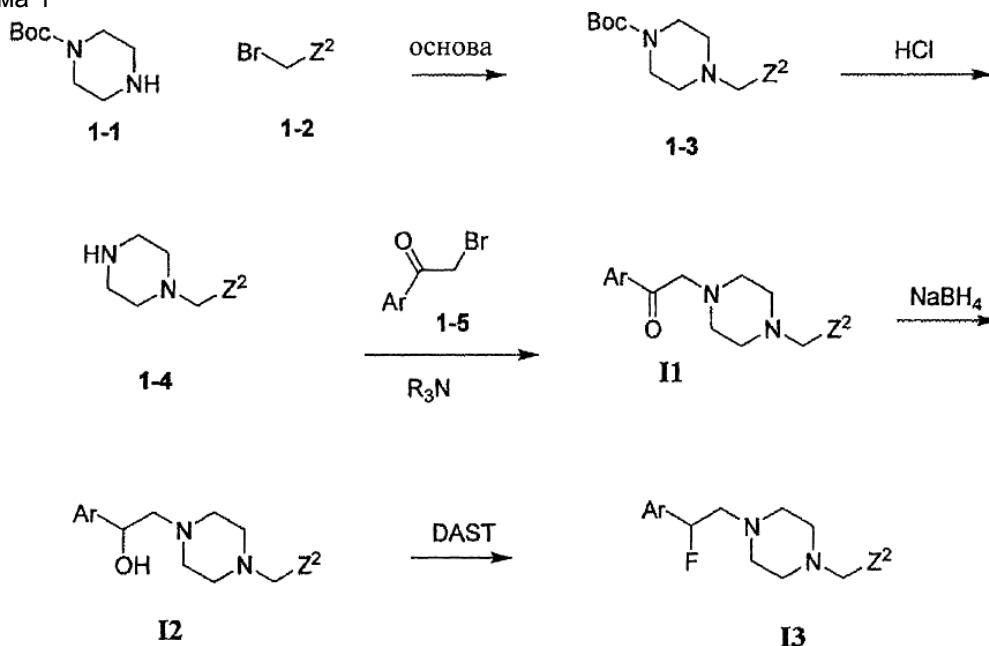


дипептидильні пептидазні інгібітори (наприклад, ситагліптин, саксагліптин), алкалоїди ріжків (наприклад, бромкриптин), комбіновані препарати, такі як JANUMET® (ситагліптин з метформіном), а також лікарські препарати для ін'єкції при цукровому діабеті, такі як ексенатид і прамлінтиду ацетат; або з іншими лікарськими засобами, корисними для профілактики або лікування вищезазначених захворювань, включаючи, але без обмеження, діазоксид.

Існує декілька способів одержання сполук згідно з даним винаходом, які описані в представлених далі схемах і прикладах. Вихідні матеріали і проміжні продукти закуплені або одержані з використанням відомих методик або інакше, як проілюстровано. Група Ar, показана на схемах нижче, може являти собою будь-яку із заміщених ароматичних або заміщених гетероциклічних груп, які містяться в Z<sup>1</sup> і Z<sup>2</sup>, як визначено раніше.

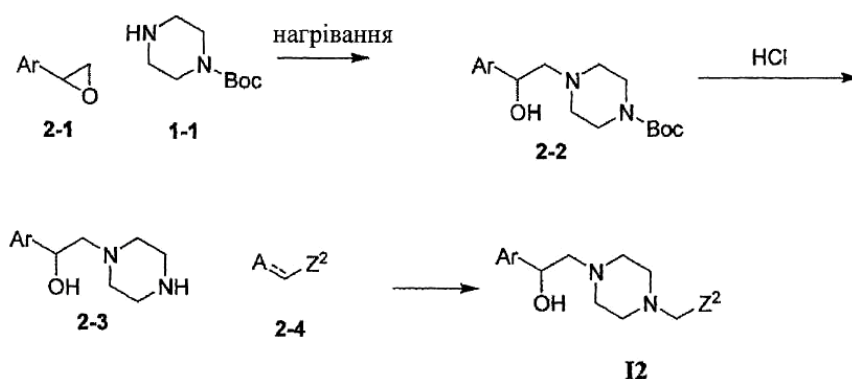
Одержання сполук I1, I2 і I3 детально показано на схемі 1. Обробка електрофілу 1-2 (наприклад, бромиду, йодиду, мезилату або тозилату) 1-Вос-піперазином 1-1 в основних умовах (наприклад, в присутності триетиламіну) приводить до одержання аддукту алкілування 1-3. Захисна Вос-група (Greene T.; Wuts P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991) з 1-3 може видалятися в кислому середовищі, наприклад з ТФОК і HCl. Альтернативно, піперазин може захищатися з використанням іншої захисної групи, такої як Cbz, яка потім видаляється гідрогенолізом. Подальше алкілування 1-4 бромкетонем 1-5 (Ar-CO-група представляє приклад Z<sup>1</sup>) в присутності основи, такої як триетиламін, приводить до одержання сполук I1. Бензильний карбоніл I1 може піддаватися відновленню до відповідного спирту з використанням стандартних відновників, таких як боргідрид натрію, з одержанням I2 (Ar-CHОН-група представляє приклад Z<sup>1</sup>). Сполука I2 може піддаватися перетворенню в I3 (Ar-CHF-група представляє приклад Z<sup>1</sup>) обробкою фторуючими агентами, такими як DAST (Hudlicky M. Organic Reactions, 1988, 35).

Схема 1



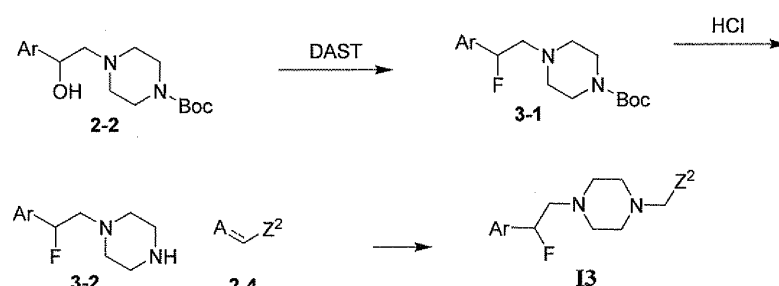
Загалом, сполуки формули I2 можуть бути також одержані відповідно до послідовності реакцій, показаної на схемі 2. Обробка епоксидів 2-1 комерційним 1-Вос-піперазином при підвищених температурах приводить до одержання спирту 2-2 (Nomura Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). Альтернативно, піперазин може захищатися іншою захисною групою, такою як Cbz. Ar-CHОН-група в 2-2 являє собою приклад групи Z<sup>1</sup>. Вос-група може видалятися в кислому середовищі, наприклад з використанням ТФОК або HCl, для одержання піперазину 2-3 (якщо піперазин захищений захисною групою Cbz, то ця група видаляється з використанням водню і каталізатора, такого як Pd/C). Зв'язування 2-3 і 2-4 може здійснюватися або за допомогою алкілування в основних умовах, де 2-4 є електрофілом і А являє собою бромід, йодид, мезилат або тозилат, або в стандартних умовах відновного амінування, де 2-4 являє собою альдегід і А являє собою карбонільний кисень (наприклад, з використанням боргідриду натрію або триацетоксиборгідриду натрію).

Схема 2



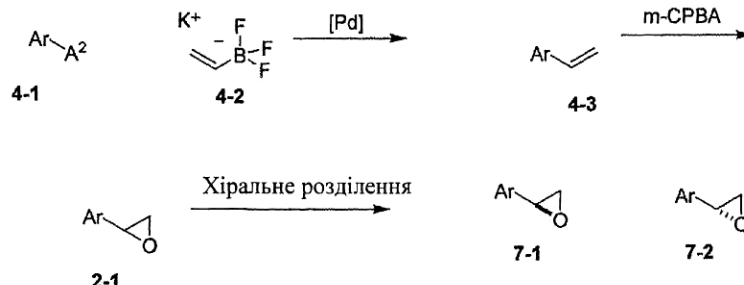
Сполуки формули I3 також можуть бути одержані зі спирту 2-2, одержаного, як показано вище на схемі 2 (схема 3). Обробка спирту 2-2 фторуєчим агентом, таким як DAST, приводить до одержання фториду 3-1 (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35). Група Ar-CHF- в 3-1 являє собою приклад Z<sup>1</sup>. Вос-група може видалятися в кислотних умовах з одержанням піперазину 3-2, який потім може піддаватися зв'язуванню з 2-4 через алкілування або за допомогою реакції відновного амінування, як показано вище на схемі 2.

Схема 3



Епоксиди 2-1 можуть бути одержані згідно зі способом, показаним на схемі 4А. Обробка 4-1 (де A<sup>2</sup> являє собою бромід, йодид або трифторметансульфонат) комерційно доступним вінілтрифторборатом калію 4-2 (Molander G.; Luciana A. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(10), 3950-3956) в умовах реакції зв'язування в присутності паладієвого каталізатора з придатним фосфіновим лігандом приводить до одержання стирулу 4-3 (Molander G.; Brown A. Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(26), 9681-9686). Олефіни можуть піддаватися перетворенню у відповідні епоксиди 2-1 в стандартних умовах епоксидування, наприклад, з використанням m-CPBA (Frmguelli F. et al. Organic Preparations i Procedures International, 1989, 21(6), 757-761). Якщо Ar-група містить гетероцикл, який не сумісний із застосуванням m-CPBA, тоді може застосовуватися послідовність двох стадій, що включає утворення бромгідринного проміжного продукту, наприклад, з сумішшю Br<sub>2</sub>/вода з подальшим утворенням епоксиду в основі (наприклад, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Рацемічний епоксид може розділятися в умовах хіральної ВЕРХ для одержання енантиомерів, які можуть використовуватися замість 2-1 згідно зі схемою 2.

Схема 4А



Альтернативно, енантимерно чисті епоксиди 7-1 або 7-2 можуть бути одержані, як показано на схемі 4В. Обробка 4-1 (де A<sup>2</sup> являє собою бромід, йодид або трифторметансульфонат) комерційно доступним вінілбутиловим ефіром 4-2b з використанням паладієвого каталізатора з придатним лігандом (наприклад, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DPPP) може привести до одержання простих енольних ефірів 4-3b. Обробка NBS або іншими аналогічними реагентами приводить до одержання відповідних бромметилкетонів 4-4b. Вони можуть піддаватися різним реакціям асиметричного кетонного відновлення, наприклад за допомогою ферменту, який може

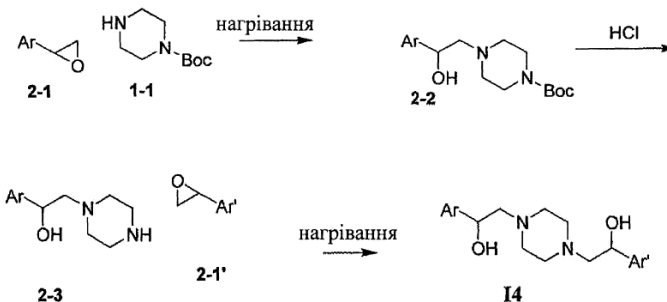
впливати на таку трансформацію з високою енантіоселективністю. Подальша обробка основою, такою як триетиламін, приводить до циклізації, яка дає енантімерно збагачені епоксиди 7-2 (або залежно від асиметричного відновника 7-1).

Схема 4В



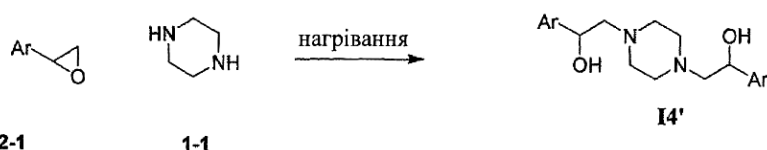
Сполука I4, яка є заміщеною в обох бензильних групах ОН-групою, може бути одержана відповідно до послідовності реакцій, показаних на схемі 5. Зв'язування епоксиду 2-1 з комерційним 1-Вос-піперазином 1-1 при підвищених температурах приводить до утворення спирту 2-2. Альтернативно, 1-Cbz-піперазин може використовуватися замість 1-Вос-піперазину 1-1. Група Ar-CHОН в 2-2 являє собою приклад Z<sup>1</sup>. Видалення Вос-групи з 2-2 в кислотному середовищі, такому як HCl або ТФОК, приводить до одержання 2-3 (якщо захисна група на піперазині являє собою Cbz, тоді вона може видалятися з використанням, наприклад, водню і каталізатора, такого як Pd/C). Часто корисно для подальшої реакції розкриття епоксидного циклу перетворювати 2-3 у форму вільної основи промиванням основним водним розчином. Форма вільної основи 2-3 може потім зв'язуватися з правостороннім епоксидом, який одержують способом, аналогічним показаному на схемі 4, з одержанням сполуки I4. Група Ar'-CHОН в 2-2 являє собою приклад Z<sup>2</sup>.

Схема 5



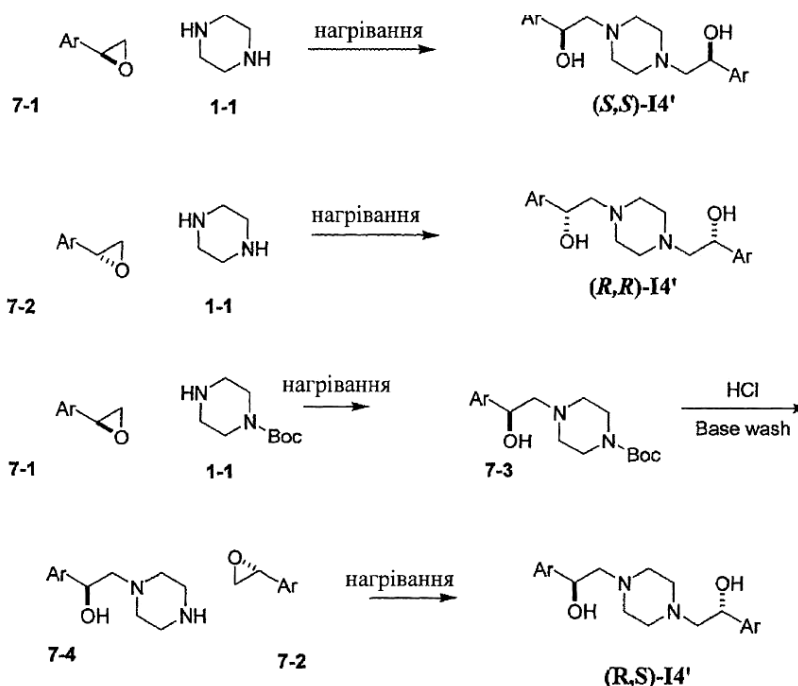
Сполуки даного класу, що містять однакові ароматичні замісники (Z<sup>1</sup> такий же, як Z<sup>2</sup>), можуть бути одержані в одну стадію обробкою епоксиду 2-1 піперазином при підвищених температурах в розчинниках, таких як етанол або ДМСО (схема 6). Групи Ar-CHОН в I4' являють собою приклади Z<sup>1</sup> або Z<sup>2</sup>.

Схема 6



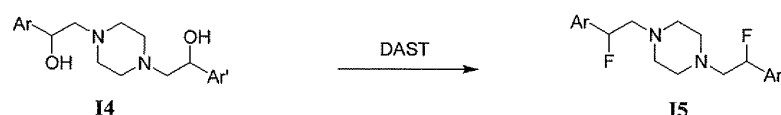
Стереохімічна структура епоксиду піддається перетворенню в процесі реакції розкриття циклу. Таким чином, взаємодія енантімерно чистого епоксиду з піперазином при підвищених температурах приводить до одержання (R, R)- або (S, S)-ізомеру сполуки I4' (схема 7). (R, S)-мезоізомер I4' може бути одержаний в послідовності реакцій постадійного розкриття епоксидного циклу в двох енантіомерах епоксиду (схема 7). Групи Ar-CHОН в I4' являють собою приклади Z<sup>1</sup> або Z<sup>2</sup>.

Схема 7



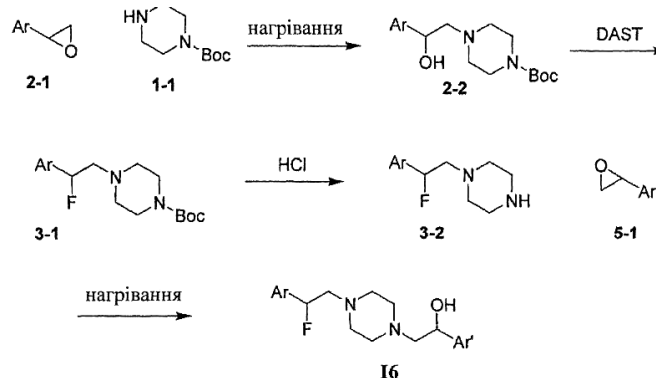
Сполука 15, в якій обидві бензильні групи заміщені атомами фтору, може бути одержана обробкою сполуки 14 фторуючими реагентами, такими як DAST, в одну стадію (схема 8). Групи Ar-CHF- в 14' являють собою приклади Z<sup>1</sup> або Z<sup>2</sup>.

5 Схема 8



Одержання сполук 16 може здійснюватися відповідно до послідовності, представленої на схемі 9. Обробка епоксиду 2-1 комерційно доступним 1-Вос-піперазином при підвищених температурах приводить до одержання спирту 2-2 (Nomura Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43(2), 241-6). Гідроксильна група в сполуці 2-2 може піддаватися перетворенню у фторид обробкою таким фторуючим реагентом як DAST (Hudlicky M. Organic Reactions, 1988, 35). Видалення Вос-групи з 3-1 в кислотному середовищі, такому як ТФОК, приводить до одержання піперазину 3-2. Піперазин 3-2 може піддаватися обробці водним розчином основи з подальшою екстракцією органічними розчинниками для одержання вільної основи. Вільна основа 3-2 може зв'язуватися з епоксидом 5-1 при підвищених температурах з одержанням сполуки 16. Групи Ar-CHF- і Ar'-CHOH- в 16 являють собою приклади Z<sup>1</sup> або Z<sup>2</sup>.

15 Схема 9



Загальні методики

20 Реакції, чутливі до вологи або повітря, проводять в атмосфері азоту або аргону із застосуванням безводних розчинників і реагентів. Хід реакції контролюють аналітичною тонкошаровою хроматографією (ТШХ), що звичайно проводиться з використанням ТШХ-пластин Е. Merck, попередньо покритих силікагелем 60F-254 з товщиною шару 0,25 мм, або рідинною хроматографією-мас-спектрометрією (РХ-МС). Звичайно використовувана аналітична  
25 РХ-МС-система складається з Waters ZQ платформи з іонізацією електророзпиленням в режимі

виявлення позитивного іона з Agilent 1100 series HPLC з автоматичним пробовідбірником. Як правило, використовується колонка Water Xterra MS C18, 3,0×50 мм, 5 мкм. Швидкість закінчення становить 1 мл/хв., об'єм впорскування дорівнює 10 мкл. УФ-візуалізацію проводять в діапазоні 210-400 нм. Рухома фаза складається з розчинника А (вода плюс 0,06 % ТФОК) і розчинника В (ацетонітрil плюс 0,05 % ТФОК) з градієнтом: 100 % розчинника А протягом 0,7 хв., потім зміна до 100 % розчинника В протягом 3,75 хв., збереженням елюенту протягом 1,1 хв. і подальшим поверненням до 100 % розчинника А протягом 0,2 хв. Очищення ВЕРХ, як правило, проводиться з використанням мас-спектрометричної системи. Звичайно воно проводиться на виробничій станції Waters Chromatography Workstation, конфігурованій РХ-МС-системою, що складається з МС-системи Waters ZQ single quad з електророзпилювальною іонізацією, градієнтного насоса Waters 2525 Gradient Pump, Waters 2767 інжектора/колектора, детектора Waters 996 PDA Detector, умови МС: 150-750 атомних одиниць маси, позитивне електророзпилення, збирання, тригований МС (Collection Triggered by MS) і колонка Waters Sunfire C-18 5 мікрон, 30 мм (id) ×100 мм. Рухомі фази складаються з сумішей ацетонітрилу (10-100 %) з водою, що містить 0,1 % ТФОК. Швидкість закінчення підтримують на рівні 50 мл/хв., об'єм впорскування дорівнює 1800 мкл, і діапазон УФ-виявлення становить 210-400 нм. Градієнти рухомої фази оптимізують для окремих сполук.

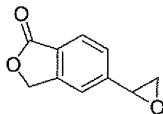
Реакції, що проводяться з використанням мікрохвильового випромінювання, звичайно проводять з використанням оптимізатора Emrys Optimizer (виробництва Personal Chemistry) або ініціатора (виробництва Biotage). Упарювання розчинів проводять на роторному випарнику при зниженому тиску. Флеш-хроматографію, як правило, проводять за допомогою Biotage апарату для флеш-хроматографії (Dyax Corporation) на силікагелі (32-63 мм, розмір пор 60 Å) в попередньо розфасованих картриджах вказаного розміру. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектри одержують в спектрометрах при 500 МГц в розчинах CDCl<sub>3</sub>, якщо не вказане інше. Хімічні зсуви записують в частинах на мільйон (м.ч.). Тетраметилсилан (ТМС) використовують як внутрішній стандарт в розчинах CD<sub>3</sub>Cl, і залишковий пік CH<sub>3</sub>OH або ТМС використовують як внутрішній стандарт в CD<sub>3</sub>OD-розчинах. Константи (J) записують в герцах (Гц). Хіральну аналітичну хроматографію, як правило, проводять на одній з колонок Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA або Chiralcel OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) з вказаним процентним вмістом етанолу в гексані (% Et/Hex) або ізопропанолу в гептані (% IPA/Hept) як ізократичних систем розчинника. Хіральну препаративну хроматографію, як правило, проводять на одній з колонок Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OB, Chiralcel IA або Chiralcel OJ (20×250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) із заданими ізократичними системами розчинників, вказаними для хіральної аналітичної хроматографії, або за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (SFC). Коли вказується час утримування, він не є визначальною характеристикою конкретної сполуки, оскільки час утримування буде варіюватися залежно від умов хроматографії і використовуваного обладнання.

Крім кристалічного продукту, який вказаний в прикладі 3В (спосіб 2), термінологія, що стосується способу кристалізації, кристалів або т. п. в розділах "Проміжні продукти" і "Приклади", використовується для опису способу одержання і продукту, одержаного в результаті осадження твердого продукту з розчину, і не означає, що осаджений твердий продукт має фізичну кристалічну форму.

Використовувані в даному описі аббревіатури мають наступні значення: -C(O)CH<sub>3</sub> (Ac), оцтова кислота (AcOH); -OC(O)CH<sub>3</sub> (OAc); водний(а) (водн.); Cbz (бензилоксикарбоніл); N, N-діізопропіламін (IDEA); діетиламін (DEA), N, N-диметилформамід (ДМФА), етилацетат (EtOAc); діетиловий ефір (простий ефір або Et<sub>2</sub>O); петролейний ефір (PE); грам(и) (г); година(и) (год.), 2-пропанол (IPA), ізобутиловий спирт (IBA), мас-спектр (МС або MS); мікролітр(и) (мкл); міліграм(и) (мг); мілілітр(и) (мл); ммоль (ммоль); хвилина(и) (хв.); метил-трет-бутиловий ефір (MTBE); гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонію (PyBOP); час утримування (TR); кімнатна температура (RT або КТ); насичений водний розчин хлориду натрію (розсіл); трифтороцтова кислота (ТФОК), тетрагідрофуран (ТГФ), флеш-хроматографія (ФХ); рідинна хроматографія (РХ); рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (РХ/МС або РХ-МС); надкритична рідинна хроматографія (SFC), т-бутилоксикарбоніл (Boc або BOC); трифторид діетиламіносірки (DAST); дихлорметан (DXM), диметилацетамід (DMA; DMAC); диметилсульфоксид (ДМСО); 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (DPPF); оцтова кислота (HOAc); 3-хлорпероксибензойна кислота (m-CPBA); метил (Me); метанол (MeOH); N-бромсукцинамід (NBS); тонкошарова хроматографія (ТШХ); гідрид діізобутилалюмінію (DIBAL-H); T<sub>max</sub> (максимальна температура); нікотинамідаденін-динуклеотидфосфат (NADP).

Далі представлені методики одержання сполук, використовуваних в наступних прикладах, або сполук, використовуваних в наступних прикладах, які можуть замінити комерційно недоступні сполуки.

Промпкний продукт 1



5

5-Оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

Стадія А: 5-аліл-2-бензофуран-1(3Н)-он

У чотиригорлу круглодонну колбу об'ємом 22 л, забезпечену механічною мішалкою, термопарою, барботером для введення азоту і зворотним холодильником, завантажують 5-бромфталід (650 г, 3,0 моль), алілтри-н-бутилолово (1200 г, 3,6 моль), тетракистрифенілфосфін паладію (100 г, 0,089 моль), хлорид літію (250 г, 5,9 моль) і толуол (8,8 л). У колбі створюють вакуум, суміш 3 рази продувають азотом і потім перемішують при температурі 100 °С протягом 4 годин. Суміш повільно охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують і упарюють. Одержаний твердий продукт очищають колонковою хроматографією (силікагель, елювання з градієнтом: гептан:етилацетат, 0→40 %), одержуючи 5-аліл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 5,98 (м, 1Н), 5,29 (с, 2Н), 5,11-5,18 (м, 2Н), 3,52 (д, J=8,2 Гц, 2Н); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=175,1; t<sub>R</sub>=2,9 хв.

20

Стадія В: 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3Н)-он

5-Аліл-2-бензофуран-1(3Н)-он (1,53 г, 8,78 ммоль) розчиняють в метанолі (30 мл). Для розчинення вихідної речовини додають ТГФ. Одержану суміш охолоджують на бані з сумішшю сухий лід/ацетон (-78 °С) і через реакційну суміш барботують озон доти, поки суміш не набуде оранжевого забарвлення. Для видалення надлишку озону через реакційну суміш протягом однієї хвилини пропускають азот. До суміші при температурі -78 °С додають боргідрид натрію (0,65 г, 2,9 ммоль) і реакційній суміші дають можливість нагрітися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш упарюють по частинах і потім переносять в суміш етилацетату і води. Шари розділяють і органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють, одержуючи 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3Н)-он.

30

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,77 (м, 1Н), 7,37-7,41 (м, 2Н), 5,23 (с, 2Н), 3,92 (м, 2Н), 2,99 (м, 2Н); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=179,1; t<sub>R</sub>=1,4 хв.

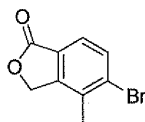
Стадія С: 5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

До розчину 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3Н)-ону (0,50 г, 2,8 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,65 мл, 4,7 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додають метансульфонілхлорид (0,24 мл, 3,1 ммоль) при 0 °С. Через 15 хвилин реакційну суміш виливають в насичений розчин хлориду амонію і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі. Залишок (РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=257,2; t<sub>R</sub>=0,45 хв.) знов розчиняють в дихлорметані (5 мл), обробляють DBU (0,80 мл, 5,3 ммоль) і перемішують протягом 2 годин. Контроль реакційної маси за допомогою ТШХ показує конверсію вихідних речовин в олефін. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі. Одержаний олефін (РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=161,2; t<sub>R</sub>=0,86 хв.) розчиняють в дихлорметані (5 мл) і обробляють мета-хлорнадбензойною кислотою (0,90 г, 3,7 ммоль) при 0 °С. Через 3 години суміш розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий епоксид очищають колонковою хроматографією (силікагель, елювання з градієнтом: 5→80 % EtOAc:гексан), одержуючи 5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

50

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 4,05 (дд, J=2,6, 3,9 Гц, 1Н), 3,21 (дд, J=4,3, 5,4 Гц, 1Н), 2,82 (дд, J=2,4, 5,5 Гц, 1Н); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=177,1; t<sub>R</sub>=0,32 хв.

Промпкний продукт 2



## 5-Бром-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: (3-бром-2-метилфеніл)метанол

До розчину 3-бром-2-метилбензойної кислоти (35 г, 163 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають комплекс боран-ТГФ (1,0М, 212 мл, 212 ммоль). Суміш перемішують протягом 24 годин. ТШХ-аналіз показує пляму єдиного продукту. Реакцію гасять водою. ТГФ видаляють при зниженому тиску. Одержаний твердий продукт розчиняють в етилацетаті (500 мл), промивають 1н НСІ, розчином карбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи (3-бром-2-метилфеніл)метанол.

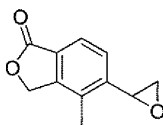
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,76 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Стадія В: 5-бром-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

У колбу, завантажену (3-бром-2-метилфеніл)метанолом (6,0 г, 30 ммоль), додають 1М розчин трифторацетату талію в ТФОК (16,2 г, 29,8 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Аналіз ТШХ показує відсутність вихідного матеріалу. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок витримують у високому вакуумі протягом 30 хвилин для гарантії повного видалення ТФОК. Після цього до залишку додають хлорид паладію(II) (529 мг, 2,98 ммоль), хлорид літію (2,53 г, 59,7 ммоль), оксид магнію (2,41 г, 59,7 ммоль) і MeOH (150 мл). Реакційну суміш двічі продувають CO і залишають в атмосфері CO при кімнатній температурі. Аналіз за допомогою РХ показує велику пляму продукту через 2 години. До одержаного розчину додають етилацетат для осадження солей. Розчин чорного кольору фільтрують через шар целіту, промивають EtOAc, адсорбують на силікагель і очищають хроматографією (силікагель), одержуючи 5-бром-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,71 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Промпкний продукт 3



## 4-Метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 5-етеніл-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-Бром-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (598 мг, 4,47 ммоль), вінілтрифторборат калію (507 мг, 2,23 ммоль), продукт реакції приєднання  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (182 мг, 0,223 ммоль) і ТФОК (0,622 мл, 4,47 ммоль) додають до 10 мл етанолу в пробірці для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл. Пробірку герметично закривають і дегазують, потім нагрівають до  $140^\circ\text{C}$  і витримують при вказаній температурі протягом 20 хвилин. Аналіз РХ-МС показує пік, характерний для продукту. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, двічі промивають насиченим розчином солі, сушать і упарюють досуха. Сирий продукт очищають РХ/МС-хроматографією (колонка: 120 г RediSep; елювання: 0-80 % EtOAc/гексан), одержуючи 5-етеніл-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он.

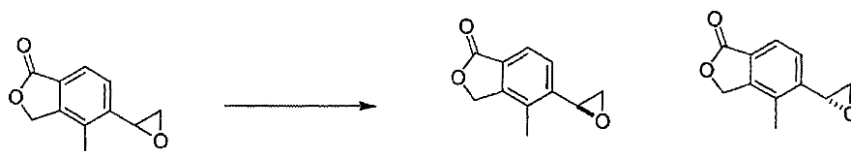
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,76 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,03 (дд,  $J=11, 17$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=17$  Гц, 1H), 5,55 (д,  $J=11$  Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,34 (с, 3H). РХ/МС:  $M+1=175$ ;  $t_R=2,42$  хв.

Стадія В: 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

5-Етеніл-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (1,46 г, 8,38 ммоль) додають до ДХМ (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , потім додають m-CPBA (2,89 г, 16,8 ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивають насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водним насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха. Сирий продукт очищають MPLC-хроматографією (колонка: 120 г RediSep; елювання з градієнтом: 0-80 % EtOAc/гексан), одержуючи цільовий 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,77 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,27 (т,  $J=4$  Гц, 1H), 2,735 (дд,  $J=2,2, 5,5$  Гц, 1H), 2,43 (с, 3H). РХ/МС:  $M+1=191$ ;  $t_R=2,2$  хв.

ПРОМПКНІ ПРОДУКТИ 3А І 3В (спосіб 1)



Швидке елюювання 3А      Повільне елюювання 3В

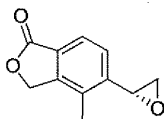
3А: 4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-он

3В: 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-он

Рацемічний 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он розділяють в колонці ChiralPak® AD-H (5×25 см) в умовах надкристалічної рідинної хроматографії (SFC) на апараті препаративної SFC Berger MGIII. Рацемат розбавляють до 50 мг/мл в суміші ДХМ:MeOH (1:1). Розділення проводять з використанням 10 % EtOH/CO<sub>2</sub> (швидкість закінчення 200 мл/хв., 100 бар = 10<sup>7</sup> Па, 25 °С). Впорскування об'ємом 500 мкл вводять кожні 2,12 хв. Швидкий епоксид (4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-он, 3В) елюють на 5,2 хв., повільний епоксид (4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-он, 3А) елюють на 5,6 хв.

Альтернативно, розділення можна також проводити з використанням як рухомої фази 8 %MeOH/98 % CO<sub>2</sub> при швидкості закінчення 100 мл/хв. У цьому випадку зразок одержують розчиненням в метанолі з концентрацією 20 мг/мл і використовують впорскування об'ємом 1 мл. Після розділення фракції упарюють на роторному випарнику при температурі бані 40 °С. Абсолютну стереохімію кожного енантіомера визначають, виходячи з рентгеноструктурного аналізу кристалічної структури кінцевої сполуки, одержаної з 3В (ПРИКЛАД 2А), і за допомогою Mosher-ефірного і Trost-ефірного ЯМР-аналізу складного ефіру з 3В (з використанням трет-бутил-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилату, одержаного відповідно до методики синтезу ПРОМПКНОГО ПРОДУКТУ (R)-8). Обидва епоксидних ізомери застосовують в даному винаході.

Промпкний продукт 3В (спосіб 2)



4-Метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-он

Стадія А: 3-гідроксиметил-2-метилфенол

У RB в тригорлій колбі об'ємом 5л, забезпеченій верхньою мішалкою, завантажують NaBH<sub>4</sub> (87,0 г, 2,30 моль) і ТГФ (3,0 л) і одержану суспензію охолоджують до температури 10 °С. Після цього до суспензії невеликими порціями протягом 20 хвилин додають 3-гідрокси-2-метилбензойну кислоту (175 г, 1,15 моль) (T<sub>max</sub> 17 °С). Одержану суспензію з перемішуванням витримують протягом додаткових 45 хв. при 10-15 °С, потім до суспензії повільно протягом 1,5 годин додають BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (321 мл, 2,53 моль). Суспензію витримують при 10-15 °С протягом 2 годин, після чого реакція завершується (98,5 % конверсія). Суспензію охолоджують до температури <10 °С і повільно гасять додаванням 931 мл MeOH протягом 1,5 години (виділення газу). Одержану суспензію витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до температури <10 °С, потім гасять 1н HCl (1,5 л) для одержання гомогенного розчину (рН розчину ~1), який витримують протягом 30 хв., після чого органічні розчинники видаляють на роторному випарнику до досягнення загального об'єму реакційної суміші приблизно 1,8 л (температуру бані встановлюють на рівні 50 °С; температура концентрату після роторного випарювання становить ~40 °С). Суспензію витримують при 45 °С протягом 30 хвилин, потім повільно охолоджують до 15 °С. Тверді речовини збирають фільтрацією і промивають охолодженою (15 °С) водою (2×300 мл), одержуючи 3-гідроксиметил-2-метилфенол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 9,11 (с, 1H), 6,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,93 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,44 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,06 (с, 3H).

Стадія В: 4-бром-3-гідроксиметил-2-метилфенол

3-Гідроксиметил-2-метилфенол (113,9 г, 824,0 ммоль) розчиняють в суміші ацетонітрилу (850 мл) і трифтороцтової кислоти (750,0 мл, 9,735 ммоль) в тригорлій колбі об'ємом 5 л в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджують до температури -33 °С. До суміші протягом 15 хвилин додають N-бромсукцинімід (141 г, 791 ммоль), підтримуючи температуру суміші в процесі додавання в інтервалі від -35 до -33 °С. Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 15 хвилин, в процесі чого температура знижується до -40 °С. Охолоджувальну баню видаляють і до суміші додають карбонат калію (741,0 г, 5,358 ммоль), розбавлений водою до загального об'єму 1,0 л. Спостерігають виділення газу і підвищення температури до 25 °С. До



суміші додають MTBE (1,5 л) і реакційну суміш переносять в ділильну лійку. Шари розділяють. Водний шар розбавляють водою (500 мл) і екстрагують спочатку сумішшю MTBE (1 л) + EtOAc (500 мл), потім сумішшю MTBE (500 мл) + EtOAc (250 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (240 мл) і сушать над сульфатом натрію. Сульфат натрію видаляють фільтрацією, промивають додатковою кількістю MTBE і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають MTBE (684 мл, 2 об'єми) і суспензію нагрівають до температури 40 °C для одержання гомогенного розчину. Розчину дають можливість охолотитися до кімнатної температури. Додають шість об'ємів гептану і суспензію перемішують протягом ночі. Суспензію фільтрують і кристали промивають спочатку сумішшю гептан:MTBE (1:1, 500 мл), потім гептаном (500 мл). Твердий продукт сушать у вакуумі, одержуючи 4-бром-3-гідроксиметил-2-метилфенол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 9,52 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,88 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).

Стадія С: 5-гідрокси-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он

У 3-горлу колбу об'ємом 2 л, забезпечену мішалкою з верхнім приводом, вхідним отвором для N<sub>2</sub> і зворотним холодильником, завантажують 4-бром-3-гідроксиметил-2-метилфенол (100 г, 461 ммоль), CuCN (83,0 г, 921 ммоль) і ДМФА (500 мл). Розчин продувають N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин, потім нагрівають до 145 °C для одержання гомогенного розчину. Розчин витримують при температурі 145 °C протягом 2 годин, потім реакційну суміш охолоджують до температури 95 °C. До суміші додають 41,5 мл води (дегазованої N<sub>2</sub>) і одержану суміш витримують протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, тверді речовини збирають фільтрацією через Solka-Flok і осад на фільтрі промивають 50 мл ДМФА. У колбу об'ємом 3 л, що містить 1 л EtOAc, додають ДМФА-фільтрат. На дні колби утворюється осад. Суспензію ДМФА/EtOAc фільтрують через Solka-Flok і осад на фільтрі промивають 250 мл EtOAc. Одержаний фільтрат промивають 5 % насиченим розчином солі (3×500 мл). Водні шари екстрагують 500 мл EtOAc і об'єднані органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють. Одержаний твердий залишок суспендують в 250 мл MTBE при кімнатній температурі, потім фільтрують і промивають 100 мл MTBE. Твердий продукт сушать у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи 5-гідрокси-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 10,52 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,07 (с, 3H).

Стадія D: 4-метил-1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

5-Гідрокси-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он (46,8 г, 285 ммоль) суспендують в дихлорметані (935 мл) в круглдонній колбі об'ємом 2 л, забезпеченій мішалкою з верхнім приводом, в атмосфері азоту. До суспензії додають триетиламін (59,5 мл, 427 ммоль) і реакційну суміш охолоджують на льодяній бані до температури 3,8 °C. До суміші за допомогою краплинної лійки протягом 50 хвилин додають трифторметансульфоновий ангідрид (67,4 мл, 399 ммоль), підтримуючи температуру <10 °C. Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 15 хвилин, після чого реакцію гасять водою (200 мл), перемішують протягом 15 хвилин DARCO® KB (активоване вугілля, 25 г). Двофазну суміш фільтрують через Solka-Flok, промивають додатковою кількістю дихлорметану і переносять в ділильну лійку, після чого розбавляють додатковою кількістю води (300 мл). Шари розділяють і органічний шар промивають водою (500 мл) і 10 % насиченим розчином солі (200 мл). Дихлорметановий розчин сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Твердий продукт оранжево-червоного кольору адсорбують в силікагель (27,5 г) і елюють через шар силікагелю (271 г) сумішшю 25 % етилацетат/гексани. Одержаний розчин концентрують у вакуумі з кристалізацією продукту в процесі концентрування. Суспензію фільтрують, твердий продукт промивають гептаном і сушать у вакуумі і в атмосфері азоту, одержуючи 4-метил-1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

Стадія E: 5-(1-бутоксивініл)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он

У тригорлу колбу об'ємом 1 л завантажують 4-метил-1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (63,0 г, 213 ммоль), ДМФА (315 мл), бутилвініловий ефір (138 мл, 1063 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (35,6 мл, 255 ммоль). Розчин продувають N<sub>2</sub> протягом 20 хвилин. До розчину додають Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,19 г, 5,32 ммоль) і DPPP (2,41 г, 5,85 ммоль), продувають протягом додаткових 10 хвилин і потім нагрівають до 80 °C. Через 1 годину розчин охолоджують до температури <10 °C, гасять 630 мл EtOAc, промивають 5 % NH<sub>4</sub>Cl (2×315 мл), 10 % насиченим розчином солі (2×315 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують,

упарюють на ротаторному випарнику і залишок промивають EtOAc (3×100 мл) для видалення надлишку бутілвінілефіру, одержуючи сирий 5-(1-бутоксивініл)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,54 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,85 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,71-1,64 (м, 2H), 1,46-1,37 (м, 2H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадія F: 5-(2-бромацетил)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он

У тригорлу колбу об'ємом 1 л, забезпечену мішалкою з верхнім приводом, додають сирий 5-(1-бутоксивініл)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он (55,8 г) і ТГФ (315 мл). Розчин охолоджують до температури <5 °С, після чого додають воду (79 мл) і розчин витримують при температурі <5 °С.

До суміші порціями додають NBS (41,6 г), підтримуючи T<sub>max</sub>=19 °С. Після цього розчин нагрівають до кімнатної температури і витримують при вказаній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додають HBr (48 %, 0,241 мл) і витримують одержану суміш при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години, після чого додають 236 мл води. Водяну баню використовують для підтримання температури на рівні 20 °С. Додають ще 315 мл води (склад розчинника: ТГФ:вода 1:2) і суспензію охолоджують до температури 15 °С. Одержані тверді продукти збирають фільтрацією і промивають охолодженою сумішшю ТГФ:вода (1:2, 15 °С, 150 мл), потім замінюючи 100 мл промивної суспензії. Твердий продукт сушать у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи 5-(2-бромацетил)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он.

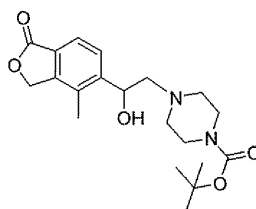
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Стадія G: 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он

5-(2-Бромацетил)-4-метил-3Н-ізобензофуран-1-он (48,8 г, 181 ммоль) завантажують в тригорлу колбу об'ємом 5 л, забезпечену мішалкою з верхнім приводом, термopарою і нагрівальною оболонкою. Додають 2-пропанол (1,22 л) і потім 610 мл фосфатно-натрієвого буфера (pH 7, 0,1 М). Буферний розчин (610 мл) завантажують в колбу Ерленмейєра об'ємом 1,0 л, в колбу Ерленмейєра додають 2,44 г NADP і суміш перемішують до розчинення. У колбу Ерленмейєра додають відновний фермент KRED MIF-20 (2,44 г) (доступний від Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, тел. 1-650-421-8100) і суміш перемішують до розчинення твердих речовин. Одержаний розчин додають в круглодонну колбу об'ємом 5 л, вміст якої після цього нагрівають до 28 °С і витримують при даній температурі протягом 6 годин, потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і до суміші додають триетиламін (50,2 мл, 360 ммоль). Одержаний розчин витримують при 40 °С протягом 1 години. Світлий суспензійний розчин охолоджують до кімнатної температури, після чого додають 122 г NaCl. Розчин витримують при кімнатній температурі і потім екстрагують 1,22 л ізопропілацетату (IPAc). Водний шар знов екстрагують 400 мл IPAc і об'єднані органічні шари промивають 400 мл 20 % насиченого розчину солі, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють на ротаторному випарнику. Одержаний твердий продукт переносять в 100 мл IPAc (густа суспензія). До суспензії додають гексани (400 мл), суспензію витримують при кімнатній температурі, потім фільтрують і промивають сумішшю гексани:IPAc (1:5, 150 мл). Тверді кристали сушать у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,10 (дд, J=4,0, 2,8, 1H), 3,26 (дд, J=5,6, 4,0, 1H), 2,72 (дд, J=5,6, 2,8, 1H), 2,42 (с, 3H).

Промпкний продукт 4

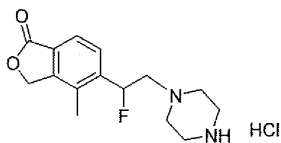


1,1-Диметилетил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат

У пробірку мікрохвильового реактора об'ємом 25 мл додають 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (1,2 г, 6,0 ммоль, 1,0 екв.) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (1,7 г, 9,0 ммоль, 1,5 екв.). До суміші додають EtOH (15 мл). Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому апараті до 150 °С і витримують при даній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш упарюють досуха. Сирий продукт очищають колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 1,1-диметилетил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,80 (1H, c), 7,26 (1H, c), 5,25 (2H, c), 5,10 (1H, д\*д,  $J=3,0$  Гц,  $J=10,8$  Гц), 3,50 (4H, м), 2,73 (2H, м), 2,53-2,40 (4H, м), 2,28 (3H, c, Me), 1,47 (9H, c). РХ/МС (ІЕ,  $m/z$ ): 377,1  $[\text{M}+1]^+$ ;  $t_R=2,1$  хв.

Промпкний продукт 5



5

Гідрохлорид 5-(1-фтор-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону

Стадія А: 1,1-диметилетил-4-[2-фтор-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат

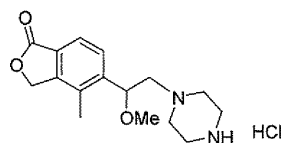
1,1-Диметилетил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,46 ммоль) завантажують в колбу об'ємом 25 мл, забезпечену магнітною мішалкою, і розчиняють в ТГФ (4 мл). До розчину додають DAST (0,232 мл, 1,76 ммоль) і триетиламін (0,175 мл, 1,33 ммоль) і суміш перемішують протягом 45 хвилин; РХ і ТШХ (гексани/ $\text{EtOAc}=1/0,3$ ) показують, що реакція завершена. Реакційну суміш упарюють досуха, абсорбують на силікагель і завантажують силікагель в колонку з діоксидом кремнію. Одержують 1,1-диметилетил-4-[2-фтор-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія В: гідрохлорид 5-(1-фтор-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону

1,1-Диметилетил-4-[2-фтор-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (0,18 г) обробляють 4М  $\text{HCl}$  в діоксані (4 мл) і одержану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш упарюють досуха. РХ-аналіз показує повне видалення Вос-групи і утворення гідрохлориду 5-(1-фтор-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,744 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,612 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,264-6,167 (м, 1H), 5,382 (с, 2H), 3,362-3,309 (м, 2H), 3,255-3,125 (м, 8H), 3,078-3,049 (м, 1H), 2,499 (с, 3H).

Промпкний продукт 6



Гідрохлорид 4-метил-5-[1-(метилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-2-бензофуран-1(3H)-ону

Стадія А: 1,1-диметил-4-[2-фтор-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-2-(метилоксі)етил]піперазин-1-карбоксилат

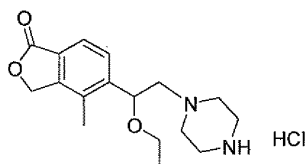
1,1-Диметилетил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (0,10 г, 0,27 ммоль) об'єднують в колбі об'ємом 50 мл з ДМФА (2 мл) і ДХМ (1 мл) і колбу поміщають на охолоджувальну баню при  $-20^\circ\text{C}$ . Потім суміш обробляють  $\text{NaN}$  (0,021 г, 0,53 ммоль), перемішують протягом 30 хвилин і потім додають йодметан (0,0414 мл, 0,664 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$ . Одержану суміш перемішують протягом ще однієї години, після чого аналізи РХ і ТШХ (5 %  $\text{MeOH}$  в ДХМ) показують, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш гасять додаванням  $\text{MeOH}$  і перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють досуха, залишок розчиняють в  $\text{EtOAc}$ , абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією (діоксид кремнію), одержуючи 1,1-диметилетил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-2-(метилоксі)етил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія В: гідрохлорид 4-метил-5-[1-(метилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-2-бензофуран-1(3H)-ону

1,1-Диметилетил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-2-(метилоксі)етил]піперазин-1-карбоксилат обробляють 4М  $\text{HCl}$  в діоксані (4 мл) і одержану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють досуха. Аналіз РХ показує повне видалення Вос-групи і утворення гідрохлориду 4-метил-5-[1-(метилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-2-бензофуран-1(3H)-ону.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,747 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,577 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,402-5,388 (м, 2H), 5,113 (д,  $J=9$  Гц, 1H), 3,850 (с, 3H), 3,496-3,327 (м, 8H), 3,228-3,140 (м, 3H), 2,500 (с, 3H).

Промпкний продукт 7



Гідрохлорид 5-[1-(етилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону

Стадія А: 1,1-диметилетил-4-[2-(етилокси)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат

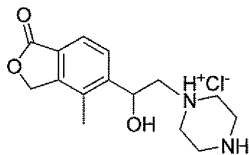
5 1,1-Диметилетил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,40 ммоль) завантажують в колбу об'ємом 50 мл і розчиняють в ДМФА (1,5 мл) і ДХМ (1,5 мл) і колбу поміщають на охолоджувальну баню при -30 °С. Потім суміш обробляють NaH (0,023 г, 0,99 ммоль), одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин, після чого обробляють йодметаном (0,080 мл, 0,99 ммоль) при -30 °С.  
10 Одержану суміш перемішують протягом додаткової години, після чого РХ і ТШХ (5 % MeOH в ДХМ) показують, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш гасять додаванням MeOH і перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш упарюють досуха, залишок розчиняють в EtOAc, одержаний розчин абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією (діоксид кремнію), одержуючи 1,1-диметилетил-4-[2-(етилокси)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,683 (д, J=8 Гц, 1H), 7,554 (д, J=8 Гц, 1H), 5,200 (с, 2H), 3,356 (с, 1H), 2,899-2,810 (м, 5H), 2,703-2,660 (м, 8H), 2,253 (м, 2H), 1,405 (с, 3H), 1,386 (с, 9H).

Стадія В: гідрохлорид 5-[1-(етилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону  
1,1-Диметилетил-4-[2-(етилокси)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-

20 іл)етил]піперазин-1-карбоксилат обробляють 4М HCl в діоксані (4 мл) і одержану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють досуха. Аналіз РХ показує повне видалення Вос-групи і утворення гідрохлориду 5-[1-(етилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону. РХ-МС (ІЕ, m/z): 305 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0,69 хв.

Промпкний продукт 8

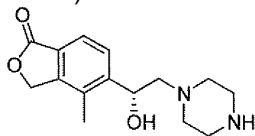


25

Хлорид 1-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-ію

Трет-бутил-4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (800 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) обробляють 4н HCl в діоксані (4 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім упарюють. Продукт сушать з використанням насоса високого вакууму протягом 6 годин. Часто проміжний продукт перетворюють в його вільну основу перед застосуванням розподілом його між насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і CHCl<sub>3</sub>-IPA (3:1). РХ-МС (ІЕ, m/z): 277,1 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0,4 хв.

Промпкний продукт (R)-8 (вільна основа)

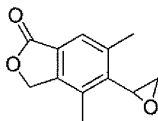


35

5-[(1R)-1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл, завантаженою 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3Н)-оном (1020 мг, 5,40 ммоль), з магнітною мішалкою додають 1-Вос-піперазин (800 мг, 4,3 ммоль) і EtOH (15 мл). Пробірку герметично закривають і піддають суміш мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 1 години. Сирий продукт адсорбують на силікагель, очищають флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: гексани-EtOAc з 10 % EtOH: 0-100 %) і розчинник видаляють, одержуючи трет-бутил-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат. РХ/МС M+1 (обчислено 377,20, знайдено 377,13). Одержаний продукт обробляють нерозбавленою ТФОК протягом 15 хвилин для видалення Вос-групи. Після видалення ТФОК при зниженому тиску залишок переносять у водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагують CHCl<sub>3</sub>-IPA (3:1). Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 5-[(1R)-1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,38, 5,35 (AB-система, J=15,4, J=16,7, 2H), 5,06 (дд, J=3,9 Гц, J=3,7 Гц, 1H), 3,76 (м, 1H), 2,72 (м, 4H), 2,42 (м, 4H), 2,34 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,32 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); РХ/МС: (ІЕ, m/z): [M+1]<sup>+</sup>=277,03.  
Промпкний продукт 9



5

4,6-Диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 3-бром-2,4-диметилбензойна кислота

2,4-Диметилбензойну кислоту (7,00 г, 46,6 ммоль) і NBS (12,4 г, 69,9 ммоль) розчиняють в ТФОК (150 мл). Суміш нагрівають до 50 °С і витримують при вказаній температурі протягом  
10 ночі. Аналізи РХ і ТШХ (гексани/EtOAc 1/1) показують, що реакція пройшла повністю. Розчинник видаляють у вакуумі, одержаний залишок розчиняють в ДХМ, розчин абсорбують на силікагель і завантажують в MPLC-колонку (діоксид кремнію) для розділення. Цільовий продукт виділяють з використанням системи розчинників гексани/EtOAc (1/1), одержуючи 3-бром-2,4-диметилбензойну кислоту. Виділяють також небажаний ізомер 5-бром-2,4-диметилбензойної  
15 кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,868 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,2 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,793 (с, 3H), 2,526 (с, 3H).

Стадія В: (3-бром-2,4-диметилфеніл)метанол

3-Бром-2,4-диметилбензойну кислоту (6,50 г, 28,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) обробляють  
20 комплексом боран-тетрагідрофуран (42,6 мл, 42,6 ммоль) і перемішують одержану суміш протягом 12 годин. Аналіз РХ показує, що реакція пройшла повністю. Розчин упарюють досуха, залишок знов розчиняють в ДХМ і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють. Одержаний (3-бром-2,4-диметилфеніл)метанол використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,227 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,122 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,730 (м, 2H), 2,492 (с, 3H), 2,456 (с, 3H).

Стадія С: 5-бром-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он

(3-Бром-2,4-диметилфеніл)метанол (2,0 г, 9,3 ммоль) і трифторацетат талію(III) (7,50 г, 14,0 ммоль) завантажують в колбу об'ємом 250 мл з магнітною мішалкою. Після цього колбу  
30 поміщають на охолоджувальну баню з температурою 0 °С. У колбу повільно додають ТФОК (150 мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. ТФОК видаляють при зниженому тиску при 30 °С, одержаний залишок розчиняють в дихлоретані і розчин упарюють двічі (2×100 мл). Залишок сушать у високому вакуумі протягом 45 хвилин. До висушеного залишку додають дихлорид паладію (165 мг, 0,930 ммоль), хлорид літію (788 мг,  
35 18,6 ммоль) і хлорид магнію (750 мг, 18,6 ммоль). Одержану суміш розчиняють в MeOH (160 мл). Після цього суміш дегазують і продувають СО (3 рази). Суміш в атмосфері СО перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин; колір реакційної суміші змінюється від білого до коричнюватого. Коли колір реакційної суміші остаточно змінюється від коричнюватого до чорного, реакція завершується, як показують аналізи РХ і ТШХ (гексани/EtOAc=1/0,3). Після  
40 цього реакційну суміш виливають в колбу Ерленмейєра об'ємом 1 л, що містить ДХМ (400 мл) і EtOAc (400 мл). Розчин пропускають через тонкий шар целіту і декілька разів промивають ДХМ до повного видалення органічних речовин. Розчин упарюють досуха, залишок знов розчиняють в ДХМ, абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією (діоксидом кремнію), одержуючи 5-бром-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС: M+1=242.

45 Стадія D: 5-етеніл-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-Бром-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он (375 мг, 1,56 ммоль), вінілтрифторборат калію (417 мг, 3,11 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (127 мг, 0,156 ммоль) і триетиламін (409 мкл, 3,11 ммоль) об'єднують в EtOH (10 мл), нагрівають до 140 °С і витримують при вказаній температурі  
50 протягом 30 хвилин. Аналізи РХ і ТШХ (гексани/EtOAc=1/0,3) показують, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш потім розбавляють EtOAc, промивають NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Одержаний залишок знов розчиняють в дихлорметані, абсорбують на силікагель, упарюють і залишок завантажують в MPLC-колонку (діоксид кремнію) для розділення, одержуючи 5-етеніл-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он.

55 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,626 (с, 1H), 6,771-6,712 (м, 1H), 5,746-5,723 (м, 1H), 5,383-5,346 (м, 1H), 5,254 (с, 2H), 2,415 (с, 3H), 2,349 (с, 3H).

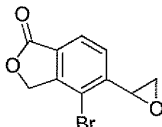
Стадія Е: 4,6-диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

5-Етеніл-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он (150 мг, 0,797 ммоль), m-CPBA (275 мг, 1,59 ммоль) об'єднують в ДХМ (20 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха.

5 Одержаний залишок знов розчиняють в ДХМ, абсорбують на силікагель, упарюють і завантажують в колонку з діоксидом кремнію для розділення, одержуючи 4,6-диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,591 (с, 1H), 7,296 (с, 1H), 5,252 (с, 2H) 4,028 (с, 1H), 3,762-3,749 (м, 1H), 3,299 (с, 1H), 2,524 (с, 3H), 2,423 (с, 3H).

Промпкний продукт 10



4-Бром-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 4,5-дибром-2-бензофуран-1(3H)-он

У колбу з магнітною мішалкою завантажують 5-бром-2-бензофуран-1(3H)-он (12,0 г, 56,3 ммоль) і NBS (15 г, 84 ммоль). Потім додають трифторметансульфову кислоту (50 мл) при 0 °С, одержаній суміші дають можливість нагрітися і перемішують суміш протягом 2 днів. ТШХ-аналіз реакційної суміші показує, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш виливають в лід, органічний шар відділяють, промивають насиченим розчином солі, водою, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха. Залишок абсорбують на силікагель і очищають в МРРХ-колонці, одержуючи 4,5-дибром-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС:  $M+1=291$ .

Стадія В: 4-бром-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-он

4,5-Дибром-2-бензофуран-1(3H)-он (3,00 г, 10,3 ммоль), вінілтрифторборат калію (12,7 г, 20,6 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (839 мг, 1,03 ммоль) в ТЕА (2,7 мл) і EtOH (15 мл) нагрівають до 60 °С і витримують суміш при вказаній температурі протягом 2 годин. Аналіз ТШХ показує, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (500 мл), промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Одержаний залишок очищають (діоксид кремнію), одержуючи 4-бром-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-он.

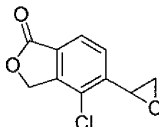
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,867 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,768 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,184-7,127 (м, 1H), 5,957 (д,  $J=17,5$  Гц, 1H), 5,643 (д,  $J=11$  Гц, 1H), 5,251 (м, 2H).

Стадія С: 4-бром-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 4-бром-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-ону (2,00 г, 8,37 ммоль) в ДХМ (20 мл) повільно додають m-CPBA (2,60 г, 8,37 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують протягом 12 годин. Аналізи ТШХ і РХ показують, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш промивають водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  і водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і потім упарюють досуха. Залишок очищають (силікагель), одержуючи 4-бром-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,896 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,547 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,274 (м, 2H), 4,273 (с, 1H), 3,314 (с, 1H), 2,733 (с, 1H).

Промпкний продукт 11



4-Хлор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 2-хлор-3-(гідроксиметил)фенол

До розчину 2-хлор-3-гідроксибензальдегіду (8,10 г, 51,7 ммоль) в MeOH додають  $\text{NaBH}_4$  (1,96 г, 51,7 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин. ТШХ показує чітку конверсію в продукт з більш полярною плямою. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (400 мл), промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють. Сирий 2-хлор-3-(гідроксиметил)фенол використовують далі в стадії В без додаткового очищення.

Стадія В: 4-бром-2-хлор-3-(гідроксиметил)фенол

У колбу з магнітною мішалкою завантажують 2-хлор-3-(гідроксиметил)фенол, одержаний на стадії А, і додають NBS (10,8 г, 60,5 ммоль) і ТФОК (50 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. ТШХ показує, що реакція пройшла повністю. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок знов розчиняють в EtOAc, промивають водою і

очищують флеш-хроматографією (силікагель). Пару просторових ізомерів збирають після розділення. Відповідно до даних ЯМР-спектра, менш полярна пляма належить до цільового 4-бром-2-хлор-3-(гідроксиметил)фенолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H).

5 Стадія С: 4-хлор-5-гідрокси-2-бензофуран-1(3H)-он

У колбу з магнітною мішалкою завантажують 4-бром-2-хлор-3-(гідроксиметил)фенол (2,44 г, 10,3 ммоль) і додають CuCN (2,76 г, 30,8 ммоль) і ДМФА (25 мл). Колбу забезпечують зворотним холодильником і суміш тричі продувають газоподібним азотом. Розчин нагрівають до 145 °C і витримують при вказаній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші за допомогою шприца додають воду (0,555 мл, 30,8 ммоль) і реакційну суміш витримують при 100 °C протягом додаткових 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють ДХМ (100 мл) і фільтрують через пухкий шар целіту для видалення твердих продуктів. Фільтрат промивають насиченим розчином NH<sub>4</sub>OAc, сушать над сульфатом натрію, упарюють і очищують флеш-хроматографією (силікагель). 4-Хлор-5-гідрокси-2-бензофуран-1(3H)-он збирають після видалення розчинників.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 9,13 (ушир., 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H).

Стадія D: 4-хлор-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-он

До охолодженого розчину 4-хлор-5-гідрокси-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,39 г, 7,53 ммоль) в ДХМ (25 мл) додають основу Ханіга (3,29 мл, 18,8 ммоль) і трифторметансульфоновий ангідрид (2,54 мл, 15,1 ммоль). Суміш перемішують протягом 16 годин. Аналіз ТШХ показує повну витрату всіх вихідних матеріалів. Реакційну суміш розбавляють гексаном і промивають водою. Розчин сушать сульфатом натрію, упарюють і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію). Розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи проміжний трифлат. РХ-МС (M+1=317).

У трифлат вносять магнітну мішалку, додають вінілтрифторборат калію (1,33 г, 9,90 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,243 г, 0,332 ммоль), триетиламін (1,89 мл, 13,3 ммоль) і ізопропанол (50 мл). Суміш тричі продувають азотом, нагрівають до 60 °C і витримують при вказаній температурі протягом 2 годин. Після цього ТШХ показує, що реакція пройшла повністю. Більшу частину розчинника видаляють у вакуумі. Сирий залишок розбавляють EtOAc (200 мл), промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, адсорбують на силікагель і очищують флеш-хроматографією, одержуючи 4-хлор-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-он.

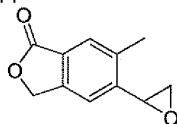
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,82 (д, J=8-0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=11, 17,5 Гц, 1H), 5,97 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=11 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H).

35 Стадія E: 4-хлор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 4-хлор-5-етеніл-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,1 г, 5,7 ммоль) в ДХМ (40 мл) додають m-CPBA (1,9 г, 8,5 ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Аналізи ТШХ і РХ показують утворення цільового продукту і наявність деякої кількості вихідного матеріалу, що не прореагував. Реакційну суміш розбавляють ДХМ (200 мл), промивають водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушать над сульфатом натрію, упарюють і очищують флеш-хроматографією (силікагель), одержуючи 4-хлор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 2,75 (м, 1H).

45 Промпкний продукт 12 (рацемат і розділені енантіомери)



6-Метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія A: 5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-2-бензофуран-1(3H)-ону (15,0 г, 70,4 ммоль), алілтрибутилолова (25,6 г, 77,5 ммоль), LiCl (11,8 г, 282 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 г, 10 ммоль) в 100 мл толуолу нагрівають в атмосфері N<sub>2</sub> до 90-100 °C і витримують у вказаних умовах протягом ночі. Після охолодження суміш розбавляють 250 мл EtOAc і фільтрують. Фільтрат промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють досуха. Залишок очищують за допомогою колонки (ДХМ/петролейний ефір=1:5), одержуючи 5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

Стадія B: 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

Через розчин 5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (13,5 г, 45,2 ммоль) в 200 мл суміші ДХМ/MeOH (об./об.=1:1) при -78 °C протягом 30 хвилин барботують O<sub>3</sub>, потім протягом 15 хвилин при -78 °C барботують N<sub>2</sub>. До суміші додають 20 мл Me<sub>2</sub>S, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють досуха. Залишок розчиняють в MeOH (100

мл) і розчин охолоджують до 0 °C. До розчину порціями додають NaBH<sub>4</sub> (5,90 г, 155 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 1 години, потім гасять лимонною кислотою (водн.) і тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають NaHCO<sub>3</sub> (водн.) і насиченим розчином солі, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють досуха. Залишок очищають колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір=1:5), одержуючи 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 3,01 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Стадія С: 5-(2-гідроксіетил)-6-йод-2-бензофуран-1(3H)-он

До охолодженого (0 °C) розчину 5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону (9,00 г, 50,6 ммоль) в 100 мл TfOH додають NIS (12,5 г, 55,6 ммоль), суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 2 годин і потім виливають в суміш лід-вода (500 мл). Розчин тричі екстрагують 500 мл EtOAc і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір=1:5), одержуючи цільовий 5-(2-гідроксіетил)-6-йод-2-бензофуран-1(3H)-он (6 г) і ізомерний побічний продукт 5-(2-гідроксіетил)-4-йод-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,93 (кв., J=6,3 Гц, 2H), 3,16 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,45 (т, J=5,5 Гц, 1H).

Стадія D: 5-(2-гідроксіетил)-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

У колбу з магнітною мішалкою завантажують 5-(2-гідроксіетил)-6-йод-2-бензофуран-1(3H)-он (6,00 г, 19,7 ммоль), додають Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (452 мг, 0,493 ммоль), PPh<sub>3</sub> (1 г, 4 ммоль) і NMP (50 мл). Суміш продувають N<sub>2</sub> і нагрівають до 50 °C протягом 10 хвилин, потім додають CuI (375 мг, 1,97 ммоль). Суміш витримують при вказаній температурі протягом додаткових 10 хвилин, до суміші додають Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,30 г, 29,6 ммоль), одержану суміш нагрівають до 120 °C і витримують при вказаній температурі протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) і екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Залишок очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи 5-(2-гідроксіетил)-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,93 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).

Стадія E: 2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етилметансульфонат

До розчину 5-(2-гідроксіетил)-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,20 г, 6,25 ммоль) і TEA (2,5 г, 25 ммоль) в ДХМ (100 мл) додають MsCl (1,40 г, 12,5 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі, потім промивають водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать і упарюють досуха. Одержаний 2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етилметансульфонат використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія F: 5-етеніл-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

До суміші 2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етилметансульфонату (2,00 г, 7,41 ммоль) і TEA (5 мл) в ДХМ (50 мл) при 0 °C повільно додають DBU (5 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім розбавляють 50 мл ДХМ, тричі промивають 2N HCl і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать і упарюють досуха. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 5-етеніл-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он.

Стадія G: 6-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

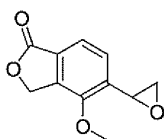
До розчину 5-етеніл-6-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,00 г, 5,75 ммоль) в 50 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (3,50 г, 17,4 ммоль) в 50 мл ДХМ при 0 °C. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 днів. Суміш промивають водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> доти, поки KI-індикаторний папір не змінить колір. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і потім упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (діоксид кремнію), одержуючи 6-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС M+1 (обчислено 191, знайдено 191).

Енантіомери продукту розділяють хіральною ВЕРХ (колонка: Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм I.D., 5 мкм; рухома фаза: метанол 15 % в MeCN).

Ізомер A: РХ-[МС M+1] 191.



Ізомер В: PX-[MC M+1] 191.  
Промпкний продукт 13



4-(Метилоксі)-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1-(3Н)-он

5 Стадія А: (3-бром-2-метоксифеніл)метанол

У круглодонній колбі об'ємом 250 мл 3-бром-2-метоксибензойну кислоту (4,0 г, 17 ммоль, 1,0 екв.) розчиняють в ТГФ (100 мл). Розчин охолоджують до температури 0 °С. До одержаного розчину по краплях додають комплекс боран/ТГФ (1н, 17,3 мл, 17,3 ммоль). Розчин нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакцію гасять додаванням водного розчину хлориду амонію і суміш упарюють. Залишок розбавляють EtOAc, промивають 1н HCl, потім водним розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі і водою. Органічну фазу сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють. Сирий продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення. PX-MC (IE, m/z): 200,95 [M+1-OH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,27 хв.

15 Стадія В: 5-бром-4-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он

У колбу, завантажену (3-бром-2-метоксифеніл)метанолом (3,0 г, 14 ммоль, 1,0 екв.), додають трифторацетат талію (10,0 г, 18,4 ммоль, 1,3 екв.). До одержаної суміші додають трифтороцтову кислоту (25 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім упарюють. Надлишок ТФОК видаляють з використанням високого вакууму. До залишку додають хлорид паладію (245 мг, 1,38 ммоль, 0,1 екв.), оксид магнію (1,10 г, 27,6 ммоль, 2,0 екв.) і метанол (35 мл). Реакційну суміш продувають оксидом вуглецю три рази і перемішують в атмосфері СО при кімнатній температурі протягом 2 годин. До одержаного розчину додають етилацетат. Суміш фільтрують через пухкий шар целіту і промивають EtOAc. Фільтрат упарюють і завантажують в колонку з силікагелем. Фракції, що містять 5-бром-4-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он, упарюють.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72 (1Н, ароматичний, д, J=8,0 Гц), 7,49 (1Н, ароматичний, д, J=8,0 Гц), 5,44 (2Н, с, CH<sub>2</sub>-лактон), 4,00 (3Н, с, Me). PX-MC (IE, m/z): 244,8 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,67 хв.

Стадія С: 4-метокси-5-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл додають 5-бром-4-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он (430 мг, 1,8 ммоль, 1,0 екв.), трифтор(вініл)борат калію (474 г, 3,5 ммоль, 2,0 екв.), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (144 мг, 0,2 ммоль, 0,1 екв.) і триетиламін (493 мкл, 3,5 ммоль, 2,0 екв.). До одержаної суміші додають етанол (12 мл). Колбу дегазують і заповнюють газоподібним азотом. Реакційну суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш потім розбавляють EtOAc, фільтрують через пухкий шар целіту і промивають насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і очищають колонковою флеш-хроматографією (biotage, системи розчинника: 0-50 % EtOAc/гексан). Фракції, що містять цільовий продукт, збирають і упарюють, одержуючи 4-метокси-5-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

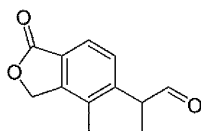
<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,62 (1Н, ароматичний, д, J=7,9 Гц), 7,55 (1Н, ароматичний, д, J=7,9 Гц), 7,02 (1Н, -CH=CH<sub>2</sub>, д×д, J=11,3 Гц, J=17,8 Гц), 5,79 (1Н, -CH=CH<sub>2</sub>, д, J=17,7 Гц), 5,24 (1Н, -CH=CH<sub>2</sub>, д, J=11,3 Гц), 5,39 (2Н, CH<sub>2</sub>-О-, с), 3,88 (3Н, Me, с).

Стадія D: 4-метокси-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

4-Метокси-5-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он (120 мг, 0,63 ммоль, 1,0 екв.) завантажують в круглодонну колбу об'ємом 100 мл і розчиняють в дихлорметані (5 мл). Розчин охолоджують до температури 0 °С і порціями додають 3-хлорнадбензойну кислоту (327 мг, 1,89 ммоль, 2,0 екв.). Після цього суміш продувають N<sub>2</sub> і перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. До одержаного розчину додають воду (5 мл). Сирий продукт екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (5 мл), сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують, упарюють і очищають колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc 0-50 %). Одержують цільовий продукт.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,56 (1Н, ароматичний, д, J=7,6 Гц), 7,31 (1Н, ароматичний, д, J=7,6 Гц), 5,50 (2Н, м, CH<sub>2</sub>-лактон), 4,23 (1Н, м), 4,02 (3Н, с, Me), 3,22 (1Н, м), 2,72 (1Н, м).

Промпкний продукт 14



2-(4-Метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропаналь

Стадія А: 4-метил-5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

Суміш 5-бром-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону (980 мг, 4,3 ммоль), алілтрибутилова (1,7 г, 5,2 ммоль), LiCl (550 мг, 12,9 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 г) в безводному толуолі кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи 4-метил-5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

Стадія В: (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)оцтова кислота

До розчину 4-метил-5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3Н)-ону (2,10 г, 11,2 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (50 мл), ацетонітрилі (50 мл) і воді (75 мл) додають перйодат натрію (12 г, 55,8 ммоль) і гідрат оксиду рутенію (210 мг) і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Суміш розбавляють 100 мл ДХМ і 100 мл води. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)оцтову кислоту.

Стадія С: 1,1-диметилетил-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетат

До розчину (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)оцтової кислоти (100 мг, 0,48 ммоль) в безводному ДХМ (10 мл) по краплях при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub> додають 1,1-диметилетил-N, N-біс-(1-метилетил)імідокарбамат (485 мг, 2,0 ммоль). Потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрують, фільтрат промивають 2н HCl і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадія D: 1,1-диметилетил-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропаноат

Розчин 1,1-диметилетил-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетату (770 мг, 3,1 ммоль) в 30 мл безводного ТГФ охолоджують до температури -78 °С. До реакційної суміші при -78 °С по краплях додають NaHMDS (4,0 ммоль). Після додавання суміш перемішують при температурі -78 °С протягом 1 години і після цього по краплях при -78 °С додають CH<sub>3</sub>I (462 мг, 3,20 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакцію гасять розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропаноат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,67 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,80 (дд, J=7,0 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H).

Стадія Е: 2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропанова кислота

До розчину 1,1-диметилетил-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропаноату (400 мг, 1,4 ммоль) в 10 мл безводного ДХМ по краплях при кімнатній температурі додають ТФОК (2,5 мл). Після цього суміш перемішують протягом 1 години. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи сиру 2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропанову кислоту, яку використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія F: 5-(2-гідрокси-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он

До розчину 2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропанової кислоти (300 мг, 1,4 ммоль) в 18 мл безводного ТГФ по краплях при 0 °С додають BH<sub>3</sub>·ТГФ (2 мл, 2 ммоль). Після цього суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують протягом 3 годин. Далі суміш гасять додаванням MeOH і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 5-(2-гідрокси-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,77 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,27 (д, J=7,0 Гц, 3H).

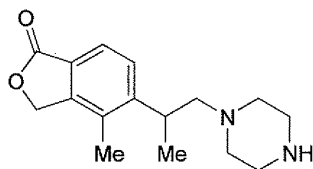
Стадія G: 2-(4-Метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)пропаналь

5-(2-Гідрокси-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он (161 мг, 0,781 ммоль, 1,0 екв.) розчиняють в ДХМ (6 мл). До одержаного розчину додають перйодинан Десса-Мартіна (397 мг, 0,937 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2

годин. До реакційної суміші додають ДХМ (10 мл),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (6 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого утворюються два шари. Нижній шар відділяють і промивають водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином солі і водою, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха. Сирий продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 9,70 (1H, с, CHO), 7,79 (1H, д,  $J=7,8$  Гц), 7,28 (1H, д,  $J=7,8$  Гц), 5,28 (2H, с), 3,27 (1H, м), 2,32 (3H, с), 1,50 (3H, д,  $J=7,2$  Гц).

Промпкний продукт 15



4-Метил-5-(1-метил-2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

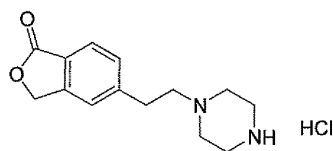
Стадія А: трет-бутил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропіл]піперазин-1-карбоксилат

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл 2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропаналь (100 мг, 0,49 ммоль, 1,0 екв.) і Вос-піперазин (91 мг, 0,49 ммоль, 1,0 екв.) розчиняють в ДХМ (10 мл). До одержаного розчину додають триацетоксиборгідрид натрію (208 мг, 0,98 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш розбавляють ДХМ (10 мл), промивають водним бікарбонатом, водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють. Вказаний в заголовку продукт одержують після очищення залишку колонковою флеш-хроматографією (5 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ). РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 375,41  $[\text{M}+1]^+$ ;  $t_R=2,47$  хв.

Стадія В: 4-метил-5-(1-метил-2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

Трет-бутил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)пропіл]піперазин-1-карбоксилат (160 мг, 0,43 ммоль) перемішують в ТФОК (3 мл) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш упарюють протягом ночі у високому вакуумі з використанням насоса високого вакууму, одержуючи цільовий продукт, який може бути перетворений в його вільну основу розподілом між органічним розчинником і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 275,38  $[\text{M}+1]^+$ ;  $t_R=0,38$  хв.

Промпкний продукт 16



Гідрохлорид 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону

Стадія А: 5-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-2-бензофуран-1(3H)-он

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 5 л, забезпечену магнітною мішалкою, firestone клапаном, термopарою, зворотним холодильником і нагрівальною оболонкою, завантажують тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію (500 мг, 1,72 ммоль), ацетат паладію(II) (250 мг, 1,1 ммоль) і 5-бром-2-бензофуран-1(3H)-он (100 г, 469 ммоль). У колбу додають ДМФА (1,88 л) і суміш три рази дегазують, чергуючи створення вакууму і продування газоподібним азотом. За допомогою канюлі до суміші додають комерційно доступний розчин бром-(1,3-діоксолан-2-ілметил)цинку (1,033 л, 516 ммоль) і суміш знов дегазують три рази. Потім суміш нагрівають до  $85^\circ\text{C}$  і витримують при вказаній температурі протягом 5 годин. Аналіз ВЕРХ-МС показує, що реакція не завершена. Суміш перемішують при температурі  $85^\circ\text{C}$  протягом додаткових 5 годин. Після цього суміші дають можливість охолотитися до кімнатної температури протягом ночі. До суміші додають 2-метилтетрагідрофуран (2 л) і насичений розчин солі і суміш перемішують протягом 5 хвилин. Шари розділяють і водний шар знов екстрагують 2-метилтетрагідрофураном. Органічні шари об'єднують, тричі промивають насиченим розчином солі (4 л кожного разу), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (картридж: 1,5 кг діоксиду кремнію; елюювання з градієнтом: 0-20 % етилацетат в дихлорметані), одержуючи 5-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-2-бензофуран-1(3H)-он. МС:  $m/z$  221  $(\text{M}+1)^+$ .

Стадія В: (1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід

5-(1,3-Діоксолан-2-ілметил)-2-бензофуран-1(3H)-он (61 г, 280 ммоль) об'єднують з водою (2,2 л) в круглодонній колбі об'ємом 5 л, забезпеченій насадкою Кляйзена, термopарою, магнітною мішалкою і барботером для введення азоту. До суміші додають водний розчин  $\text{HCl}$

(2М, 1,14 л, 2,29 моль), одержану суміш нагрівають до 40 °С і витримують при вказаній температурі протягом 8 годин. Потім суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш тричі екстрагують 2 л етилацетату. Об'єднані органічні шари упарюють, одержуючи (1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід. МС: m/z 177 (M+1)<sup>+</sup>.

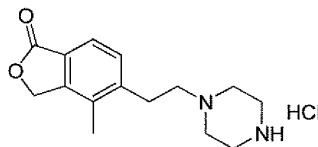
5 Стадія С: 1,1-диметилетил-4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат

У тригорлу колбу об'ємом 5 л, забезпечену барботером для введення газоподібного азоту, термopарою і магнітною мішалкою, завантажують (1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід (46,1 г, 262 ммоль) і дихлорметан (1 л). До суміші додають 1-Вос-піперазин (48,7 г, 262 ммоль) в 1 л дихлорметану і суміш перемішують протягом 5 хвилин. До суміші порціями додають триацетоксиборгідрид натрію (111 г, 523 ммоль) при кімнатній температурі і одержану суміш перемішують протягом 1 години. Додають воду (1 л) і суміш перемішують протягом 10 хвилин. Після зменшення виділення газу органічний шар відділяють і водний шар екстрагують метиленхлоридом (1 л). Органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі і упарюють. Сирий продукт очищають MPLC (силікагель, елюювання з градієнтом 0-100 %: від 5 % метанол/ДХМ (розчинник А) до чистого ДХМ (розчинник В)), одержуючи 1,1-диметилетил-4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія D: гідрохлорид 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону

До суміші 1,1-диметилетил-4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилату (120 г, 347 ммоль) і діоксану (800 мл) додають 4н HCl в діоксані (87,0 мл, 347 ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють і зберігають у вакуумі протягом ночі, одержуючи гідрохлорид 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону. Продукт може використовуватися сам по собі або піддаватися перетворенню у вільну основу розподілом між органічним розчинником і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. МС: m/z 247 (M+1)<sup>+</sup>.

Промпкний продукт 17



Гідрохлорид 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону

Стадія A: 4-метил-5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

30 У колбу завантажують 5-бром-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (320 мг, 1,409 ммоль), магнітну мішалку, потім додають алілтри-н-бутилово (0,655 мл, 2,11 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (244 мг, 0,211 ммоль), хлорид літію (179 мг, 4,23 ммоль) і толуол (15 мл). Реакційну суміш продувають азотом 2 рази, потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Продукт виділяють хроматографією (силікагель), одержуючи 4-метил-5-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

Стадія B: (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід

Розчин олефіну, одержаного в попередній стадії (220 мг, 1,2 ммоль), в MeOH (20 мл) охолоджують до температури -78 °С. Через одержаний розчин барботують озон доти, поки реакційна суміш не набуде блакитного забарвлення. Для видалення надлишку озону через розчин барботують газоподібний азот, потім додають DMS (0,870 мл, 11,7 ммоль). Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією, одержуючи (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 9,78 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

45 Стадія С: 1,1-диметилетил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат

До розчину (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегіду (160 мг, 0,84 ммоль) і 1-Вос-піперазину (234 мг, 1,26 ммоль) в MeOH (5 мл) додають NaCNBH<sub>3</sub> (149 мг, 2,52 ммоль) і декілька крапель оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТШХ показує хороше протікання реакції, і її завершення. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (100 мл), промивають водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, адсорбують на силікагель і очищають MPLC. 1,1-Диметилетил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат збирають після видалення розчинників. РХ/МС: m/z 361 (M+1)<sup>+</sup>.

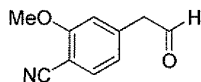
55 Стадія D: гідрохлорид 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону

1,1-Диметилетил-4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат (245 мг) обробляють 4н розчином HCl в діоксані і хід реакції відстежують до

повного її завершення. Суміш упарюють, одержуючи гідрохлорид 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону. Гідрохлорид може бути перетворений у вільну основу, коли це необхідно, розподілом між органічним розчинником (EtOAc, ДХМ або 30 %IPA/CHCl<sub>3</sub>) і насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ м.ч. 12,4 (ушир., 1H), 9,80 (ушир., 2H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,64-3,27 (м, 10H).

Промпкний продукт 18



2-(Метилокси)-4-(2-оксоетил)бензонітрил

10 Стадія А: етил-(3-метокси-4-[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]феніл)-ацетат

Етил-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)ацетат (12 г, 57 ммоль) розчиняють в безводному дихлорметані (200 мл). До розчину додають 4-диметиламінопіридин (0,70 г, 0,10 екв.) і потім триетиламін (9,6 мл, 69 ммоль). Після цього розчин охолоджують до -78 °С на бані з сумішшю сухого льоду і ацетону, поміщаючи розчин в атмосферу азоту. До суміші повільно додають трифторметансульфоновий ангідрид (9,6 мл, 57 ммоль) і реакційній суміші дають можливість нагрітися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (200 мл) і промивають водою (2×100 мл). Органічний шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха при зниженому тиску, одержуючи етил-(3-метокси-4-[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]феніл)ацетат, який використовують без додаткового очищення. РХ/МС [(M+1)-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>=269,0; t<sub>R</sub>=3,5 хв.

20 Стадія В: етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетат

Етил-(3-метокси-4-[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]феніл)ацетат (16,6 г) розчиняють в безводному диметилформаміді (100 мл). Додають ціанід цинку (3,4 г, 5,29 ммоль) і суміш продувають газоподібним азотом. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (5,6 г, 4,9 ммоль), реакційну суміш нагрівають до 80 °С і витримують при вказаній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і розбавляють водою (200 мл), додають етилацетат (400 мл) і суміш фільтрують для видалення будь-яких твердих речовин. Фільтрат переносять в ділильну лійку і шари розділяють. Водний шар знов екстрагують етилацетатом (2×100 мл). Органічні шари об'єднують і сушать над сульфатом магнію. Після цього об'єднані органічні шари фільтрують і упарюють досуха при зниженому тиску і надлишок диметилформаміду видаляють упарюванням у вакуумі при 65 °С протягом 1,5 години, одержуючи сирий продукт. Сирий продукт очищають хроматографією (силікагель; етилацетат/гексани 2:3), одержуючи етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетат.

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,0 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,10 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); РХ-МС: (M+1)<sup>+</sup>=220,17; t<sub>R</sub>=1,36 хв.

Стадія С: 4-(2-гідроксіетил)-2-метоксибензонітрил

40 LiBH<sub>4</sub> (1,7 мл, 3,4 ммоль, 2М в ТГФ) додають до перемішаного розчину етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетату (0,50 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °С. Одержаний розчин перемішують протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (15 мл) і одержаний розчин екстрагують дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (елювання з градієнтом: EtOAc:гексани від 7:3 до 1:1), одержуючи 4-(2-гідроксіетил)-2-метоксибензонітрил.

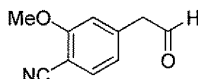
45 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,52 (д, 1H, J=7,0 Гц), 6,91 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,88 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,93 (т, 2H, J=6,4 Гц); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=178,3; t<sub>R</sub>=2,1 хв.

Стадія D: 2-метокси-4-(2-оксоетил)бензонітрил

50 До перемішаного розчину 4-(2-гідроксіетил)-2-метоксибензонітрилу (1,5 г, 8,5 ммоль) в сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0 °С однією порцією додають періодинан Десса-Мартіна (3,6 г, 8,5 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі і гасять сумішшю (1:1) насиченого розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 мл) і насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). Одержану суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл) і шари розділяють. Водну фазу екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі, одержуючи 2-метокси-4-(2-оксоетил)бензонітрил. Залишок використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

55 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 9,77 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=1,1 Гц), 6,79 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,76 (с, 2H); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=176,26; t<sub>R</sub>=1,98 хв.

Промпкний продукт 18 (спосіб 2)



## 2-(Метилоксі)-4-(2-оксоетил)бензонітрил

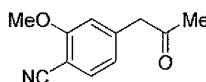
## Стадія А: 2-(метилокси)-4-проп-2-ен-1-ілбензонітрил

У колбу об'ємом 50 мл з магнітною мішалкою додають 2-метокси-4-бромбензонітрил (0,30 г, 1,4 ммоль), тетракистрифенілфосфінапаладій (82 мг, 0,071 ммоль), алілтри-н-бутилолово (0,877 мл, 2,83 ммоль) і хлорид літію (0,120 г, 2,83 ммоль). Одержану суміш розчиняють в безводному толуолі (16 мл); колбу поміщають на масляну баню і суміш нагрівають до 130 °С; аналізи РХ і ТШХ (гексани/EtOAc=1/0,3) показують, що реакція пройшла повністю. Масляну баню видаляють і суміш охолоджують до кімнатної температури. У колбу виливають EtOAc (40 мл), суміш переносять в ділильну лійку і промивають водним розчином NaCl. Органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок розчиняють в ДХМ і абсорбують на силікагель. Силікагель завантажують в колонку (діоксид кремнію) для розділення (гексани/EtOAc 1/0,3), одержуючи 2-(метилокси)-4-проп-2-ен-1-ілбензонітрил. РХ-МС (ІЕ, m/z): 174 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,10 хв.

## Стадія В: 2-(метилоксі)-4-(2-оксоетил)бензонітрил

У колбу об'ємом 25 мл з магнітною мішалкою додають 2-(метилокси)-4-проп-2-ен-1-ілбензонітрил (0,150 г, 0,866 ммоль) і MeOH (8 мл). Колбу поміщають на охолоджувальну баню з температурою -78 °С. Через суміш в колбі протягом приблизно 10 хвилин барботують озон, потім до суміші додають диметилсульфід (1,5 мл, 0,024 ммоль). Охолоджувальну баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години; РХ показує, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш упарюють досуха, одержуючи 2-(метилоксі)-4-(2-оксоетил)бензонітрил. РХ-МС (ІЕ, m/z): 176 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1,49 хв.

## Промпкний продукт 19



## 2-(Метилоксі)-4-(2-оксопропіл)бензонітрил

## Стадія А: 4-(2-гідроксипропіл)-2-метоксибензонітрил

До перемішаного розчину 2-метокси-4-(2-оксоетил)бензонітрилу (1,5 г, 8,5 ммоль) в дихлорметані (30 мл) при 0 °С додають 2,8 мл (8,5 ммоль) 3,0М розчини броміду метилмагнію в ТГФ. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і суміш перемішують протягом 12 годин. Після цього реакцію гасять додаванням 10 мл 1н соляної кислоти і суміш екстрагують дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищають на діоксиді кремнію (елювання: 30 % EtOAc/гексани), одержуючи 4-(2-гідроксипропіл)-2-метоксибензонітрил.

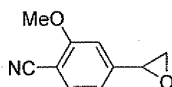
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,47 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,85 (дд, 1H, J=3,4 Гц), 6,82 (с, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,93 (д, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,25 (д, 2H, J=6,1 Гц); РХ-МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=192,30; t<sub>R</sub>=2,39 хв.

## Стадія В: 2-метокси-4-(2-оксопропіл)бензонітрил

До перемішаного розчину 4-(2-гідроксипропіл)-2-метоксибензонітрилу (1,5 г, 7,6 ммоль) в сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0 °С однією порцією додають перйодинан Десса-Мартіна (4,2 г, 9,9 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі і гасять сумішшю (1:1) насиченого водного розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл) і насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Одержану суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) і шари розділяють. Водну фазу екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі, одержуючи 2-метокси-4-(2-оксопропіл)бензонітрил. Сирий залишок використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,55 (дд, 1H, J=1,6 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,83 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,25 (с, 3H); РХ-МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=190,32; t<sub>R</sub>=2,31 хв.

## Промпкний продукт 20



## 2-(Метилоксі)-4-оксиран-2-ілбензонітрил

## Стадія А: 4-форміл-2-метоксибензонітрил

До розчину ваніліну (20,0 г, 131 ммоль) в ДМФА (200 мл) при кімнатній температурі додають карбонат калію (36 г, 263 ммоль) і 4-нітрофенілтрифторметансульфонат (54,0 г, 197 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. У реакційну суміш додають EtOAc (600 мл) і органічний шар промивають три рази водою, сушать, фільтрують і упарюють. Сирий продукт

очищують флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: етилацетат/гексани 1:9→3:7), одержуючи 4-форміл-2-метоксифенілтрифторметансульфонат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 10,02 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H); РХ-МС: (ІЕ, m/z) 284,98 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=3,31 хв.

5 Стадія В: 4-форміл-2-метоксибензонітрил

Суміш 4-форміл-2-метоксифенілтрифторметансульфонату (37,0 г, 130 ммоль), ціаніду цинку (61,0 г, 521 ммоль) і тетракистрифенілфосфінапаладію(0) (22,6 г, 19,5 ммоль) в ДМФА (300 мл) перемішують при 110 °С протягом 8 годин. У реакційну суміш додають EtOAc і органічний шар двічі промивають водою, сушать, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією (силікагель; елюювання: етилацетат/гексани 3:7), одержуючи 4-форміл-2-метоксибензонітрил.

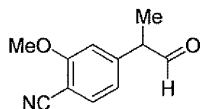
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 10,08 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,06 (с, 3H); РХ/МС (ІЕ, m/z) 162,07 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія С: 2-метоксі-4-(оксиран-2-іл)бензонітрил

15 До охолодженого розчину NaH (0,16 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) по краплях додають розчин йодиду триметилсульфонію (0,91 г, 4,5 ммоль) в ДМСО (20 мл). Одержану суміш перемішують при температурі 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 20 хвилин. До суміші додають розчин 4-форміл-2-метоксибензонітрилу (0,60 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (20 мл). Одержану реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 годин, потім дають можливість суміші повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішують суміш при даній температурі протягом 12 годин. ТШХ показує повну витрату вихідної речовини (елюювання: 25 % етилацетат/гексани). Реакційну суміш охолоджують до 0 °С і реакцію гасять додаванням по краплях води. Суміш екстрагують етилацетатом (2×70 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрують. Фільтрат упарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель; елюювання: 10-30 % EtOAc-гексани), одержуючи 2-метоксі-4-(оксиран-2-іл)бензонітрил.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,57 (д, J=8 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=1,1 Гц, J=1,2 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,22 (дд, J=0 5,2, Гц, J=4,1 Гц, 1H), 2,77 (J=2,5 Гц, 1H); РХ/МС (ІЕ, m/z) 176,33 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,55 хв.

30 Промпкний продукт 21



4-(1-Метил-2-оксоетил)-2-(метилокси)бензонітрил

Стадія А: етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)пропаноат

35 До суспензійного розчину NaH (0,18 г, 4,6 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) в ТГФ (50 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub> по краплях додають розчин етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетату (1,0 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин при вказаній температурі. Після цього суміші дають можливість нагрітися до температури навколишнього середовища. Суміш знов охолоджують до 0 °С. До суміші додають метилйодид (0,28 мл, 4,6 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш підкисляють 1М соляною кислотою і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель: гексан/EtOAc 15/1), одержуючи етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)пропаноат.

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,53 (д, 1H, J=8 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8 Гц), 6,95 (с, 1H), 4,17 5 (кв., 2H, J=3,4 Гц), 3,97 (с, 3H), 3,76 (кв., 1H, J=9,1 Гц), 1,53 (д, 3H, J=7,1 Гц), 1,25 (т, 3H, J=7,1 Гц); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=234,28; t<sub>R</sub>=3,12 хв.

Стадія В: 4-(1-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксибензонітрил

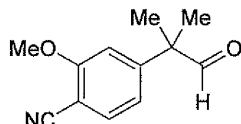
50 LiBH<sub>4</sub> (0,55 мл, 1,1 ммоль, 2М в ТГФ) додають до перемішаного розчину етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)пропаноату (0,17 г, 0,73 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °С. Одержаний розчин перемішують протягом 12 годин. До розчину додають воду (15 мл) і одержану суміш екстрагують дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією (елюювання з градієнтом: EtOAc-гексани 7:3→1:1), одержуючи 4-(1-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксибензонітрил.

55 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,49 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=1,4 Гц), 6,83 (с, 1H), 5 3,92 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J=6,8 Гц), 2,97 (кв., 1H, J=6,8 Гц), 1,28 (д, 3H, J=6,9 Гц); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=192,32; t<sub>R</sub>=2,32 хв.

Стадія С: 2-метоксі-4-(1-оксопропан-2-іл)бензонітрил

До перемішаного розчину 4-(1-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксибензонітрилу (0,12 г, 0,63 ммоль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0 °C однією порцією додають періодинан Десса-Мартіна (0,35 г, 0,82 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі і гасять сумішшю (1:1) насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) і насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Одержану суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) і шари розділяють. Водну фазу екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і упарюють у вакуумі, одержуючи сирий 2-метокси-4-(1-оксопропан-2-іл)бензонітрил. Сирий залишок використовують в наступних реакціях без додаткового очищення. РХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 190,32$ ;  $t_R = 2,47$  хв.

Промпкний продукт 22



4-(1,1-Диметил-2-оксоетил)-2-(метилокси)бензонітрил

Стадія А: етил-(3-метокси-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-ацетат

Етил-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)ацетат (12,0 г, 57,1 ммоль) розчиняють в безводному дихлорметані (200 мл). До розчину додають 4-диметиламінопіридин (0,70 г, 0,10 екв.) і потім триетиламін (9,55 мл, 68,5 ммоль). Розчин в атмосфері азоту охолоджують на бані з сумішшю сухого льоду і ацетону. До розчину повільно додають трифторметансульфоновий ангідрид (9,60 мл, 57,1 ммоль) і реакційній суміші дають можливість нагрітися до температури навколишнього середовища. Після цього реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (200 мл) і промивають водою (2×100 мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють досуха при зниженому тиску, одержуючи сирий етил-(3-метокси-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-ацетат. РХ/МС:  $[(M+1)-\text{CO}_2\text{Et}]^+ = 269,0$ ;  $t_R = 3,5$  хв.

Стадія В: етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетат

Сирий етил-(3-метокси-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-ацетат (16,61 г) розчиняють в безводному диметилформаміді (100 мл). До розчину додають ціанід цинку (3,42 г, 29,1 ммоль) і розчин продувають газоподібним азотом. До розчину додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (5,61 г, 4,85 ммоль), реакційну суміш нагрівають до 80 °C і витримують при вказаній температурі протягом 4 годин. Після цього реакційній суміші дають можливість охолотитися до температури навколишнього середовища, суміш розбавляють водою (200 мл) і додають етилацетат (400 мл). Об'єднані шари фільтрують для видалення будь-яких твердих речовин, фільтрат переносять в ділільну лійку і шари розділяють. Водний шар знов екстрагують етилацетатом (2×100 мл), органічні шари об'єднують і сушать над сульфатом магнію. Сухі органічні шари фільтрують і упарюють досуха при зниженому тиску, і надмірний диметилформамід видаляють випарюванням у вакуумі при 65 °C протягом 1,5 години, одержуючи сиру сполуку, вказану в заголовку (20 г). Сирий продукт очищують хроматографією (силікагель; елюювання: етилацетат/гексани 2:3), одержуючи етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетат.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  м.ч. 7,67 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,0 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,10 (кв.,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 1,19 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H); РХ/МС:  $(M+1)^+ = 220,17$ ;  $t_R = 1,36$  хв.

Стадія С: етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-2-метилпропаноат

До суспензійного розчину  $\text{NaNH}$  (0,365 г, 9,12 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) в ТГФ (50 мл) при 0 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  по краплях додають розчин етил-(4-ціано-3-метоксифеніл)ацетату (1,0 г, 4,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин при вказаній температурі. Суміші дають можливість нагрітися до температури навколишнього середовища. Після цього суміш знов охолоджують до 0C. До суміші додають метилйодид (0,570 мл, 9,12 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш підкисляють 1М соляною кислотою і екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель; елюювання: гексан/ $\text{EtOAc}$  15/1), одержуючи етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-2-метилпропаноат.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,54 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц), 7,02 (дд, 1H,  $J=1,6$  Гц), 6,95 (д, 1H,  $J=1,4$  Гц), 4,17 (кв., 2H,  $J=7,2$  Гц), 3,96 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,23 (т, 3H,  $J=7,1$  Гц); РХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 248,33$ ;  $t_R = 3,28$  хв.

Стадія D: 4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-метоксибензонітрил

$\text{LiBH}_4$  (0,485 мл, 0,971 ммоль, 2М в ТГФ) додають до перемішаного розчину етил-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-2-метилпропаноату (0,160 г, 0,647 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °C.



Одержаний розчин перемішують протягом 12 годин. До розчину додають воду (15 мл) і суміш екстрагують дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (елювання з градієнтом:  $\text{EtOAc}$ -гексани, від 7:3 до 1:1), одержуючи нероздільну суміш, що

містить, головним чином, 4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-метоксибензонітрил.

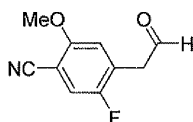
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,55 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц), 6,88 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц), 7,02 (с, 1H), 3,98

(с, 3H), 3,69 (с, 2H), 1,38 (с, 6H); РХ/МС:  $[(\text{M}-\text{H})]^+=206,35$ ;  $t_R=2,65$  хв.

Стадія Е: 2-метокси-4-(2-метил-1-оксопропан-2-іл)бензонітрил  
До перемішаного розчину 4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-метоксибензонітрилу (0,120

г, 0,585 ммоль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0 °С однією порцією додають періодинан Десса-Мартіна (0,322 г, 0,760 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі і реакцію гасять сумішшю (1:1) насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) і насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Одержану суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) і шари розділяють. Водну фазу екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і упарюють у вакуумі, одержуючи сирий альдегід. Сирий залишок використовують в наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС:  $[(\text{M}-\text{H})]^+=204$ ;  $t_R=2,95$  хв.

Промпкний продукт 23



5-Фтор-2-(метилоксі)-4-(2-оксоетил)бензонітрил

Стадія А: ди-трет-бутил-(4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)пропандіоат

Суспензію  $\text{NaNH}$  (60 % в мінеральному маслі, 0,33 г, 8,3 ммоль) в сухому ДМФА (20 мл) перемішують і охолоджують до 0 °С і додають ди-трет-бутилмалонат (1,5 г, 7,1 ммоль). Суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і потім додають 4,5-дифтор-2-

метоксибензонітрил (1,0 г, 5,9 ммоль). Суміш нагрівають до 80 °С і витримують при вказаній температурі протягом 4 годин з перемішуванням, потім охолоджують до кімнатної температури і виливають в суміш льодяної води (100 мл) і  $\text{AcOEt}$  (100 мл). Шари розділяють, органічний шар послідовно промивають водою і насиченим розчином солі, потім сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють.

Залишок очищають флеш-хроматографією (силікагель; елювання з градієнтом:  $\text{EtOAc}$ /гексани, 0→10 %), одержуючи ди-трет-бутил-(4-ціано-5-фтор-2-метоксифеніл)пропандіоат. РХ/МС:  $[(\text{M}+1)\text{-t-Bu, CO}_2\text{-t-Bu}]^+=210,1$ ;  $t_R=2,2$  хв.

Стадія В: (4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)оцтова кислота

Трифтороцтову кислоту (5 мл) додають до розчину ди-трет-бутил-(4-ціано-5-фтор-2-метоксифеніл)пропандіоату (1,3 г, 28 ммоль) в дихлорметані (5 мл) при кімнатній температурі.

Реакційну суміш перемішують протягом ночі, потім упарюють при зниженому тиску і залишок обробляють  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 мл) для ініціювання кристалізації. Кристали збирають фільтрацією, одержуючи (4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)оцтову кислоту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,44 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,78 (с, 2H); РХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=210,1$ ;  $t_R=0,62$  хв.

Стадія С: метил-(4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)ацетат

До розчину (4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)оцтової кислоти (5,0 г, 24 ммоль) в метанолі (50 мл) при 0 °С по краплях додають тіонілхлорид (2,3 мл, 31 ммоль). Суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 годин, потім упарюють у вакуумі і сушать у високому вакуумі, одержуючи метил-(4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)ацетат.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,35 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 2H).

Стадія D: 5-фтор-4-(2-гідроксіетил)-2-метоксибензонітрил

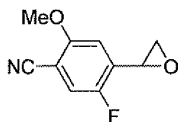
До розчину метил-(4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)ацетату (5,0 г, 22 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С додають боргідрид літію (14,6 мл, 29,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин, потім розбавляють насиченим розчином хлориду амонію і тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують і упарюють. Очищення колонковою хроматографією (силікагель; елювання з градієнтом:  $\text{EtOAc}$ /гексан, 50→100 %), дає 5-фтор-4-(2-гідроксіетил)-2-метоксибензонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,19 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,21 (ушир.с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (м, 2H), 2,92 (м, 2H); РХ/МС:  $[(\text{M}+1)]^+=196,2$ ;  $t_R=0,58$  хв.

Стадія Е: 5-фтор-2-метокси-4-(2-оксоетил)бензонітрил

До розчину 5-фтор-4-(2-гідроксietил)-2-метоксибензонітрилу (175 мг, 0,900 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додають періодинан Десса-Мартіна (0,53 г, 1,2 ммоль). Розчин перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, потім розбавляють насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і перемішують протягом 30 хвилин. Шари розділяють і водний шар двічі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і упарюють, одержуючи вказаний в заголовку альдегід, який використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

Промпкний продукт 24

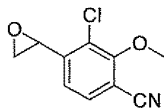


5-Фтор-2-метоксі-4-оксиран-2-ілбензонітрил

До розчину 5-фтор-4-(2-гідроксietил)-2-метоксибензонітрилу (0,68 г, 3,5 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,82 мл, 5,9 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додають метансульфонілхлорид (0,33 мл, 4,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 15 хвилин реакційну суміш вливають в насичений розчин хлориду амонію і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н  $\text{HCl}$ , насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарюють у вакуумі. Залишок знов розчиняють в дихлорметані (5 мл), розчин обробляють DBU (0,79 мл, 5,2 ммоль) і перемішують протягом 2 годин. ТШХ-аналіз показує конверсію в олефін. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н  $\text{HCl}$ , насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарюють у вакуумі. Одержаний олефін розчиняють в дихлорметані (5 мл) і обробляють метаклорнадбензойною кислотою (0,72 г, 4,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 3 години суміш розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують дихлорметаном (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий епоксид очищають колонковою хроматографією (силікагель; елювання з градієнтом:  $\text{EtOAc}$ :гексан,  $5 \rightarrow 80\%$ ), одержуючи 5-фтор-2-метоксі-4-оксиран-2-ілбензонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,32 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 2,76 (м, 1H); РХ/МС:  $[(M+1)]^+=194,1$ ;  $t_R=0,58$  хв.

Промпкний продукт 25



(2-Хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етиленоксид

Стадія А: трет-бутилметил-(R, S)-2-(2-хлор-4-ціано-3-фторфеніл)малонат

Трет-бутилметилмалонат (7,5 г, 43 ммоль) в ДМФА (50 мл) охолоджують на льодяній бані, потім до розчину порціями протягом 5 хвилин додають  $\text{NaH}$  (60 % в мінеральному маслі, 1,0 г, 42 ммоль), спостерігаючи виділення водню. Суспензії дають можливість нагрітися до кімнатної температури протягом 30 хвилин, в процесі чого суспензія перетворюється в розчин. До розчину додають 3-хлор-2,4-дифторбензонітрил (5,0 г, 28,8 ммоль) у формі твердої речовини, реакційну суміш нагрівають до  $90^\circ\text{C}$  і витримують при вказаній температурі протягом 4 годин, потім при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ (15 % етилацетат/гексани) показує присутність в суміші деякої кількості вихідної речовини, але більшу частину складає продукт при трохи більш низькому  $R^f$ . Реакційну суміш розбавляють простим ефіром і гасять, вливають у воду, що містить 2н  $\text{HCl}$ . Суміш двічі екстрагують ефіром і ефірні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Сирий продукт переносять в суміш (1:1) метанол:дихлорметан (50 мл) і додають 2М триметилсилілдіазометан в ефірі доти, поки жовте забарвлення не збережеться до повторної етерифікації будь-якою кислотою. Надлишок діазометану гасять оцтовою кислотою і суміш знов упарюють. Суміш, що містить продукт, розділяють флеш-хроматографією (елювання: етилацетат/гексани,  $5-10\%$ , потім  $10-20\%$ ), спочатку деяку кількість виділеної вихідної речовини, потім суміш продукту і ізомерного трет-бутилметил-(R, S)-2-(2-хлор-6-ціано-3-фторфеніл)малонату, згідно з ЯМР (900 мг), потім чистий вказаний в заголовку ізомер.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 1,46 (с, 9H), 3,79 (с, 3H), 5,15 (с, 1H), 7,448 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J=6,0, 8,2$ , 1H).

Стадія В: метил-(2-хлор-4-ціано-3-фторфеніл)ацетат

Розчин трет-бутилметил-(R, S)-2-(2-хлор-4-ціано-3-фторфеніл)малонату (4,80 г, 14,6 ммоль) в суміші (1:1) ТФОК:дихлорметан (50:50 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин і після цього упарюють у вакуумі. Залишок переносять в метанол і кип'ятять із зворотним холодильником доти, поки ВЕРХ/МС і ТШХ не показують повне декарбоксилування.

5 Суміш знов упарюють і залишок очищають флеш-хроматографією (10-40 % етилацетат/гексани), одержуючи чистий ізомер вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,73 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 7,234 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=6,1, 8,0 Гц, 1H).

Стадія С: метил-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)ацетат

10 Розчин метил-(2-хлор-4-ціано-3-фторфеніл)ацетату (1,40 г, 6,15 ммоль) в метанолі (30 мл) завантажують в дві пробірки для мікрохвильової обробки (MW) об'ємом 20 мл. У кожну MW-пробірку додають карбонат калію (2×850 мг). Кожну пробірку витримують в мікрохвильовому апараті при 130 °С протягом 60 хвилин, після чого ВЕРХ/МС показує відсутність вихідної речовини і повний гідроліз вихідних речовин в кислоти. Більшу частину метанолу видаляють у вакуумі і залишок розбавляють водою, підкисляють 2M HCl і суміш двічі екстрагують етилацетатом. Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Сирий продукт переносять в суміш (1:1) метанол:дихлорметан (50 мл) і до одержаної суміші додають 2M триметилсилілдіазометан доти, поки жовте забарвлення не збережеться до повторної етерифікації кислоти. Надлишок діазометану гасять оцтовою

20 кислотою і суміш упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: ДХМ/гексани, від 40 % до 100 % ДХМ), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 7,139 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,468 (д, J=8,0, 1H).

Стадія D: 2-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етанол

25 До розчину метил-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)ацетату (700 мг, 2,92 ммоль) в ТГФ (30 мл) додають 2M боргідрид літію (1,46 мл, 2,92 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють ефіром і гасять, виливаючи у воду, що містить 2n HCl. Суміш двічі екстрагують етилацетатом, органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі.

30 Одержану суміш розділяють флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 10-40 %), одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,10 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 7,175 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H).

Стадія E: 2-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етилметансульфонат

35 Розчин 2-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етанолу (205 мг, 0,969 ммоль), DIPEA (0,846 мл, 4,84 ммоль) і піридину (0,078 мл, 0,969 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють мезилхлоридом (0,110 мл, 1,417 ммоль), який додають по краплях. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, потім розбавляють ДХМ, двічі промивають водною лимонною кислотою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Залишок очищають флеш-хроматографією (20-50 % етилацетат/гексани), одержуючи вказаний в заголовку проміжний продукт.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,00 (с, 3H), 3,30 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,50 (т, J=6,6 Гц, 2H), 7,189 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,508 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Стадія F: (2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етилен

45 Розчин 2-(2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етилметансульфонату (207 мг, 0,714 ммоль) в ДХМ (4 мл) обробляють DBU (0,538 мл, 3,57 ммоль) і одержану суміш перемішують протягом ночі при 40 °С. ТШХ (50 % етилацетат/гексани) показує повне перетворення вихідних речовин в продукт з більш вираженою УФ-лінією. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і водним розчином лимонної кислоти і суміш двічі екстрагують ДХМ. Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Очищення залишку флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 5-20 %) приводить до одержання вказаного в заголовку проміжного продукту.

50 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 4,09 (с, 3H), 5,59 (д, J=11 Гц, 1H), 5,87 (д, J=17,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=11, 17,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1H).

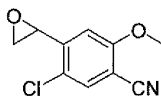
Стадія G: (2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етиленоксид

55 Розчин (2-хлор-4-ціано-3-метоксифеніл)етилену (120 мг, 0,620 ммоль) в ДХМ (6 мл) обробляють 85 % m-CPBA (208 мг, 0,930 ммоль) і перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш розбавляють ДХМ і перемішують з насиченим розчином бікарбонату натрію, що містить деяку кількість бісульфіту натрію. Суміш двічі екстрагують ДХМ і органічні шари промивають ще однією порцією насиченого розчину

бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі, одержуючи сирий вказаний в заголовку епоксид.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 2,68 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=4,1, 5,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,24 (дд, J=2,5, 3,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H).

5 Промпкний продукт 26



(2-Хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етиленоксид

Стадія А: ди-трет-бутил-2-(2-хлор-4-ціано-5-фторфеніл)малонат

10 До гідриду натрію (60 % в мінеральному маслі, 3,75 г, 94 ммоль) в атмосфері азоту додають сухий ДМФА (150 мл) і одержану суспензію охолоджують на льодяній бані. До суспензії за допомогою шприца протягом 15 хвилин по краплях додають ди-трет-бутилмалонат (8,1 г, 37,5 ммоль), спостерігаючи виділення водню. Суспензію перемішують протягом 30 хвилин, після чого протягом 15 хвилин по краплях додають 5-хлор-2,4-дифторбензонітрил (5,0 г, 28,8 ммоль) в ДМФА (10 мл), реакційну суміш нагрівають до 80 °С і витримують при вказаній температурі  
15 протягом 12 годин, коли ТШХ (15 % етилацетат/гексани) показує, що більшу частину реакційної суміші складає продукт. Реакційну суміш розбавляють ефіром і гасять, виливаючи у воду, що містить водний розчин хлориду амонію. Суміш двічі екстрагують етилацетатом, органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Залишок очищають на силікагелі (елюювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 2-10 %), одержуючи вказану в заголовку сполуку. ЯМР показує суміш (приблизно 6:1) продукту і ізомерного ди-трет-бутил-2-(4-хлор-2-ціано-5-фторфеніл)малонату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 1,46 (с, 18H), 5,05 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,0, 1H) (основний ізомер); і 1,46 (с, 18H), 4,95 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6,0, 1H) (другорядний ізомер).

25 Стадія В: метил-(2-хлор-4-ціано-5-фторфеніл)ацетат

Розчин ди-трет-бутил-2-(2-хлор-4-ціано-5-фторфеніл)малонату (9,10 г, 24,6 ммоль) в суміші (1:2) ТФОК:дихлорметан (25:50 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину (5,05 г) після повторного випарювання толуолу. Аліквоту 4 г твердого продукту переносять в суміш (1:1) метанол:дихлорметан (50 мл) і до розчину додають 2М триметилсилілдіазометан в ефірі доти, поки розчин не набуде стійкого жовтого забарвлення. Надлишок діазометану гасять оцтовою кислотою і суміш упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: етилацетат/гексани з 5 % ДХМ для розчинності, 5-15 %) для відділення від ізомеру 4-хлор-2-ціано-5-фторфенілу з більш високим значенням R<sup>f</sup> і невеликої домішки ізомеру вказаної в заголовку сполуки. Повторюють  
30 очищення флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: ДХМ/гексани, 50-100 %) одержуючи чисту сполуку, вказану в заголовку, згідно з ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,72 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,21 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=5,8 Гц, 1H).

Стадія С: метил-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)ацетат

40 Розчин метил-(2-хлор-4-ціано-5-фторфеніл)ацетату (1,40 г, 6,15 ммоль) в метанолі (30 мл) розподіляють в дві пробірки для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл. У кожну пробірку додають карбонат калію (2×850 мг). Кожну пробірку обробляють в мікрохвильовому апараті при 130 °С протягом 60 хвилин, після чого ВЕРХ/МС показує, що вихідна речовина відсутня і весь продукт гідролізований до кислоти. Більшу частину метанолу видаляють у вакуумі, залишок розбавляють водою, підкисляють 2М HCl і суміш двічі екстрагують етилацетатом. Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Сирий продукт переносять в суміш (1:1) метанол:дихлорметан (50 мл) і до одержаної суміші додають 2М триметилсилілдіазометан в ефірі доти, поки жовте забарвлення не зберігається до повторної етерифікації кислотою. Надлишок діазометану гасять оцтовою  
45 кислотою і суміш упарюють. Флеш-хроматографія (елюювання з градієнтом: від 40 % ДХМ/гексани до 100 % ДХМ) приводить до одержання метил-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)ацетату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 3,73 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 7,139 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,468 (д, J=8,0, 1H).

55 Стадія D: 2-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етанол

До розчину метил-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)ацетату (200 мг, 0,835 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають 2М боргідрид літію (0,835 мл, 1,67 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють ефіром і гасять,

виливають у воду, що містить 2н HCl. Суміш двічі екстрагують етилацетатом і органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Одержану суміш розділяють MPLC (40+S; елювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 20-60 %), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 3,04 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 6,927 (с, 1H), 7,536 (с, 1H).

Стадія E: 2-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етилметансульфонат

10 Розчин 2-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етанолу (205 мг, 0,969 ммоль), DIPEA (0,846 мл, 4,84 ммоль) і піридину (0,0780 мл, 0,969 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють мезилхлоридом (0,110 мл, 1,42 ммоль), додаючи його по краплях. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, потім розбавляють ДХМ і двічі промивають водн. лимонною кислотою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Очищення залишку флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 20-50 %) приводить до одержання вказаного в заголовку проміжного продукту.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 2,99 (с, 3H), 3,24 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,49 (т, J=6,6 Гц, 2H), 6,962 (с, 1H), 7,563 (с, 1H).

Стадія F: (2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етилен

20 Розчин 2-(2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етилметансульфонату (274 мг, 0,945 ммоль) в ДХМ (4 мл) обробляють DBU (0,712 мл, 4,73 ммоль) і перемішують протягом 3 годин при 50 °C, потім при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ (елювання: 50 % етилацетат/гексани) показує повну конверсію вихідних речовин в продукт реакції з більш інтенсивною УФ-лінією. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і водним розчином лимонної кислоти і двічі екстрагують ДХМ. Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі. Очищення залишку флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 10-20 %) приводить до одержання вказаного в заголовку проміжного продукту.

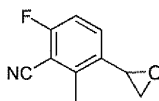
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 3,98 (с, 3H), 5,59 (д, J=11 Гц, 1H), 5,86 (д, J=17,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11, 17,4 Гц, 1H), 7,115 (с, 1H), 7,557 (с, 1H).

Стадія G: (2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етиленоксид

30 Розчин (2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етилену (130 мг, 0,671 ммоль) в ДХМ (6 мл) обробляють 85 % m-CPBA (226 мг, 1,10 ммоль), суміш перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі, після чого додають ще одну порцію m-CPBA (115 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 16 годин, потім розбавляють ДХМ і перемішують з насиченим розчином бікарбонату натрію, що містить деяку кількість бісульфіту натрію. Одержану суміш двічі екстрагують ДХМ і органічні шари промивають ще однією порцією бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють у вакуумі, одержуючи сирий епоксид, вказаний в заголовку.

35  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 2,67 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=4,1, 5,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,22 (дд, J=2,5, 3,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,564 (с, 1H).

40 Проміжний продукт 27



6-Фтор-2-метил-3-оксиран-2-ілбензонітрил

Стадія A: 3-бром-6-фтор-2-метилбензонітрил

45 До охолодженого (0 °C) розчину 2-фтор-6-метилбензонітрилу (5,0 г, 37 ммоль) в 100 мл концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  додають NBS (6,93 г, 38,9 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 3 годин і виливають в льодяну воду (1 л). Розчин тричі екстрагують EtOAc (200 мл) і об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (силікагель), одержуючи 3-бром-6-фтор-2-метилбензонітрил.

50  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,71-7,74 (м, 1H), 6,95 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).

Стадія B: 3-етеніл-6-фтор-2-метилбензонітрил

55 Суміш 3-бром-6-фтор-2-метилбензонітрилу (8,8 г, 41 ммоль), трибутил(вініл)олова (14,3 г, 45,2 ммоль), LiCl (5,20 г, 123 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2,3 г, 2,0 ммоль) в толуолі (200 мл) нагрівають до 100-110 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  і перемішують у вказаних умовах протягом ночі. Суміш упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 3-етеніл-6-фтор-2-метилбензонітрил.

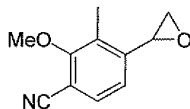
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,54-7,58 (м, 1H), 6,95 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,73-6,81 (м, 1H), 5,54 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

Стадія С: 6-фтор-2-метил-3-оксиран-2-ілбензонітрил

До охолодженого (0 °C) розчину 3-етеніл-6-фтор-2-метилбензонітрилу (6,05 г, 37,6 ммоль) в 200 мл ДХМ додають m-CPBA (15,30 г, чистота 85 %, 75,16 ммоль). Після цього суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і розбавляють ДХМ (300 мл), промивають насиченим розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (4×300 мл) і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 6-фтор-2-метил-3-оксиран-2-ілбензонітрил.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,41-7,44 (м, 1H), 7,02 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,95 (т, J=3,1 Гц, 1H), 3,16-3,19 (м, 1H), 2,60-2,62 (м, 4H).

Промпкний продукт 28



3-Метил-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрил

Стадія А: 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрил

До розчину DIPA (12,1 г, 0,120 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ по краплях в атмосфері Ar при -78 °C додають 2,5М n-BuLi (44 мл, 0,11 ммоль) і потім реакційній суміші дають можливість нагрітися до 0 °C. Суміш перемішують протягом 1 години, розчин в атмосфері Ar по краплях при -78 °C додають до розчину 4-бром-2-фторбензонітрилу (20 г, 0,1 ммоль) в 200 мл сухого ТГФ, одержану суміш перемішують протягом 3 годин, після чого однією порцією додають MeI (15,6 г, 0,110 ммоль), і суміш перемішують протягом додаткових 30 хвилин. Реакцію гасять додаванням водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і екстрагують EtOAc (200 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином солі, сушать і упарюють до масла коричневого кольору, яке очищають колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрил.

Стадія В: 4-бром-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил

Натрій (3,00 г, 130 ммоль) додають порціями до 80 мл метанолу і суміш перемішують протягом 20 хвилин до повного розчинення натрію. Після цього додають 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрил (8,00 г, 37,3 ммоль) і розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин і потім охолоджують. Реакційну суміш виливають в суміш лід/вода (300 мл) і одержаний осад збирають фільтрацією. Одержаний твердий осад сушать при зниженому тиску при 40 °C, одержуючи 4-бром-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

Стадія С: 4-етеніл-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил

Суміш 4-бром-3-метил-2-(метилокси)бензонітрилу (8,10 г, 35,8 ммоль), вінілтрифторборату калію (6,24 г, 46,6 ммоль) і PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,55 г, 0,70 ммоль) в 160 мл EtOH і 40 мл ТЕА кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері Ar протягом 4 годин. Суміш упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією (PE:EtOAc=20:1), одержуючи 4-етеніл-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил.

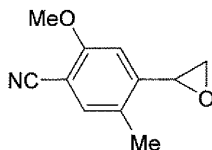
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 5,70 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,45 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Стадія D: 3-метил-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрил

Суміш 4-етеніл-3-метил-2-(метилокси)бензонітрилу (3,90 г, 22,5 ммоль) і m-CPBA (85 %, 11,7 г, 67,6 ммоль) в 300 мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 120 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C і промивають послідовно насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), насиченим розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл), 5 % NaOH (50 мл ×2) і насиченим розчином солі (50 мл), сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (PE:EtOAc=20:1), одержуючи 3-метил-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрил.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,95-3,97 (м, 4H), 3,17-3,19 (м, 1H), 2,60-2,62 (м, 1H).

Промпкний продукт 29



5-Метил-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрил

Стадія А: 4-гідрокси-5-метокси-2-метилбензальдегід

До розчину 2-метокси-5-метилфенолу (50,0 г, 362 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 мл) при  $-5^\circ\text{C}$  повільно за допомогою шприца додають хлорид титану(IV) (80,0 мл, 724 ммоль) (в процесі додавання температуру суміші підтримують на рівні нижче  $0^\circ\text{C}$ ) і дихлорметилметиловий ефір (52,9 мл, 593 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого суміш виливають в льодяну воду. Одержаний осад збирають фільтрацією і промивають

$\text{EtOAc}$  і  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи 4-гідрокси-5-метокси-2-метилбензальдегід.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 10,22 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,62 (с, 3H); PX/MC: (IE, m/z)  $[\text{M}+1]^+=167,0$ ;  $t_R=2,06$  хв.

Стадія В: 4-форміл-2-метокси-5-метилфенілтрифторметансульфонат

До розчину 4-гідрокси-5-метокси-2-метилбензальдегіду (20,0 г, 122 ммоль) в ДМФА (200 мл) при кімнатній температурі додають карбонат калію (33,3 г, 241 ммоль) і 4-нітрофенілтрифторметансульфонат (49,0 г, 181 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. До реакційної суміші додають  $\text{EtOAc}$  (600 мл) і органічний шар промивають три рази водою, сушать, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 1:9 $\rightarrow$ 3:7), одержуючи 4-форміл-2-метокси-5-метилфенілтрифторметансульфонат.

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 10,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,67 (с, 3H); PX/MC: (IE, m/z)  $[\text{M}+1]^+=298,97$ ;  $t_R=3,44$  хв.

Стадія С: 4-форміл-2-метокси-5-метилбензонітрил

Суміш 4-форміл-2-метокси-5-метилфенілтрифторметансульфонату (35,0 г, 117 ммоль), ціаніду цинку (55,1 г, 469 ммоль) і тетракистрифенілфосфіну паладію(0) (20,34 г, 17,60 ммоль) в ДМФА (300 мл) перемішують при  $110^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту протягом 8 годин. До реакційної суміші додають  $\text{EtOAc}$  і органічний шар промивають два рази водою, сушать, фільтрують і упарюють. Сирий продукт очищають колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат/гексани 3:7), одержуючи 4-форміл-2-метокси-5-метилбензонітрил.

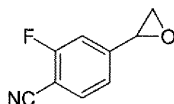
$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 10,39 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,66 (с, 3H); PX/MC: (IE, m/z)  $[\text{M}+1]^+=176,06$ ;  $t_R=2,71$  хв.

Стадія D: 2-метокси-5-метил-4-(оксиран-2-іл)бензонітрил

До охолодженого розчину  $\text{NaNH}$  (1,20 г, 30,0 ммоль) в ТГФ (300 мл) по краплях додають розчин йодиду триметилсульфонію (8,74 г, 42,8 ммоль) в ДМСО (80 мл). Одержану суміш перемішують при температурі  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 20 хвилин. До суміші додають розчин 4-форміл-2-метокси-5-метилбензонітрилу (5,00 г, 28,5 ммоль) в ТГФ (60 мл). Одержану реакційну суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 1 години, потім повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ показує витрату вихідної речовини (елювання: 25 % етилацетат/гексани). Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і гасять додаванням по краплях води. Суміш екстрагують етилацетатом (2 $\times$ 200 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином солі, потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрують. Фільтрат упарюють у вакуумі. Залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель; елювання з градієнтом:  $\text{EtOAc}$ -гексани, 10-30 %), одержуючи 2-метокси-5-метил-4-(оксиран-2-іл)бензонітрил.

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,35 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,25 (с, 1H), 2,65 (д, J=2,6 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H); PX/MC: (IE, m/z)  $[\text{M}+1]^+=190,0$ ;  $t_R=2,85$  хв.

Промпкний продукт 30



2-Фтор-4-оксиран-2-ілбензонітрил

Стадія А: (4-ціано-3-фторфеніл)оцтова кислота

Розчин сухого діізопропіламіну (16,5 г, 163 ммоль) в сухому ТГФ (150 мл) в атмосфері азоту охолоджують за допомогою охолоджувальної бані зі сумішшю сухий лід/ацетон з температурою  $-78^\circ\text{C}$  і до розчину повільно додають н-бутиллітій (2,50М в гексані, 65,2 мл). Одержаний розчин нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 10 хвилин і потім знов охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ . До суміші додають НМРА (30,0 мл, 168 ммоль) і потім розчин 2-фтор-4-метилбензонітрилу (20,0 г, 148 ммоль) в 50 мл сухого ТГФ. Суміш перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, через розчин при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин барботують  $\text{CO}_2$  і після цього суміш повільно нагрівають до  $0^\circ\text{C}$ . Потім додають 1н  $\text{HCl}$  до досягнення  $\text{pH}=2$  і екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють, одержуючи (4-ціано-3-трифторфеніл)оцтову кислоту.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,58-7,61 (м, 1H), 7,19-7,21 (м, 2H), 3,72 (с, 2H).

Стадія В: 2-фтор-4-(2-гідроксіетил)бензонітрил

Розчин (4-ціано-3-фторфеніл)оцтової кислоти (25,6 г, 143 ммоль) в 150 мл сухого ТГФ охолоджують сумішшю лід/вода і до розчину повільно додають  $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$  (10М, 15,7 мл, 157 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом ночі. Суміш гасять  $\text{MeOH}$  і упарюють досуха. Залишок розподіляють між водою і  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 2-фтор-4-(2-гідроксіетил)бензонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,52-7,56 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 3,89 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,92 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H).

Стадія С: 2-(4-ціано-3-фторфеніл)етилметансульфонат

До розчину 2-фтор-4-(2-гідроксіетил)бензонітрилу (22,5 г, 136 ммоль) і  $\text{MsCl}$  (23,3 г, 205 ммоль) в 200 мл сухого ДХМ по краплях додають  $\text{TEA}$  (27,5 г, 273 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють досуха. Залишок розчиняють в 300 мл  $\text{EtOAc}$  і промивають 1Н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином солі, сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють, одержуючи сирий 2-(4-ціано-3-фторфеніл)етилметансульфонат.

Стадія D: 4-етеніл-2-фторбензонітрил

До розчину 2-(4-ціано-3-фторфеніл)етилметансульфонату (35,0 г, 144 ммоль) і триетиламіну (50 мл) в ДХМ (200 мл) по краплях при  $0^\circ\text{C}$  додають  $\text{DBU}$  (50 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляють ДХМ, промивають 1Н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-етеніл-2-фторбензонітрил.

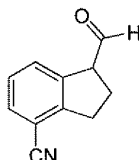
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,53-7,57 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 6,64-6,71 (м, 1H), 5,48-5,90 (м, 2H).

Стадія E: 2-фтор-4-оксиран-2-ілбензонітрил

До розчину 4-етеніл-2-фторбензонітрилу (18,0 г, 122 ммоль) в 200 мл ДХМ повільно частинами додають  $m\text{-CPBA}$  (74,8 г, 367,347 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Розчин промивають водним розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  доти, поки  $\text{KI}$ -папір не змінить колір. Органічні шари промивають насиченим розчином солі і потім упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 2-фтор-4-оксиран-2-ілбензонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 1,59-1,62 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 2H), 3,89-3,91 (м, 1H), 3,20-3,22 (м, 1H), 2,72-2,74 (м, 1H).

Промпкний продукт 31



1-Форміл-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

Стадія A: 1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

До розчину 4-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (1,00 г, 4,74 ммоль) в 5 мл ДМФА додають  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (556 мг, 4,74 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (77 мг, 0,14 ммоль) і реакційну суміш перемішують при мікрохвильовому опроміненні при  $165^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищають колонковою хроматографією, одержуючи 1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил.

Стадія B: (1E)-1-[(метилокси)метиліден]-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

Натрийбіс(триметилсиліл)амід (2 мл, 4 ммоль, 2М в ТГФ) додають до перемішуваної суспензії хлорид(метоксиметил)трифенілфосфонію (1,47 г, 4,29 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 35 хвилин і розчин 1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрилу (450 мг, 2,86 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають протягом 10 хвилин. Суміш перемішують при температурі  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додають воду і суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать і упарюють. Сирий продукт очищають препаративною ТШХ ( $\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1$ ), одержуючи (1E)-1-[(метилокси)метиліден]-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 8,00 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,4H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,6H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 6,70 (с, 0,6H), 6,22 (с, 0,4H), 3,72 (с, 3H), 3,15 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 2,70-2,82 (м, 2H).

Стадія C: 1-форміл-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

До розчину (1E)-1-[(метилокси)метиліден]-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрилу (250 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ (5 мл) по краплях при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  додають  $\text{VBr}_3$ . Після цього суміш

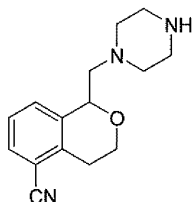


перемішують при вказаній температурі протягом 3 годин. Суміш виливають в льодяний насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують ДХМ. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи сирий 1-форміл-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил (150 мг, сирий), який використовують в наступній

стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 9,72 (с, 1H), 7,54 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,34 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,18-3,24 (м, 2H), 2,42-2,58 (м, 2H).

Промпкний продукт 32



10 1-(Піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил  
Стадія А: 2-(2-бромфеніл)етанол

До розчину (2-бромфеніл)оцтової кислоти (100 г, 0,46 ммоль) в сухому ТГФ (2 л) невеликими порціями додають  $\text{NaBH}_4$  (29 г, 0,77 моль). Суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і до суміші по краплях протягом 1 години додають  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (123 мл, 0,77 моль). Суміші дають можливість нагрітися до  $25^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури  $0^\circ\text{C}$  і обережно гасять водним розчином гідроксиду натрію. Суміш перемішують протягом 3 годин і потім екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар сушать і упарюють, одержуючи 2-(2-бромфеніл)етанол.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,54-7,56 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,07-7,11 (м, 1H), 3,88 (с,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,03 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H).

Стадія В: метил-5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксилат

$\text{TiCl}_4$  (76 г, 0,4 моль) протягом 10 хвилин додають до охолодженої на льодяній бані суміші 2-(2-бромфеніл)етанолу (20 г, 0,1 моль) і етилбіс(етилокси)ацетату (21,1 г, 0,120 моль) в 120 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . Суміш перемішують протягом 10 хвилин, потім льодяну баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають в суміш лід/водна 1н  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагують ДХМ і знов промивають 1н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи метил-5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксилат.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,42-7,47 (м, 1H), 7,29 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,02 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,16-4,26 (м, 3H), 3,95-4,01 (м, 1H), 3,46-3,63 (м, 1H), 2,99-3,03 (м, 1H), 1,24 (т,  $J=8,0$  Гц, 3H).

Стадія С: 5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбонова кислота

До розчину метил-5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксилату (12,1 г, 42,4 ммоль) в 200 мл суміші  $\text{MeOH}/\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/1) додають  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5,34 г, 0,127 моль) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Розчинники видаляють у вакуумі, до залишку додають 100 мл води і суміш екстрагують ефіром. Водний шар підкисляють 4н  $\text{HCl}$  до рН 4-5 в льодяній бані і екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбонову кислоту.

35  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,41-7,47 (м, 2H), 7,05 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,19-4,25 (м, 1H), 3,95-4,00 (м, 1H), 2,80 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Стадія D: 5-бром-N-метил-N-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксамід

Суміш 5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбонової кислоти (9,10 г, 35,4 ммоль),  $\text{CDI}$  (4,14 г, 42,5 ммоль) і 200 мл сухого ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають  $\text{O}$ ,  $\text{N}$ -диметилгідроксиламін (5,99 г, 42,5 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом ночі. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи 5-бром-N-метил-N-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксамід.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,40 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,99 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,23-4,28 (м, 1H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,71-2,87 (м, 2H).

Стадія E: 5-бром-3,4-дигідроксі-1H-ізохромен-1-карбальдегід

Розчин 5-бром-N-метил-N-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксаміду (3,0 г, 10 ммоль) в 60 мл безводного ТГФ охолоджують до температури  $-30^\circ\text{C}$  і потім додають  $\text{DIBAL-H}$

(20 ммоль). Суміш перемішують при температурі  $-30^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години. Реакцію гасять водою, екстрагують ДХМ. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Сирий 5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегід використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

5 Стадія F: 1,1-диметилетил-4-[(5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат

Розчин 5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегіду (1,62 г, 6,72 ммоль), аміну (1,25 г, 6,72 ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (7,12 г, 33,6 ммоль) в 50 мл безводного ДХМ перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш додають до 50 мл ДХМ і суміш промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (сілікагель), одержуючи 1,1-диметилетил-4-[(5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,43 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,14 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,04 (т,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 4,90 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 4,15-4,21 (м, 1Н), 3,71-3,77 (м, 1Н), 3,48-3,49 (м, 4Н), 3,36 (т,  $J=4,0$  Гц, 1Н), 2,76-2,81 (м, 2Н), 2,50-2,54 (м, 4Н), 2,41 (с, 1Н), 1,45 (с, 9Н).

Стадія G: 1,1-диметилетил-4-[(5-ціано-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат

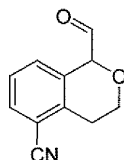
20 Розчин 1,1-диметилетил-4-[(5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилату (210 мг, 0,51 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (118 мг, 0,100 ммоль) і  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (120 мг, 1,0 ммоль) в 10 мл безводного ДМФА нагрівають до  $120^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  і витримують у вказаних умовах протягом 2 годин. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-4-[(5-ціано-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія H: 1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил

30 Розчин 1,1-диметилетил-4-[(5-ціано-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилату (150 мг, 0,42 ммоль) в 10 мл ДХМ об'єднують з 5 мл 4н  $\text{HCl}$ /діоксан і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники видаляють у вакуумі, одержуючи 1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,77 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,72 (д,  $J=8$ , Гц, 1Н), 7,45 (т,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 4,11-4,17 (м, 1Н), 3,82-3,88 (м, 9Н), 3,55-3,61 (м, 2Н), 2,87-2,99 (м, 2Н).

Промпкний продукт 33



35 1-Форміл-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил

Стадія A: 2-(2-бромфеніл)етанол

40 Розчин (2-бромфеніл)оцтової кислоти (100 г, 0,46 ммоль) в сухому ТГФ (2 л) невеликими порціями об'єднують з  $\text{NaBH}_4$  (29 г, 0,77 моль). Суміш охолоджують до  $0^{\circ}\text{C}$  і до суміші по краплях протягом 1 години додають  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (123 мл, 0,770 моль). Суміші дають можливість нагрітися до  $25^{\circ}\text{C}$  і суміш перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$  і обережно гасять водним розчином гідроксиду натрію. Суміш перемішують протягом 3 годин і потім екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар сушать і упарюють, одержуючи 2-(2-бромфеніл)етанол.

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,54-7,56 (м, 1Н), 7,23-7,28 (м, 2Н), 7,07-7,11 (м, 1Н), 3,88 (с,  $J=6,6$  Гц, 2Н), 3,03 (т,  $J=6,8$  Гц, 2Н).

Стадія B: 5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонова кислота

50 Розчин 2-(2-бромфеніл)етанолу (40 г, 0,2 моль) і гліоксилової кислоти (16 г, 0,22 моль) в 100 мл трифтороцтової кислоти кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. До залишку додають воду і гідроксид амонію до досягнення рН вище 7. Розчин екстрагують діетиловим ефіром і значення рН водного шару доводять до приблизно 3 за допомогою 1М  $\text{HCl}$ , після чого розчин екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать і упарюють. Залишок без очищення являє собою 5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонову кислоту.

55  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,52 (д,  $J=7,6$  Гц, 1Н), 7,12 (т,  $J=7,8$  Гц, 2Н), 5,33 (с, 1Н), 4,27-4,33 (м, 1Н), 3,99-4,06 (м, 1Н), 2,87-2,89 (м, 2Н).

Стадія C: (5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метанол

Розчин 5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонової кислоти (0,500 г, 1,94 ммоль) в 1 мл ТГФ об'єднують з  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$  (3,88 мл, 3,88 ммоль), додаючи по краплях при 0 °С. Суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 2 годин. Реакцію гасять водою і водним розчином гідроксиду натрію (1н, 2 мл). Суміш перемішують протягом 3 годин і потім екстрагують EtOAc.

5 Органічний шар сушать і упарюють, одержуючи (5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метанол.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,41 (т,  $J=2,4$  Гц, 1Н), 6,97-7,04 (м, 2Н), 4,75-4,77 (м, 1Н), 3,88-3,92 (м, 1Н), 3,73-3,79 (м, 2Н), 2,71-2,86 (м, 2Н).

Стадія D: 1-(гідроксиметил)-3,4-дигідрокси-1Н-ізохромен-5-карбонітрил

10 Суміш (5-бром-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл)метанолу (390 мг, 1,6 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (113 мг, 0,960 ммоль), TMEDA (0,37 мг), ксантифосу (xantphose) (4,6 мг) і  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (2,6 мг) в безводному ДМФА піддають мікрохвильовій обробці протягом 10 хвилин при 100 °С. Реакцію гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать і упарюють. Залишок очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи 1-(гідроксиметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил.

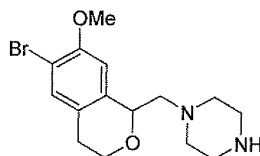
15  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,49-7,50 (м, 1Н), 7,24-7,48 (м, 2Н), 4,76-4,78 (м, 1Н), 4,17-4,22 (м, 1Н), 3,76-3,95 (м, 3Н), 3,01-3,09 (м, 1Н), 2,89-2,95 (м, 1Н).

Стадія E: 1-форміл-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил

20 У розчин 1-(гідроксиметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрилу (0,16 г, 0,85 ммоль) в 4 мл ДХМ однією порцією при 0 °С додають реагент Десса-Мартіна (0,72 г, 1,7 ммоль). Суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 1 години і потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат упарюють, одержуючи 1-форміл-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-5-карбонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 9,71 (с, 1Н), 7,93-7,95 (м, 1Н), 7,64-7,68 (м, 1Н), 4,99 (с, 1Н), 4,03-4,09 (м, 2Н), 2,99-3,04 (м, 2Н).

25 Промпкний продукт 34



1-[[6-Бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин

Стадія A: 2-[3-бром-4-(метилокси)феніл]етанол

30 До розчину [3-бром-4-(метилокси)феніл]оцтової кислоти (10,0 г, 40,8 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл) по краплях при 0 °С додають  $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$  (5,3 мл, 53 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 3 годин. Потім суміш обробляють MeOH до припинення виділення газу і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою і EtOAc. Органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють, одержуючи сирий 2-[3-бром-4-(метилокси)феніл]етанол, який використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

35 Стадія B: метил-6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксилат

До охолодженої на льодяній бані суміші 2-[3-бром-4-(метилокси)феніл]етанолу (9,5 г, 41 ммоль) і етил-біс(етилокси)ацетату (8,7 г, 48 ммоль) в 60 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  додають  $\text{TiCl}_4$  (31,2 г, 169 ммоль) протягом 20 хвилин. Суміш перемішують протягом 10 хвилин, льодяну баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають в суміш лід/водна 1н HCl. Суміш екстрагують ДХМ і промивають 1н HCl і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи метил-6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксилат.

45 Стадія C: 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонова кислота

До розчину 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксилату (12 г, 38 ммоль) в 50 мл MeOH/ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/2/1) додають  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4,79 г, 114 ммоль) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинники видаляють у вакуумі, до залишку додають 50 мл води і суміш екстрагують ефіром. Водний шар підкисляють 4н HCl до pH=3 в льодяній бані і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонову кислоту.

Стадія D: 6-бром-N-метил-N, 7-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксамід

55 Суміш 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонової кислоти (5,9 г, 21 ммоль) і CDI (4,0 г, 25 ммоль) в 60 мл сухого ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години і потім додають O, N-диметилгідроксиламін (2,4 г, 25 ммоль). Одержану

суміш перемішують протягом ночі. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 6-бром-N-метил-N, 7-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксамід.

Стадія Е: 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбальдегід

5 Розчин 6-бром-N-метил-N, 7-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксаміду (800 мг, 2,4 ммоль) в 20 мл безводного ТГФ охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$  і потім додають DIBAL-H (4,8 мл, 4,8 ммоль, 1M). Суміш перемішують при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години. Реакцію гасять водою і екстрагують ДХМ. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Одержаний 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбальдегід використовують в наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

10 Стадія F: 1,1-диметилетил-4-{{6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл}метил}піперазин-1-карбоксилат

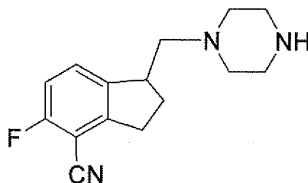
До розчину 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбальдегіду (700 мг, 2,6 ммоль) в 20 мл ДХМ додають 1,1-диметилетилпіперазин-1-карбоксилат (481 мг, 2,60 ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,7 г, 12 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-4-{{6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл}метил}піперазин-1-карбоксилат.

20 Стадія G: 1-{{6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл}метил}піперазин

До розчину 1,1-диметилетил-4-{{6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл}метил}піперазин-1-карбоксилату (150 мг, 0,34 ммоль) в 5 мл ДХМ додають 5 мл ТФОК і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш упарюють і одержаний 1-{{6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл}метил}піперазин

25 використовують в подальших стадіях синтезу без додаткового очищення.

Промпкний продукт 35



5-Фтор-1-(піперазин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

Стадія А: 3-(2-бром-3-фторфеніл)пропанова кислота

30 У колбу, завантажену 2-бром-1-(бромметил)-3-фторбензолом (2,0 г, 7,5 ммоль) з магнітною мішалкою, додають диметилмалонат (20,0 мл, 174 ммоль). Розчин охолоджують до  $0^{\circ}\text{C}$  на льодяній бані. До одержаного розчину обережно, невеликими порціями додають гідрид натрію (0,597 г, 14,9 ммоль). Після цього реакційну суміш перемішують протягом додаткових 30 хвилин. Реакцію гасять  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагують  $\text{EtOAc}$ , промивають насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють. Залишок розчиняють в оцтовій кислоті (50 мл). До одержаного розчину додають  $\text{HCl}$  (50 мл, 330 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 годин. Аналіз РХ показує утворення цільової кислоти. Більшу частину розчинника видаляють на ротаторному випарнику. Розчин, що залишився, розбавляють 50 мл води і екстрагують ефіром (50 мл  $\times 3$ ). Екстракти об'єднують і промивають 1N  $\text{NaOH}$  (50 мл  $\times 2$ ). У цей момент вся кислота знаходиться у водному розчині у вигляді солі. Водні фракції об'єднують, підкисляють і знов екстрагують ДХМ (100 мл  $\times 2$ ). Екстракти об'єднують, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють, одержуючи 3-(2-бром-3-фторфеніл)пропанову кислоту.

Стадія В: 4-бром-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он

45 У колбу завантажують РРА (20 мл) і магнітну мішалку і нагрівають вміст до  $90^{\circ}\text{C}$ . У колбу додають 3-(2-бром-3-фторфеніл)пропанову кислоту (2,0 г). Реакційну суміш нагрівають до  $100^{\circ}\text{C}$  і всі тверді речовини повільно розчиняються. Реакційну суміш виливають в льодяну воду, внаслідок чого утворюється пухкий твердий осад. Твердий продукт збирають фільтрацією, одержуючи 4-бром-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он. РХ-МС  $M+1$  (обчислено 229, знайдено 229).

50 Стадія С: 5-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

55 У пробірку для мікрохвильової обробки з магнітною мішалкою завантажують 4-бром-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он (500 мг, 2,2 ммоль), потім  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (40,0 мг, 0,044 ммоль), S-phos (45 мг, 0,11 ммоль), ціанід цинку (333 мг, 2,84 ммоль), ДМФА (15 мл) і воду (0,15 мл). Пробірку герметично закривають і тричі продувають азотом. Після цього реакційну суміш обробляють при  $175^{\circ}\text{C}$  протягом 3 хвилин в мікрохвильовому реакторі. ТШХ показує утворення цільового

продукту з невеликою кількістю диметиланілінового аддукту. Одержану сиру суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, адсорбують на силікагель і очищають MPLC. Після видалення розчинника збирають 5-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил. PX-MC M+1 (обчислено 176,05, знайдено 276,17).

5 Стадія D: 5-фтор-1-метиліден-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

Бромід метилтрифенілфосфіну (816 мг, 2,28 ммоль) розчиняють в ТГФ (10 мл) і поміщають на охолоджувальну баню при -20 °C. Після цього суміш обробляють н-бутиллітієм (913 мкл, 2,28 ммоль) і перемішують протягом 20 хвилин при -20 °C. Потім до суміші за допомогою канюлі додають 5-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил (200 мг, 1,14 ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 20 хвилин при -20 °C; PX і ТШХ (гексани/EtOAc=1/0,3) показують, що реакція пройшла наполовину. До суміші підливають NH<sub>4</sub>Cl і розчин переносять в ділительну лійку, розбавляють EtOAc, промивають NH<sub>4</sub>Cl, NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок абсорбують на силікагель і обробляють колонковою хроматографією (діоксид кремнію; елюювання: гексани/EtOAc 1/0,3), одержуючи 5-фтор-1-метиліден-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил. PX-MC (IE, m/z): 174 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,10 хв.

Стадія E: 5-фтор-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

5-Фтор-1-метиліден-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил (100 мг, 0,577 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °C обробляють борантетрагідрофураном (1M, 0,751 мл, 0,751 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі; PX-аналіз показує витрату вихідної речовини. До суміші додають суміш перексиду водню (0,083 мл, 0,81 ммоль) і 2M NaOH (0,404 мл, 0,808 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом 2 годин. PX-аналіз показує завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим розчином солі, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок абсорбують на силікагель і завантажують в колонку (діоксид кремнію; елюювання: гексани/EtOAc 1/1), одержуючи вказаний в заголовку 5-фтор-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил.

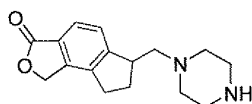
Стадія F: 1,1-диметилетил-4-[(4-ціано-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат

5-Фтор-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил (0,055 г, 0,29 ммоль) в ДХМ (4 мл) завантажують в колбу з магнітною мішалкою; колбу поміщають на охолоджувальну баню при 0 °C. Потім до суміші додають перйодинан Десса-Мартіна (0,183 г, 0,431 ммоль) і одержаний розчин перемішують протягом 2 годин; PX-аналіз показує завершення реакції. До суміші додають ДХМ (10 мл) і водний розчин Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл) і суміш перемішують протягом 2 годин. Органічний шар відділяють, і водний шар екстрагують ДХМ, промивають NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха; одержаний органічний залишок (0,060 г, 0,13 ммоль) розчиняють в MeOH (10 мл). До одержаного розчину додають трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (0,118 г, 0,634 ммоль), ціаноборгідрид натрію (0,199 г, 3,17 ммоль) і декілька крапель AcOH. Реакційну суміш перемішують протягом ночі в атмосфері N<sub>2</sub>. PX-аналіз показує завершення реакції. Реакційну суміш упарюють досуха, знов розчиняють в EtOAc, промивають NaHCO<sub>3</sub>, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок абсорбують на силікагель і очищають колонковою хроматографією (діоксид кремнію; елюювання: 5 % ДХМ в MeOH), одержуючи цільовий 1,1-диметилетил-4-[(4-ціано-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат. PX-MC (IE, m/z): 360 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=2,55 хв.

Стадія G: 5-фтор-1-(піперазин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

До розчину 1,1-диметилетил-4-[(4-ціано-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилату (0,060 г) в ДХМ (2 мл) додають 4n HCl (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники видаляють на роторному випарнику і залишок знов розчиняють у водному розчині NaHCO<sub>3</sub>. Розчин двічі екстрагують IPA-CHCl<sub>3</sub> (3:1) (50 мл кожний). Екстракти об'єднують, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 5-фтор-1-(піперазин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил. PX-MC (IE, m/z): 260 [M+1]<sup>+</sup>.

Промпкний продукт 36



6-(Піперазин-1-ілметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он

Стадія A: метил-3-бром-2-бут-3-ен-1-ілбензоат

У колбу, завантаженою свіжоприготованим LDA (42 ммоль) з n-BuLi і i-Pr<sub>2</sub>NH по краплях додають розчин 3-бром-2-метилбензойної кислоти (3,0 г, 14 ммоль) при -78 °C. Реакційна суміш набуває червоного забарвлення. Суміш перемішують протягом 15 хвилин, після чого по краплях до реакційної суміші додають алілбромід (8,4 г, 70 ммоль). Реакційній суміші дають можливість

нагрітисся до 0 °С. Реакцію гасять додаванням 1н HCl і екстрагують EtOAc (100 мл ×2). Екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи масло ясно-жовтого кольору. Масло розчиняють в толуолі (30 мл) і метанолі (10 мл) і обробляють надлишком TMS-діазометану (10 мл, 2,0М в ефірі). Надлишок TMS-діазометану гасять оцтовою кислотою, після чого ТШХ показує, що реакція завершена. Суміш упарюють, і сирий продукт очищають хроматографією (силікагель), одержуючи метил-3-бром-2-бут-3-ен-1-ілбензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,98 (м, 1H), 5,12 (д, J=17 Гц, 1H), 5,04 (д, J=10 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,41 (м, 2H).

Стадія В: метил-1-метиліден-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбоксилат

У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують метил-3-бром-2-бут-3-ен-1-ілбензоат (800 мг, 3,0 ммоль), магнітну мішалку і додають ацетат паладію(II) (67 мг, 0,30 ммоль), трифенілфосфін (310 мг, 1,19 ммоль), карбонат калію (2,46 г, 18,0 ммоль) і ацетонітрil (20 мл). Реакційну пробірку герметично закривають, розчин три рази продувають азотом і витримують в мікрохвильовому апараті при 120 °С протягом 10 хвилин. ТШХ показує велику блакитну пляму праворуч нижче плями вихідної речовини (SM). Продукт виділяють хроматографією (силікагель). РХ-МС М+1 (обчислено 189, знайдено 189).

Стадія С: 2,3-дигідро-1H-інден-1,4-діїлдиметанол

До розчину метил-1-метиліден-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбоксилату (1,4 г, 7,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) додають комплекс боран-ТГФ (1,0М, 9,7 мл, 9,7 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують протягом 3 годин. До реакційної суміші додають 2н гідроксид натрію (7,5 мл, 15 ммоль) і 30 % пероксид водню (1,7 мл, 15 ммоль). Після цього суміші дають можливість нагрітисся до кімнатної температури. РХ-аналіз показує, що реакція пройшла повністю протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нейтралізують NH<sub>4</sub>Cl, розбавляють водою, екстрагують EtOAc, сушать над сульфатом натрію і очищають хроматографією (силікагель). Проміжний гідроксифір (1,1 г) збирають після видалення розчинників. До розчину гідроксифіру (750 мг, 3,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають DIBAL-H (18 мл, 18 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин і потім повільно нагрівають до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють ДХМ (30 мл) і обробляють сегнетовою сіллю (Roschelle's salt). Органічний шар відділяють з використанням ділильної лійки, сушать над сульфатом натрію і сирий продукт очищають хроматографією (силікагель), одержуючи 2,3-дигідро-1H-інден-1,4-діїлдиметанол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,25-7,30 (м, 3H), 4,72 (с, 3H), 3,85 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,04 (м, 1H).

Стадія D: 6-(гідроксиметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он

У колбу завантажують 2,3-дигідро-1H-інден-1,4-діїлдиметанол (210 мг, 1,2 ммоль) і магнітну мішалку і додають трифторацетат талію (770 мг, 1,4 ммоль) і ТФОК (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішують протягом 16 годин. РХ показує відсутність вихідної речовини. Леткі розчинники видаляють при зниженому тиску, залишок розчиняють в ДХМ і двічі упарюють для азеотропного видалення всієї ТФОК. Після витримання залишку у високому вакуумі протягом 20 хвилин в колбу додають хлорид паладію (21 мг, 0,18 ммоль), хлорид літію (75 мг, 1,8 ммоль), оксид магнію (190 мг, 4,7 ммоль) і MeOH (10 мл). Суміш обробляють в атмосфері CO протягом 2 годин. До суміші додають ДХМ і EtOAc для осадження всіх неорганічних речовин. Сирий розчин фільтрують через шар целіту, фільтрат збирають, адсорбують на силікагель і очищають MPLC, одержуючи 6-(гідроксиметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,91 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,85 (дд, J=6,05 3,5 Гц, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,14 (м, 1H).

Стадія E: 3-оксо-3,6,7,8-тетрагідро-1H-індено[4,5-с]фуран-6-карбальдегід

До розчину 6-(гідроксиметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-ону (55 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають періодинан Десса-Мартіна (171 мг, 0,400 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. РХ-аналіз показує утворення цільового продукту і наявність невеликої кількості вихідної речовини. Розчин розбавляють ДХМ (30 мл) і до одержаного розчину додають Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 % водн. розчин, 15 мл) для видалення надлишку реагенту Десса-Мартіна. Суміш перемішують доти, поки не утвориться два окремих шари. Нижній шар ДХМ збирають, промивають водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 3-оксо-3,6,7,8-тетрагідро-1H-індено[4,5-с]фуран-6-карбальдегід. РХ-МС (IE, m/z): 203 [M+1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0,58 хв.

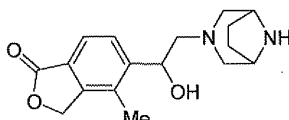
Стадія F: 1,1-диметилетил-4-[(3-оксо-3,6,7,8-тетрагідро-1H-індено[4,5-с]фуран-6-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат

До 3-оксо-3,6,7,8-тетрагідро-1H-індено[4,5-с]фуран-6-карбальдегіду, одержаного вище, додають 1-Вос-піперазин (110 мг, 0,59 ммоль),  $\text{NaCNCH}_3$  (186 мг, 3,0 ммоль), MeOH (6 мл) і три краплі оцтової кислоти. Після цього суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. РХ-аналіз показує, що реакція пройшла повністю. Сирий розчин упарюють досуха, розчиняють в EtOAc (50 мл), промивають  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і очищають флеш-хроматографією (силікагель), одержуючи 1,1-диметилетил-4-[(3-оксо-3,6,7,8-тетрагідро-1H-індено[4,5-с]фуран-6-іл)метил]піперазин-1-карбоксилат. РХ-МС (ІЕ, m/z): 373  $[\text{M}+1]^+$ ;  $t_R=2,51$  хв.

Стадія G: 6-(піперазин-1-ілметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он

До розчину вихідної речовини (SM) (0,050 г) в ДХМ (2 мл) додають 4N HCl (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники видаляють на роторному випарнику і залишок розчиняють у водному розчині  $\text{NaHCO}_3$ . Розчин двічі екстрагують IPA- $\text{CHCl}_3$  (3:1) (50 мл кожний). Екстракти об'єднують, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 6-(піперазин-1-ілметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он. РХ-МС (ІЕ, m/z): 273  $[\text{M}+1]^+$ .

Промпкний продукт 37A і 37B



5-[2-(3,8-Діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-гідроксietил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія A: 5-{1-гідрокси-2-[8-(фенілметил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

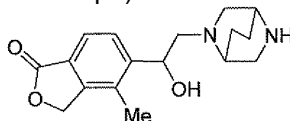
Суміш 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,0 г, 3,7 ммоль) і 8-(фенілметил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану (748 мг, 3,68 ммоль) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °C) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють водою (50 мл), екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , потім упарюють. Залишок очищають ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи 5-{1-гідрокси-2-[8-(фенілметил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он. Ізмери розділяють за допомогою хіральної SFC хроматографії, одержуючи два окремих ізомери, ізомер А і ізомер В, з однаковим значенням МС m/z 393  $(\text{M}+1)^+$ .

Стадія B: 5-[2-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-гідроксietил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину ізомеру А, одержаного на стадії А (230 мг, 0,585 ммоль), в 50 мл EtOAc додають 100 мг Pd/C і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи один ізомер (37A) 5-[2-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-гідроксietил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону. МС m/z 303  $(\text{M}+1)^+$ .

До розчину ізомеру В, одержаного на стадії А (210 мг, 0,536 ммоль), в 50 мл EtOAc додають 100 мг Pd/C в атмосфері Ar і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ 1:15), одержуючи другий ізомер (37B) 5-[2-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-гідроксietил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону. МС m/z 303  $(\text{M}+1)^+$ .

Промпкний продукт 38 (і розділені ізомери)



5-[2-(2,5-Діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил)-1-гідроксietил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія A: 1,1-диметилетил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат

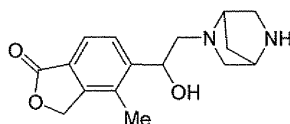
Суміш 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (700 мг, 3,68 ммоль) і 1,1-диметилетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату (748 мг, 3,68 ммоль) в 2 мл ДМСО витримують в апараті для мікрохвильової обробки (150 °C) протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (50 мл) і екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і потім упарюють. Залишок очищають ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи 1,1-диметилетил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат у вигляді суміші 4 ізомерів, яку розділяють хіальною SFC хроматографією,

одержуючи чотири хіральних ізомери або суміші ізомерів А, В, С і D з однаковими значеннями МС m/z 403 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія В: 5-[2-(2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он

5 До розчину ізомерів А, В, С і D, одержаних на стадії А, описаній вище, (150-190 мг) в 5 мл ДХМ додають 5 мл ТФОК, одержану суміш перемішують протягом 2 годин і упарюють. Залишки розчиняють в 20 мл CH<sub>3</sub>CN і додають 500 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і після цього фільтрують. Фільтрат упарюють, одержуючи відповідні вільні аміни окремих ізомерів 5-[2-(2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону (38А, 38В, 38С і 38D) з однаковими значеннями МС m/z 303 (M+1)<sup>+</sup>.

Промпкний продукт 39



5-[2-(2,5-Діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он

15 Стадія А: фенолметил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

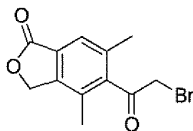
Суміш 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-ону (700 мг, 3,68 ммоль) і фенолметил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (748 мг, 3,68 ммоль) в 2 мл ДМСО обробляють в мікрохвильовому апараті (150 °С) протягом 1 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, суміш розбавляють водою (50 мл), екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і потім упарюють. Залишок очищають ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи рацемічний продукт (950 мг), який розділяють хіральною SFC хроматографією, одержуючи дві ізомерні суміші фенолметил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату - ізомери А і ізомери В з однаковими значеннями МС m/z 423 (M+1)<sup>+</sup>.

25 Стадія В: 5-[2-(2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он

До розчину ізомерів А фенолметил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (340 мг, 0,804 ммоль) в 50 мл EtOAc додають 100 мг Pd/C в атмосфері Ar і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері H<sub>2</sub> протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ 1:15), одержуючи ізомер А 5-[2-(2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он. МС m/z 289 (M+1)<sup>+</sup>.

35 До розчину ізомерів В фенолметил-5-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (470 мг, 1,114 ммоль) в 50 мл EtOAc додають 100 мг Pd/C в атмосфері Ar і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері H<sub>2</sub> протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи ізомери В 5-[2-(2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону. МС m/z 289 (M+1)<sup>+</sup>.

Промпкний продукт 40



5-(Бромацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3Н)-он

Стадія А: 5-ацетил-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3Н)-он

45 У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл з магнітною мішалкою додають 4,6-диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он (одержаний в прикладі синтезу проміжного продукту 9, 1,0 г, 4,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,240 г, 0,207 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олово (2,20 г, 6,22 ммоль); до суміші додають безводний толуол (18 мл), пробірку закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Пробірку поміщають на масляну баню, суміш нагрівають до 110 °С і витримують при вказаній температурі протягом 12 годин; РХ показує утворення деякої кількості продукту. Масляну баню видаляють і суміш охолоджують до кімнатної температури. Розчин упарюють досуха при зниженому тиску і залишок обробляють 4М HCl (10 мл); одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години; РХ-аналіз показує завершення реакції. Розчин упарюють досуха і залишок знов розчиняють в ДХМ,



абсорбують в силікагель і потім завантажують в колонку (діоксид кремнію; гексани/EtOAc 1/1), одержуючи 5-ацетил-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он.

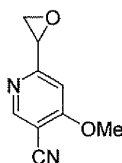
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,645 (с, 1H), 5,271 (с, 2H), 2,558 (с, 3H), 2,393 (с, 3H), 2,623 (с, 3H). РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 205  $[\text{M}+1]^+$ ;  $t_R=3,08$  хв.

5 Стадія В: 5-(бромацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 5-ацетил-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-ону (370 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (4 мл) додають дибромід міді(II) (486 мг, 2,20 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТШХ показує утворення цільового продукту. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (100 мл), промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і очищають флеш-хроматографією (силікагель). 5-(Бромацетил)-4,6-

10 диметил-2-бензофуран-1(3H)-он збирають після видалення розчинника.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,671 (с, 1H), 5,286 (с, 2H), 4,314 (с, 2H), 2,414 (с, 3H), 2,288 (с, 3H).

Промпкний продукт 41



15 4-Метоксі-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил

Стадія А: 5-бром-2-хлор-4-метоксипіридин

До розчину 2-хлор-4-метоксипіридину (10,0 г, 69,7 ммоль) в 50 мл сірчаної кислоти при 0 °С додають NBS. Реакційну суміш перемішують і нагрівають до кімнатної температури протягом 2 годин, потім нагрівають до 60 °С і перемішують при вказаній температурі протягом 5 годин. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури і нейтралізують 1N NaOH (рН=7), розбавляють водою (50 мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (2×100 мл). Органічні шари промивають водою (2×50 мл), насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  і упарюють, одержуючи масло, яке очищають хроматографією (елювання з градієнтом: EtOAc/гексани, 0-25 %), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,4 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,97 (с, 3H); РХ/МС  $(\text{M}+1)^+=223,81$ ;  $t_R=2,75$  хв.

Стадія В: 6-хлор-4-метоксипіридин-3-карбонітрил

Розчин 5-бром-2-хлор-4-метоксипіридину (5,0 г, 22,48 ммоль) в ДМФА (80 мл) продувають азотом протягом 15 хвилин. Після цього до розчину послідовно додають  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (3,96 г, 33,7 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (2,60 г, 2,25 ммоль). Одержану суспензію перемішують при 95 °С протягом 12 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують для видалення твердих неорганічних речовин. Розчинник (ДМФА) випарюють, одержуючи сирий залишок у вигляді масла, яке очищають на силікагелі (елювання з градієнтом: етилацетат/гексани, 0-30 %), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

35  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,69 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,04 (с, 3H); РХ/МС  $(\text{M}+1)^+=168,96$ ;  $t_R=2,05$  хв.

Стадія С: 6-етеніл-4-метоксипіридин-3-карбонітрил

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл завантажують 6-хлор-4-метоксипіридин-3-карбонітрил (200,0 мг, 1,2 ммоль), комплекс біс[(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (97,0 мг, 0,12 ммоль), вінілтрифторборат калію (318,0 мг, 2,37 ммоль), триетиламін (0,33 мл, 2,37 ммоль) і EtOH (6 мл). У пробірці для мікрохвильової обробки створюють вакуум і заповнюють пробірку газоподібним азотом (повторюють два рази), після чого суміш піддають мікрохвильовій обробці при 140 °С. Через 1 годину реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Екстракти упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ; елювання з градієнтом: EtOAc/гексани, 0-30 %). Розчинник випарюють, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,65 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,83 (дд,  $J=10,7$  Гц, 1H), 6,42 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H) 4,05 (с, 3H); РХ/МС  $(\text{M}+1)^+=161,03$ ;  $t_R=1,67$  хв.

Стадія D: 6-(2-бром-1-гідроксietил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрил

Розчин 6-етеніл-4-метоксипіридин-3-карбонітрилу (80,0 мг, 0,499 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) обробляють N-бромсукцинімідом (89,0 мг, 0,499 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають в  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл) і екстрагують EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaCl (1×30 мл) і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Випарювання розчинника приводить до

одержання масла, яке очищають колонковою хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ; елювання з градієнтом: EtOAc/гексани, 0-30 %), одержуючи 6-(2-бром-1-гідроксietил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрил.

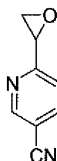
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,05 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,85 (дд,  $J=4,5$  Гц, 1H), 3,75 (дд,  $J=6,1$  Гц, 1H); РХ/МС ( $M+1$ ) $^+$ =240,89;  $t_R$ =1,31 хв.

5 Стадія Е: 4-метоксі-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(2-бром-1-гідроксietил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрилу (74,0 мг, 0,288 ммоль) в безводному метанолі (7 мл) обробляють карбонатом натрію (61,0 мг, 0,576 ммоль, 2,0 екв.), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють. Залишок переносять в EtOAc (30 мл) і промивають водою і насиченим розчином солі. Після сушіння над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  органічний шар упарюють і залишок очищають хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ; елювання з градієнтом: EtOAc/гексани, 10-45 %), одержуючи 4-метоксі-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,64 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,08 (дд,  $J=2,6$  Гц,  $J=2,3$  Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,26 (дд,  $J=4,6$  Гц,  $J=5,4$  Гц, 1H), 2,87 (дд,  $J=2,2$  Гц,  $J=2,4$  Гц, 1H); РХ/МС ( $M+1$ ) $^+$ =177,11;  $t_R$ =1,68 хв.

Промпкний продукт 42



6-(Оксиран-2-іл)-піридин-3-карбонітрил

Стадія А: 6-етенілпіридин-3-карбонітрил

20 До розчину 6-бромпіридин-3-карбонітрилу (2,0 г, 10,9 ммоль) в EtOH (70 мл) при перемішуванні додають комплекс біс[(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (0,892 мг, 0,10 ммоль), вінілтрифторборат калію (2,93 г, 21,9 ммоль), триетиламін (3,0 мл, 21,9 ммоль) і воду (0,5 мл). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником до завершення реакції, яке встановлюють за допомогою ВЕРХ-МС з оберненою холодительником до завершення реакції, яке встановлюють за допомогою ВЕРХ-МС з оберненою фазою (1-2 години) і ТШХ (елювання: 10 % етилацетат в гексанах), після чого реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім розбавляють водою і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі і сушать над  $\text{MgSO}_4$ . Екстракти упарюють і очищають колонковою хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ; елювання: EtOAc/гексани, 0-20 %). Випарювання розчинника приводить до одержання 6-етенілпіридин-3-карбонітрилу.

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 8,85 (с, 1H), 7,94-7,93 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J=10,8$  Гц, 1H), 6,42 (д,  $J=17,4$  Гц, 1H); РХ/МС ( $M+1$ ) $^+$ =131,06.

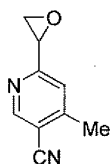
Стадія В: 6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил

35 Розчин 6-етенілпіридин-3-карбонітрилу (0,742 г, 5,70 ммоль) в суміші (2:1)  $\text{H}_2\text{O}$ : $t$ -BuOH (30 мл) обробляють N-бромсукцинімідом, додаючи його порціями протягом 5 хвилин (1,07 г, 5,99 ммоль), і одержану суміш перемішують при 40 °C протягом 1 години. Після охолодження до 5 °C реакційну суміш підлюговують, додаючи по краплях розчин гідроксиду натрію (0,684 г в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 17,1 ммоль) і суміш перемішують протягом додаткової 1 години. Реакційну суміш виливають в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) і екстрагують EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaCl (1×30 мл) і сушать над  $\text{MgSO}_4$ . Випарювання розчинника і очищення залишку хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ; елювання: EtOAc/гексани, 0-30 %) приводить до одержання 6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 8,87 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,08 (дд,  $J=2,6$  Гц,  $J=2,3$  Гц, 1H), 3,29 (м, 1H), 2,94 (м, 1H); РХ/МС ( $M+1$ ) $^+$ =147,09.

45 Розділення епоксидів (препаративна SFC, 160 мл/хв., 10 % MeOH в  $\text{SC CO}_2$ , AD-H) приводить до одержання ізомеру А [( $M+1$ ) $^+$ =147,09] і ізомеру В [( $M+1$ ) $^+$ =147,09].

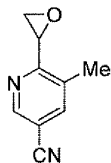
Промпкний продукт 43



4-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил

50 4-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил одержують способом, аналогічним описаному для синтезу проміжного продукту 42, виходячи з 6-хлор-4-метилпіридин-3-карбонітрилу. РХ/МС ( $M+1$ ) $^+$ =161,13.

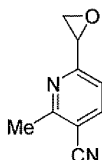
Промпкний продукт 44



5-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил  
 5-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил одержують способом, аналогічним  
 5 описаному для синтезу проміжного продукту 42, виходячи з 6-хлор-5-метилпіридин-3-карбонітрилу.

РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=161,10.

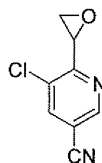
Промпкний продукт 45



10 2-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил  
 2-Метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил одержують способом, аналогічним  
 описаному для синтезу проміжного продукту 42, виходячи з 6-хлор-2-метилпіридин-3-карбонітрилу.

РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=161,16.

15 Промпкний продукт 46

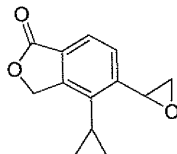


5-Хлор-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил

5-Хлор-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил одержують способом, аналогічним описаному  
 для синтезу проміжного продукту 42, виходячи з 5,6-дихлорпіридин-3-карбонітрилу.

20 РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=180,99.

Промпкний продукт 47



4-Циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

Стадія А: 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3Н)-он

25 До охолодженого (0 °С) розчину 5-бром-2-бензофуран-1(3Н)-ону (50 г, 0,235 моль) в трифторметансульфоновій кислоті (400 мл) додають N-йодсукцинімід (55,5 г, 0,247 моль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливають в льодяну воду (2 л), фільтрують і фільтрат екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать і упарюють, одержуючи 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3Н)-он.

30 Стадія В: 5-бром-4-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он

Суміш 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3Н)-ону (1 г, 2,95 ммоль), вінілтрифторборату калію (474 мг, 3,54 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (200 мг) в 20 мл TEA і 20 мл EtOH кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 2 годин. ТШХ показує, що реакція пройшла повністю.  
 35 Більшу частину розчинника видаляють і залишок розчиняють в EtOAc (100 мл). Розчин промивають 0,1н HCl, розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють, одержуючи 5-бром-4-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

Стадія С: 5-бром-4-циклопропіл-2-бензофуран-1(3Н)-он

40 До охолодженої (0 °С) суміші 5-бром-4-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-ону (2,2 г, 9,21 моль) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 мг) в EtOAc (50 мл) повільно додають розчин CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в ефірі (100 мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасять оцтовою кислотою, фільтрують, фільтрат промивають водою і насиченим розчином солі, сушать і упарюють, одержуючи 5-бром-4-циклопропіл-2-бензофуран-1(3Н)-он.

Стадія D: 4-циклопропіл-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4-циклопропіл-2-бензофуран-1(3H)-ону (760 мг, 3,004 ммоль), вінілтрифторборату калію (805 мг, 6,008 ммоль) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (100 мг) в 20 мл TEA і 20 мл EtOH кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 8 годин. Коли ТШХ показує, що реакція пройшла повністю, більшу частину розчинника видаляють і залишок розчиняють в EtOAc (100 мл). Розчин промивають 0,1N HCl, розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Одержане масло очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-циклопропіл-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он.

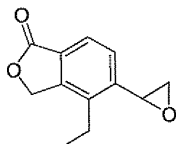
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,74 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 5,81 (д,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,50 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 1,84-1,90 (м, 1H), 1,04-1,09 (м, 2H), 0,61-0,65 (м, 2H).

Стадія E: 4-циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 4-циклопропіл-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-ону (440 мг, 2,2 ммоль) в 50 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (1,14 г, 6,6 ммоль) в 50 мл ДХМ при 0 °C. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш промивають водним розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  доти, поки KI-папір не буде змінювати колір. Органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі і потім упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 4-циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,77 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,43-4,45 (м, 1H), 3,26-3,28 (м, 1H), 2,68-2,70 (м, 1H), 1,94-2,01 (м, 1H), 1,08-1,12 (м, 2H), 0,65-0,75 (м, 2H).

Промпкний продукт 48



4-Етил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія A: 5-бром-4-етил-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4-вініл-2-бензофуран-1(3H)-ону (2,0 г, 8,37 ммоль) і Pd/C (400 мг) в 50 мл MeOH перемішують при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{H}_2$  (1 атм=101325 Па) протягом ночі, і потім фільтрують. Фільтрат упарюють. Одержане масло очищають колонковою хроматографією, одержуючи 5-бром-4-етил-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,71 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,76 (кв.,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,21 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Стадія B: 4-етил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4-етил-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,81 г, 7,51 ммоль), вінілтрифторборату калію (1,21 г, 9,01 ммоль) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (200 мг) в 20 мл TEA і 20 мл EtOH кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом ночі і потім упарюють. Одержане масло очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-етил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он.

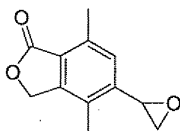
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,73 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 5,82 (д,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,51 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,69 (кв.,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,19 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Стадія C: 4-етил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 4-етил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,1 г, 5,85 ммоль) в 50 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (3,60 г, 85 % чистоти, 17,6 ммоль) в 50 мл ДХМ при 0 °C. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 3 днів. Суміш промивають водним розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  доти, поки KI-папір не змінить колір. Органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-етил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,75 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,11-4,13 (м, 1H), 3,23-3,25 (м, 1H), 2,75-2,82 (м, 2H), 2,70-2,72 (м, 1H), 1,27 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Промпкний продукт 49



4,7-Диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія A: 3-бром-2,5-диметилбензойна кислота

Розчин 2,5-диметилбензойної кислоти (20 г, 133 ммоль) в 100 мл концентрованої сірчаної кислоти охолоджують до температури 0 °С і потім додають N-бромсукцинімід (24 г, 139 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 1,5 години. Суміш виливають в суміш лід/вода, екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Сирий продукт очищають колонковою хроматографією, одержуючи 3-бром-2,5-диметилбензойну кислоту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,73 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,343 (с, 3H).

Стадія В: (3-бром-2,5-диметилфеніл)метанол

До розчину 3-бром-2,5-диметилбензойної кислоти (3,5 г, 15 ммоль) в безводному ТГФ додають комплекс борану і ТГФ (1,0М, 25 мл, 25 ммоль) при 0 °С, потім реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакцію гасять додаванням MeOH і упарюють, одержуючи (3-бром-2,5-диметилфеніл)метанол.

Стадія С: 5-бром-4,7-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину (3-бром-2,5-диметилфеніл)метанолу (1,6 г, 7,4 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (20 мл) додають Ti(OOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (4 г, 7,4 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш упарюють при атмосферному тиску. Одержаний твердий залишок, LiCl (0,6 г, 14,9 ммоль), MgO (0,6 г, 14,9 ммоль) і PdCl<sub>2</sub> (0,13 г, 0,74 ммоль) в MeOH перемішують в атмосфері CO при 1 МПа протягом ночі. До суміші додають EtOAc і суміш фільтрують. Органічну фазу упарюють, одержуючи 5-бром-4,7-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он.

Стадія D: 4,7-диметил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4,7-диметил-2-бензофуран-1(3H)-ону (0,7 г, 2,9 ммоль), вінілтрифторборату калію (0,544 г, 4 ммоль) і Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,07 г) в 20 мл EtOH і 20 мл TEA кип'яють із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 4 годин. Суміш упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4,7-диметил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он.

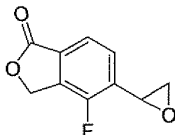
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,30 (с, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 5,70 (д, J=17,3 Гц, 1H), 5,40 (д, J=11,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Стадія E: 4,7-диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 4,7-диметил-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-ону (0,4 г, 2,1 ммоль) в 60 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (85 %, 0,7 г, 4,2 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш промивають послідовно насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 5 % NaOH і насиченим розчином солі. Суміш упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4,7-диметил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,07 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,96-3,98 (м, 1H), 3,14-3,16 (м, 1H), 2,61-2,63 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Промпкний продукт 50



4-Фтор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 5-бром-4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он

Розчин n-BuLi (40 мл, 100 ммоль) по краплях додають до розчину діізопропіламіну (10,6 г, 105 ммоль) в 150 мл ТГФ при -70 °С. Суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 15 хвилин і потім знов охолоджують до -70 °С. До суміші по краплях додають розчин 4-бром-3-фторбензойної кислоти (10 г, 45,7 ммоль, в 50 мл ТГФ). Одержану суміш перемішують при температурі -70 °С протягом 1 години, після чого через суміш барботують газоподібний CH<sub>2</sub>O (одержаний нагріванням 5,1 г параформальдегіду до 200 °С). Одержану суміш перемішують при температурі -70 °С протягом 1 години, потім суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і перемішують суміш протягом додаткових 2 годин. Газоподібний HCl барботують через суспензію протягом 15 хвилин з одержанням прозорого розчину. Суміш розбавляють 1 л EtOAc і промивають послідовно водою, насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють, одержуючи 5-бром-4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72-7,75 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).

Стадія В: 4-фтор-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-он

Суміш 5-бром-4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-ону (5,0 г, 21,6 ммоль), вінілтрифторборату калію (4,4 г, 32,5 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (500 мг) в 100 мл TEA і 100 мл EtOH кип'яють із зворотним

холодильником в атмосфері  $N_2$  протягом 4 годин і потім упарюють. Одержане масло очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-фтор-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-он.

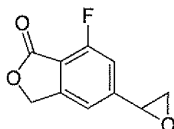
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,67-7,68 (м, 2H), 6,90-6,97 (м, 1H), 6,00 (д,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 5,35 (с, 2H).

5 Стадія С: 4-фтор-5-оксираніл-3H-ізобензофуран-1-он

До розчину 4-фтор-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-ону (4,0 г, 17,3 ммоль) в 100 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (6,0 г, 85 % чистота, 34,6 ммоль) в 50 мл ДХМ при 0 °С. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Суміш промивають водним розчином  $Na_2SO_3$  доти, поки KI-папір не змінить колір. Органічні шари промивають насиченим розчином солі і потім упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 4-фтор-5-оксираніл-3H-ізобензофуран-1-он.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,71 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,21-4,22 (м, 1H), 3,25-3,27 (м, 1H), 2,80-2,82 (м, 1H).

Промпкний продукт 51



15 7-Фтор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: 2,4-дибром-6-фторбензойна кислота

Розчин n-BuLi (20 мл, 50,0 ммоль) по краплях додають до розчину діізопропіламіну (5,6 г, 55,0 ммоль) в 200 мл ТГФ при -70 °С. Суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 15 хвилин і потім знов охолоджують до -70 °С. До одержаної суміші по краплях додають розчин 1,3-дибром-5-фторбензолу (12,7 г, 50,0 ммоль, в 50 мл ТГФ). Одержану суміш перемішують при температурі -70 °С протягом 2 годин, потім виливають в свіжий сухий лід і перемішують протягом ночі. Суміш розбавляють 1 л ефіру і двічі промивають водою. Об'єднані водні шари промивають ефіром, потім підкисляють соляною кислотою до pH=2 і двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані EtOAc-шари промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним  $Na_2SO_4$  і упарюють, одержуючи 2,4-дибром-6-фторбензойну кислоту у вигляді твердої білої речовини.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  м.ч. 7,85 (с, 1H), 7,76 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H).

Стадія В: 5-бром-7-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он

Розчин n-BuLi (36,7 мл, 91,6 ммоль) по краплях додають до розчину 2,4-дибром-6-фторбензойної кислоти (13,0 г, 43,6 ммоль, в 200 мл ТГФ) при -70 °С. Одержаний розчин перемішують протягом 15 хвилин, після чого при -70 °С через суміш барботують газоподібний  $CH_2O$  (одержаний нагріванням 5,1 г параформальдегіду до 200 °С). Суспензію перемішують протягом 1 години, потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом додаткових 2 годин. Газоподібний HCl барботують через суспензію протягом 15 хвилин з одержанням прозорого розчину. Суміш розбавляють 1 л EtOAc і промивають послідовно водою, насиченим розчином  $Na_2CO_3$  і насиченим розчином солі, потім сушать над безводним  $Na_2SO_4$  і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (PE:EtOAc=5:1), одержуючи 5-бром-7-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он у вигляді твердої білої речовини.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,46 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,29 (с, 2H).

40 Стадія С: 7-фтор-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-7-фтор-2-бензофуран-1(3H)-ону (4,6 г, 20,0 ммоль), вінілтрифторборату калію (2,9 г, 22 ммоль) і  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (0,5 г) в 40 мл EtOH і 40 мл ТЕА кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері Ar протягом 4 годин. Суміш упарюють, залишок очищають колонковою хроматографією (елювання: PE:EtOAc=20:1), одержуючи 7-фтор-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он.

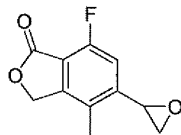
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,23 (с, 1H), 7,17 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 6,70-6,77 (м, 1H), 5,89 (д,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,51 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 5,28 (с, 2H).

Стадія D: 7-фтор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

m-CPBA (85 %, 9,9 г, 48,9 ммоль) додають до розчину 7-фтор-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-ону (2,9 г, 16,3 ммоль) в 300 мл ДХМ при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого охолоджують до 0 °С. Суміш промивають послідовно насиченим розчином  $NaHCO_3$  (50 мл), водним розчином  $Na_2SO_3$  (50 мл  $\times 2$ ), 5 % NaOH (50 мл) і насиченим розчином солі, потім упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (елювання: ДХМ), одержуючи 7-фтор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он у вигляді твердої білої речовини.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,20 (с, 1H), 7,09 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,21-3,24 (м, 1H), 2,75-2,77 (м, 1H); MS m/z 195 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## Промпкний продукт 52



## 7-Фтор-4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

## Стадія А: 3-бром-5-фтор-2-метилбензойна кислота

- 5 До охолодженого (0 °C) розчину 5-фтор-2-метилбензойної кислоти (20 г, 130 ммоль) в конц. сірчаній кислоті (200 мл) невеликими порціями додають N-бромсукцинімід (24,3 г, 136 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 3 годин, потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 16 годин. Потім суміш повільно виливають в льодяну воду (2 л) і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і
- 10 насиченим розчином солі, сушать і упарюють, одержуючи 3-бром-5-фтор-2-метилбензойну кислоту, яку використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія В: (3-бром-5-фтор-2-метилфеніл)метанол

- До охолодженого (0 °C) розчину 3-бром-5-фтор-2-метилбензойної кислоти (3 г, 12,9 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) повільно додають комплекс борану і ТГФ (25,8 мл, 1М в ТГФ, 25,8 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім реакцію гасять
- 15 MeOH і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи (3-бром-5-фтор-2-метилфеніл)метанол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,25 (дд, J=8,6 Гц, J=3,1 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,6 Гц, J=2,3 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

- 20 Стадія С: 5-бром-7-фтор-4-метил-3H-ізобензофуран-1-он

- До розчину (3-бром-5-фтор-2-метилфеніл)метанолу (1,7 г, 7,76 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (20 мл) додають Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (4,2 г, 7,76 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім упарюють досуха. Залишок розчиняють в MeOH (50 мл). До суміші додають PdCl<sub>2</sub> (137 мг, 0,776 ммоль), LiCl (652 мг, 15,5 ммоль) і MgO (652 мг, 15,5 ммоль). Одержану суміш витримують в атмосфері CO (50 фунтів на кв. дюйм=344738 Па) при
- 25 кімнатній температурі протягом ночі, і потім фільтрують. Фільтрат упарюють і залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 5-бром-7-фтор-4-метил-3H-ізобензофуран-1-он.

## Стадія D: 7-фтор-4-метил-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-он

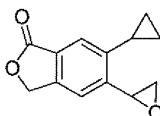
- 30 Суміш 5-бром-7-фтор-4-метил-3H-ізобензофуран-1-ону (0,6 г, 2,45 ммоль), вінілтрифторборату калію (492 мг, 3,67 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 мг) в 20 мл TEA і 20 мл EtOH кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 4 годин і потім упарюють. Одержане масло очищають препаративною ТШХ, одержуючи 7-фтор-4-метил-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-он.

- 35 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,26 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,89-6,97 (м, 1H), 5,80 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,60 (д, J=11,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

## Стадія Е: 7-фтор-4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

- До розчину 7-фтор-4-метил-5-вініл-3H-ізобензофуран-1-ону (420 мг, 1,71 ммоль) в 10 мл ДХМ повільно додають m-CPBA (741 мг, 85 % чистота, 3,43 ммоль) в 10 мл ДХМ при 0 °C. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Суміш промивають водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> доти, поки KI-папір не змінить колір. Органічні шари промивають насиченим розчином солі і потім упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи 7-фтор-4-метил-5-оксиран-2-іл-3H-бензофуран-1-он. Енантіомери продукту розділяють за допомогою SFC (колонка: Chiralpak AD-H 250×4,6 мм I.D., 5 мкм; рухома фаза: метанол (0,05 % DEA) в CO<sub>2</sub> від 5 % до 40 %; швидкість закінчення: 2,35 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм). MS m/z 209 (M+1)<sup>+</sup>.
- 45

## Промпкний продукт 53



## 6-Циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

- 50 Стадія А: 5-(2-гідроксіетил)-6-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

У колбу об'ємом 500 мл з магнітною мішалкою додають 5-(2-гідроксіетил)-6-йод-2-бензофуран-1(3H)-он (5 г, 16,4 ммоль), вінілтрифторборат калію (3,3 г, 24,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,6 г, 0,822 ммоль) і TEA (2,3 мл). Після цього суміш розчиняють в EtOH (50 мл) і нагрівають до 100 °C на силіконовій масляній бані і витримують при вказаній температурі протягом 2 годин;

ТШХ показує, що реакція пройшла повністю. Суміш охолоджують до кімнатної температури, обробляють EtOAc (150 мл), виливають в ділильну лійку і промивають насиченим розчином солі (2×100 мл). Органічний шар відділяють, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють досуха. Одержаний органічний залишок розчиняють в ДХМ, абсорбують в силікагель і очищають MPLC

5 (елювання: гексани/EtOAc 1/1), одержуючи 5-(2-гідроксіетил)-6-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 8,03 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,023-7,08 (м, 1H), 5,79 (д, J=17 Гц, 1H), 5,47 (д, J=11 Гц, 1H), 5,31-5,36 (м, 3H), 3,91-3,94 (м, 2H), 3,08-3,11 (м, 2H).

Стадія В: 6-циклопропіл-5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

10 У колбу об'ємом 100 мл з магнітною мішалкою завантажують 5-(2-гідроксіетил)-6-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он (0,9 г, 4,41 ммоль) і діацетат паладію (0,049 г, 0,220 ммоль), і потім протягом 20 хвилин свіжоприготований діазометан (3,7 г, 88 ммоль) в діетиловому ефірі (10 мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в ізольованому навколишньому середовищі протягом 1 години. Після завершення реакції розчинник упарюють досуха, розчиняють в EtOAc і промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють досуха. Одержаний залишок використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>Cl): δ м.ч. 7,56 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,28-5,32 (м, 3H), 3,97-4,03 (м, 3H), 3,23-3,26 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 4H); PX/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=219.

Стадія С: 6-циклопропіл-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он

20 У колбу об'ємом 100 мл з магнітною мішалкою завантажують 6-циклопропіл-5-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он (0,5 г, 2,29 ммоль), TEA (20 мл) і дихлорметан (25 мл). Колбу поміщають на охолоджувальну баню з температурою °C і суміш повільно обробляють метансульфонілхлоридом (6,5 мл, 83 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом 20 хвилин. ТШХ (гексани/EtOAc=1/1) показує завершення реакції. Суміш виливають в насичений розчин хлориду амонію і екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі. Залишок (PX/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=297; t<sub>R</sub>=1,01 хв.) розчиняють в дихлорметані (25 мл) і обробляють DBU (0,7 мл, 4,72 ммоль) і перемішують протягом 2 годин. ТШХ-аналіз показує конверсію в олефін. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують дихлорметаном.

30 Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі. Одержаний продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

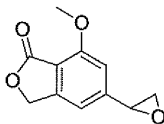
Стадія D: 6-циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

35 6-Циклопропіл-5-вініл-2-бензофуран-1(3H)-он (0,45 г, 2,25 ммоль) розчиняють в дихлорметані (10 мл) і розчин обробляють мета-хлорнадбензойною кислотою (1 г, 6,3 ммоль) при 0 °C і перемішують протягом 12 годин. ТШХ показує завершення реакції; суміш розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують дихлорметаном (×2). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі. Епоксид очищають колонковою хроматографією (силікагель; елювання: гексани/EtOAc=1/1), одержуючи 6-циклопропіл-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он. Оксиран додатково розділяють в хіральній колонці, одержуючи два ізомери.

Оксиран А - <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>Cl): δ м.ч. 7,63 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,29-5,33 (м, 2H), 4,21-4,42 (м, 1H), 3,16-3,34 (м, 1H), 2,71-2,72 (м, 1H), 2,09-2,11 (м, 1H), 1,07-1,14 (м, 2H), 0,76-0,88 (м, 2H).

45 Оксиран В - <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>Cl): δ м.ч. 7,63 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,29-5,30 (м, 2H), 4,412-4,42 (м, 1H), 3,31-3,33 (м, 1H), 2,71-2,72 (м, 1H), 2,09-2,12 (м, 1H), 1,07-1,60 (м, 2H), 0,76-0,87 (м, 2H).

Промісний продукт 54



50 7-Метоксі-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Стадія А: метил-4-аліл-2-форміл-6-метоксибензоат

У колбу, що містить 5-аліл-2-гідрокси-3-метоксибензальдегід (5,0 г, 26,0 ммоль) і N-фенілтриформетансульфонімід додають ДХМ (75 мл). Суміш охолоджують до 0 °C і обробляють Et<sub>3</sub>N (4 мл) і перемішують протягом 2 днів при кімнатній температурі. Суміш розбавляють дихлорметаном і промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють. Залишок в колбі обробляють drpf (0,18 г, 0,45 ммоль), PdOAc<sub>2</sub> (0,1 г, 0,44 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (8 мл, 56 ммоль) і потім додають ДМФА



(45 мл) і MeOH (30 мл). Реакційну суміш потім дегазують і продувають CO 3 рази і перемішують в атмосфері CO протягом 6 годин при 70 °С. Після того, як РХ показує повну витрату вихідної речовини, розчин упарюють досуха. Органічний залишок очищають MPLC (гексани/EtOAc=1/0,2) одержуючи метил-4-аліл-2-форміл-6-метоксибензоат. РХ/МС:  $[(M+1)]^+=236$ .

5 Стадія В: 5-аліл-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он

У колбу завантажують метил-4-аліл-2-форміл-6-метоксибензоат (0,77 г, 1 ммоль) і потім додають боргідрид натрію (0,36 г, 9,33 ммоль); суміш потім розчиняють в MeOH (10 мл) і перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. РХ показує завершення реакції. Суміш розбавляють EtOAc (150 мл) і промивають насиченим розчином солі (2×100 мл). Органічний шар відділяють, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі. Одержаний залишок очищають MPLC (гексани/EtOAc=1/0,5), одержуючи 5-аліл-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он. РХ/МС:  $[(M+1)]^+=205$ .

Стадія С: (7-метокси-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід

15 У колбу завантажують розчин 5-аліл-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-ону (0,24 г, 1,18 ммоль) в MeOH (10 мл), розчин охолоджують до -78 °С і протягом 10 хвилин через розчин барботують озон, після чого до суміші додають диметилсульфід (5 мл). Одержану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. РХ показує, що реакція пройшла повністю. Суміш розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують EtOAc (×2). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи (7-метокси-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід. РХ/МС:  $[(M+1)]^+=207$ .

Стадія D: 5-(2-гідроксіетил)-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он

25 Розчин (7-метокси-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегіду (0,12 г, 0,58 ммоль) обробляють боргідридом натрію (0,05 г, 1,45 ммоль) і метанолом (10 мл); одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин упарюють досуха, розчиняють в EtOAc і промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 5-(2-гідроксіетил)-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-он. РХ/МС:  $[(M+1)]^+=209$ .

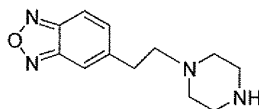
Стадія Е: 7-метокси-5-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-он

30 Розчин 5-(2-гідроксіетил)-7-метокси-2-бензофуран-1(3Н)-ону в дихлорметані охолоджують до 0 °С і повільно обробляють метансульфонілхлоридом (0,11 мл, 1,4 ммоль) і ТЕА (0,2 мл, 1,44 ммоль). Одержану суміш потім перемішують протягом 20 хвилин. ТШХ (гексани/EtOAc=1/1) показує завершення реакції. Суміш виливають в насичений розчин хлориду амонію і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють у вакуумі. До залишку (РХ/МС:  $[(M+1)]^+=287$ ;  $t_R=0,81$  хв.) (0,16 г, 0,56 ммоль) додають DBU (0,19 мл, 1,26 ммоль) і дихлорметан (2 мл) і суміш перемішують протягом 2 годин. ТШХ-аналіз показує конверсію в олефін. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають 1н HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюють досуха. Одержане масло використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія F: 7-метокси-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он

45 До розчину 7-метокси-5-вініл-2-бензофуран-1(3Н)-ону в ДХМ (5 мл) додають метаклорнадбензойну кислоту (0,18 г, 1,05 ммоль) при 0 °С і одержану суміш перемішують протягом 12 годин. ТШХ показує завершення реакції; суміш розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують ДХМ (×2). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють у вакуумі. Одержаний епоксид очищають колонковою хроматографією (силікагель; елювання: гексани/EtOAc=1/1), одержуючи 7-метокси-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-он. РХ/МС:  $[(M+1)]^+=207$ .

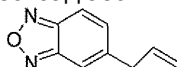
Промпкний продукт 55



50

5-[2-(Піперазин-1-іл)етил]-2,1,3-бензоксадіазол

Стадія А: 5-(проп-2-ен-1-іл)-2,1,3-бензоксадіазол

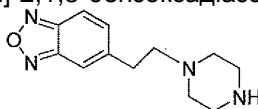


55

5-Бром-2,1,3-бензоксадіазол (10 г, 50,3 ммоль) розчиняють в толуолі (300 мл) і обробляють хлоридом літію (6,39 г, 151 ммоль), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (2,90 г, 2,51 ммоль) і алілтрибутиловим (18,66 мл, 60,3 ммоль). Суміш дегазують і кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub>

протягом 3 годин. Реакційна суміш стає чорною. Суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар відділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать і упарюють досуха. Залишок очищають колонковою хроматографією (колонка: 120 г ISCO RediSep; елювання з градієнтом: етилацетат/гексан, 0-10 %), одержуючи 5-(проп-2-ен-1-іл)-2,1,3-бензоксадіазол.

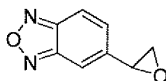
Стадія В: 5-[2-(піперазин-1-іл)етил]-2,1,3-бензоксадіазол



5-(Проп-2-ен-1-іл)-2,1,3-бензоксадіазол (480, 3,0 ммоль) розчиняють в ДХМ і охолоджують до -78 °С. Через реакційну суміш барботують озон доти, поки суміш не набуде синюватого відтінку, потім барботують азот для видалення надлишку озону. До суміші додають Вос-піперазин (558 мг, 3,0 ммоль), потім триацетоксидригід натрію (2541 мг, 11,99 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають в 1н NaOH і двічі екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок очищають хроматографією (колонка: 40 г RediSep), одержуючи трет-бутил-4-[2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-карбоксилат, який розчиняють в діоксані і обробляють 7 мл 4М HCl в діоксані. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють, залишок переносять в етилацетат і розчин підлюговують додаванням 1н NaOH. Етилацетатний шар відділяють, промивають насиченим розчином солі, потім сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють досуха. Залишок очищають MPLC хроматографією (елювання: 5 % (1 NH<sub>4</sub>OH:10 MeOH) в 95 % ДХМ), одержуючи 5-[2-(піперазин-1-іл)етил]-2,1,3-бензоксадіазол.

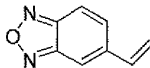
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,92 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,65 (т, J=7,6 Гц, 1H). РХ/МС: М+1=233.

Промпкний продукт 56



5-(Оксиран-2-іл)-2,1,3-бензоксадіазол

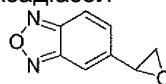
Стадія А: 5-етеніл-2,1,3-бензоксадіазол



5-Бром-2,1,3-бензоксадіазол (5,5 г, 27,6 ммоль), вінілфторборат калію (7,40 г, 55,3 ммоль) і аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,088 г, 1,332 ммоль) суспендують в етанолі (75 мл), потім додають TEA (7,70 мл, 55,3 ммоль). Реакційну суміш дегазують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок очищають хроматографією (колонка: силікагель ISCO RediSep, 330 г; елювання: 20 % ЕТОАс/гексан), одержуючи 5-етеніл-2,1,3-бензоксадіазол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,81 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,63 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,35 (д, J=10,9 Гц, 0,5 H), 6,80 (д, J=10,9 Гц, 0,5 H), 5,94 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,55 (д, J=11 Гц, 1H).

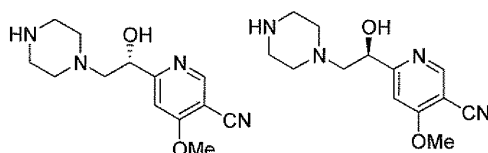
Стадія В: 5-(оксиран-2-іл)-2,1,3-бензоксадіазол



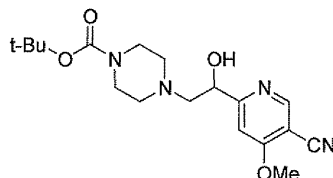
5-Етеніл-2,1,3-бензоксадіазол (2,82 г, 19,30 ммоль) розчиняють в ДХМ (100 мл), до розчину додають m-CPBA (9,99 г, 57,9 ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 48 годин. Реакційну суміш промивають 10 % водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1×25 мл), 1н NaOH (1×25 мл) і потім насиченим розчином солі (1×25 мл) і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суміш фільтрують і упарюють досуха. Залишок очищають MPLC (колонка: 120 г ISCO RediSep; елювання з градієнтом: EtOAc/гексан, 0 %-100 %), одержуючи 5-(оксиран-2-іл)-2,1,3-бензоксадіазол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,83 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,24 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,98 (т, J=3,8 Гц, 1H), 3,24 (т, J=4,5 Гц, 1H), 2,84 (дд, J=5,2 Гц, J=2,5 Гц, 1H).

Промпкні продукти 57A і 57B



Стадія А: трет-бутил-4-[2-(5-ціано-4-метокси-2-піридил)-2-гідроксietил]-піперазин-1-карбоксилат



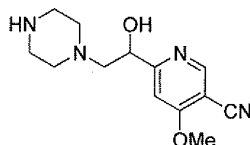
5 У посудину Пірекса (Pyrex) об'ємом 20 мл завантажують магнітну мішалку, потім 4-метоксі-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил (1,68 г, 9,54 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (2,66 г, 14,3 ммоль) і EtOH (10 мл). Потім посудину вносять в мікрохвильовий реактор і суміш піддають мікрохвильовому опроміненню при 150 °C протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розчинник випарюють і одержаний залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель; елювання з градієнтом: MeOH/дихлорметан, 1-10 %), одержуючи продукт у вигляді суміші ізомерів. PX/MC: (IE, m/z) 307,09 [(M+1)-t-Bu]<sup>+</sup>.

Одержану суміш додатково розділяють на енантіомери, використовуючи SFC-BEPX (колонка: 21×250 мм, Chiralpak AD-H; елювання: 0 % MeOH/CO<sub>2</sub>+0,2 % IBA; швидкість закінчення 70 мл/хв., 100 бар = 10<sup>7</sup> Па, 50 мг/мл в (1:1 MeOH:MeCN), 4 °C, 220 нм, Thr=200).

15 Енантіомер А елюють на приблизно 4,56 хв., енантіомер В елюють на приблизно 5,72 хв. Ізомер А: аналітична хіральна BEPX (колонка: 4,6×250 мм, Chiralpak AD-H; елювання: 15 % MeOH (0,2 % IBA)/CO<sub>2</sub>, 2,4 мл/хв.): t<sub>R</sub>=4,56 хв. PX/MC: (IE, m/z) t<sub>R</sub>=2,25 хв.; [(M+1)-t-Bu]<sup>+</sup>=307,07.

Ізомер В: аналітична хіральна BEPX (колонка: 4,6×250 мм, Chiralpak AD-H column; елювання: 15 % MeOH (0,2 % IBA)/CO<sub>2</sub>, 2,4 мл/хв.): t<sub>R</sub>=5,72 хв. PX/MC: (IE, m/z) t<sub>R</sub>=2,25 хв.; [(M+1)-t-Bu]<sup>+</sup>=307,07.

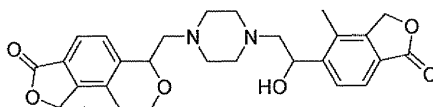
Стадія В: 6-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрил



Енантіомер А трет-бутил-4-[2-(5-ціано-4-метокси-2-піридил)-2-гідроксietил]піперазин-1-карбоксилат (1,30 г, 3,59 ммоль) розчиняють в 5 мл ТФОК і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш упарюють до 1/4 вихідного об'єму і розбавляють 10 мл діетилового ефіру. Осад збирають фільтрацією і сушать у високому вакуумі, одержуючи аміну ТФО-сіль. Одержаний проміжний продукт розбавляють 5 % водним розчином бікарбонату натрію і до розчину додають 10н NaOH для досягнення значення рН екстракції вище 10. Водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи продукт. PX/MC: (IE, m/z) t<sub>R</sub>=0,39 хв.; [M+1]<sup>+</sup>=263,12.

Енантіомер В трет-бутил-4-[2-(5-ціано-4-метокси-2-піридил)-2-гідроксietил]піперазин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,76 ммоль) розчиняють в 5 мл ТФОК і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш упарюють до 1/4 вихідного об'єму і розбавляють 10 мл діетилового ефіру. Осад збирають фільтрацією і сушать у високому вакуумі, одержуючи аміну ТФО-сіль. Одержаний проміжний продукт розбавляють 5 % водним розчином бікарбонату натрію і додають 10н NaOH для досягнення значення рН екстракції вище 10. Водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи продукт. PX/MC: (IE, m/z) t<sub>R</sub>=0,62 хв.; [M+1]<sup>+</sup>=263,09.

Приклад 1



6-({4-[2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідрокси-1Н-фуро[3,4-f]ізохромен-3(6Н)-он

Стадія А: 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3Н)-он

До розчину 5-бром-2-бензофуран-1(3H)-ону (5,00 г, 23,5 ммоль) при 0 °C в TfOH (100 мл) додають NIS (5,55 г, 24,6 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі; РХ-аналіз реакційної суміші показує завершення реакції. Реакційну суміш повільно виливають в льодяну воду (1 л) з перемішуванням. Після цього до розчину додають EtOAc (500 мл) і суміш перемішують протягом 10 хвилин. Суміш фільтрують і органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (500 мл), насиченим розчином солі (500 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують, упарюють досуха; залишок абсорбують в силікагель і розділяють за допомогою систем розчинників (гексани/EtOAc=1/1), одержуючи 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H).

Стадія В: 5-бром-4-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4-йод-2-бензофуран-1(3H)-ону (2,42 г, 7,13 ммоль), алілтрибутилолова (2,36 г, 7,13 ммоль), LiCl (1,50 г, 35,7 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 г, 0,173 ммоль) в толуолі (50 мл) нагрівають до 90-100 °C в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом ночі; коли РХ показує, що реакція пройшла повністю, до розчину підливають EtOAc (100 мл) і суміш промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха, абсорбують на силікагель і потім розділяють колонковою хроматографією (силікагель), одержуючи 5-бром-4-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,795 (д, J=8 Гц, 1H), 7,680 (д, J=8 Гц, 8,5 Гц, 1H), 5,938-5,925 (м, 1H), 5,302 (с, 2H), 5,192-5,172 (м, 1H), 5,075-5,041 (м, 1H), 3,611-3,599 (м, 2H).

Стадія С: 5-бром-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

У розчин 5-бром-4-проп-2-ен-1-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (1,27 г, 5,02 ммоль) в MeOH (50 мл) і ДХМ (50 мл) барботують O<sub>3</sub> при -78 °C доти, поки розчин не набуде блакитного забарвлення; надлишок озону видаляють у високому вакуумі. Після того, як розчин стане безбарвним, в реакційну суміш додають NaBH<sub>4</sub> (0,8 г, 20 ммоль) і потім перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин; РХ і ТШХ показують, що реакція пройшла повністю; розчинник видаляють у високому вакуумі, залишок потім знов розчиняють в EtOAc і розчин промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Органічний залишок абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією, одержуючи 5-бром-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,7 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,5 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,94 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,3 Гц, 2H).

Стадія D: 5-етеніл-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

Суміш 5-бром-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону (0,460 г, 1,78 ммоль), трибутил(вініл)олова (0,676 г, 2,13 ммоль), LiCl (0,224 г, 5,33 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,10 г, 0,087 ммоль) в толуолі (50 мл) нагрівають до 100-110 °C в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом ночі; коли ТШХ показує, що реакція пройшла повністю, в розчин виливають EtOAc (100 мл) і одержану суміш промивають насиченим розчином солі, водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією, одержуючи 5-етеніл-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 5,50-5,53 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,86 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,3 Гц, 2H).

Стадія E: 4-(2-гідроксіетил)-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он

5-Етеніл-4-(2-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он (1,2 г, 5,9 ммоль) додають в колбу з магнітною мішалкою. Після цього в колбу додають дихлорметан (20 мл). Колбу поміщають на охолоджувальну баню з температурою 0 °C; в колбу виливають m-CPBA (1,5 г, 8,8 ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі; РХ і ТШХ (гексани/EtOAc=1/1) показують, що реакція пройшла повністю. Розчин обробляють дихлорметаном і промивають NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і водою, органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха, залишок обробляють AcOH (20 мл) і перемішують протягом ночі; РХ показує утворення циклізованого продукту. Розчинник видаляють, одержаний залишок абсорбують на силікагель і розділяють колонковою хроматографією (елювання: гексани/EtOAc=1/1), одержуючи 6-(гідроксиметил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,807 (д, J=8 Гц, 1H), 7,337 (д, J=8 Гц, 1H), 5,279 (с, 2H), 4,985 (с, 1H), 4,302-4,302 (м, 1H), 4,183-4,084 (м, 2H), 3,954-3,912 (м, 2H), 3,006-2,944 (м, 1H), 2,717-2,686 (м, 1H), 2,179-2,172 (м, 2H).

Стадія F: (3-оксо-3,6,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-6-іл)метил-4-метилбензолсульфонат

6-(Гідроксиметил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он в ДХМ (10 мл) обробляють p-толуолсульфонілхлоридом (0,40 г, 2,3 ммоль); до суміші додають піридин (2 мл) і одержану

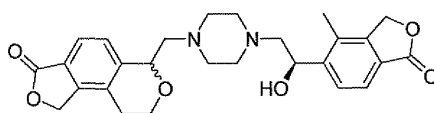
суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ (гексани/EtOAc=1/0,5) і РХ показують повну витрату вихідної речовини і утворення цільового продукту. Реакційну суміш обробляють дихлорметаном і промивають NaCl, водою і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха, залишок абсорбують в силікагель і очищають, пропускаючи через силікагель за допомогою системи розчинників (гексани/EtOAc=1/0,5) і одержуючи (3-оксо-3,6,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-6-іл)метил-4-метилбензолсульфонат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,781 (д, J=8 Гц, 1H), 7,727 (д, J=8 Гц, 1H), 7,367 (д, J=8 Гц, 1H), 7,257 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,206 (д, J=8 Гц, 1H), 5,253 (с, 2H), 5,110 (с, 1H), 4,481-4,452 (м, 2H), 4,419-4,385 (м, 2H), 4,196-4,153 (м, 2H), 2,495 (с, 3H).

Стадія G: 6-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 5 мл додають (3-оксо-3,6,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-6-іл)метил-4-метилбензолсульфонат (50 мг, 0,13 ммоль), вільну основу, одержану промиванням водним розчином бікарбонату хлориду 1-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-ію (55 мг, 0,20 ммоль), і магнітну мішалку; суміш розчиняють в ацетонітрилі (2,5 мл). Пробірку закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Після цього суміш піддають мікрохвильовій обробці при 120 °C протягом 1 години; РХ показує утворення цільового продукту. Розчин упарюють досуха, розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і потім піддають мас-направленій ВЕРХ для очищення, одержуючи 6-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он у вигляді суміші ізомерів, які могли бути частково розділені в умовах очищення. РХ-МС (ІЕ, m/z): 478 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 1A і 1B



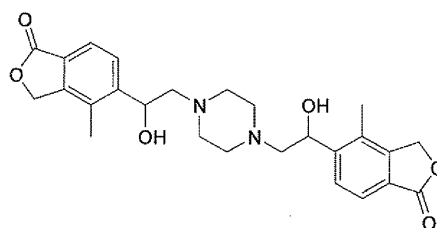
і розділені ізомери 1A і 1B

(6S)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он і

(6R)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он

(6S)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он і (6R)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он у вигляді двох розділених ізомерів одержують відповідно до методики прикладу 1 (суміш ізомерів) з тією відмінністю, що 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он використовують як епоксидний реагент і кінцеву суміш двох ізомерів розділяють з використанням SFC хроматографії з OJ-H колонкою.

Приклад 2



5,5'-[Піперазин-1,4-діілбіс(1-гідроксіетан-2,1-дііл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

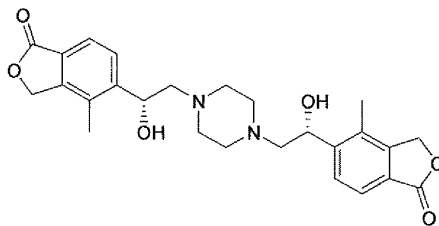
У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (194 мг, 1,00 ммоль) і піперазин (40 мг, 0,46 ммоль) і додають магнітну мішалку і EtOH (4 мл). Пробірку герметично закривають, і суміш піддають мікрохвильовій обробці при 150 °C протягом 90 хвилин. Сирий продукт адсорбують в силікагель і очищають флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: MeOH-ДХМ, 0-7 %). Після видалення розчинників збирають 5,5'-[піперазин-1,4-діілбіс(1-гідроксіетан-2,1-дііл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,79 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 5,10 (дд, J=10,5, 3,0 Гц, 2H), 4,01 (ушир., 2H), 2,90 (ушир., 4H), 2,69-2,50 (м, 6H), 2,44 (дд, J=10,5, 13 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H), РХ/МС M+1 (обчислено 467, знайдено 467).

Три ізомери 5,5'-[піперазин-1,4-діілбіс(1-гідроксіетан-2,1-дііл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону) розділяють на аналітичній ІА колонці (5μ) з елюванням спочатку R, R-ізомеру

(приклад 2A) на 17,4 хв., R, S-ізомеру (приклад 2C) на 21,0 хв. і нарешті S, S-ізомеру (приклад 2B) на 22,6 хв.

#### Приклад 2A



5 5,5'-{Піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

Спосіб 1: У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл завантажують 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он (972 мг, 5,11 ммоль) і піперазин (200 мг, 2,3 ммоль) і потім вносять магнітну мішалку і додають EtOH (16 мл). Пробірку герметично закривають і витримують в мікрохвильовому апараті при 150 °C протягом 90 хвилин. Сирий продукт адсорбують на силікагель і очищають флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: MeOH-ДХМ, 0~7 %). Після видалення розчинників збирають 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,80 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 5,11 (д, J=10,5 Гц, 2H), 4,00 (ушир., 2H), 2,90 (ушир., 4H), 2,69-2,50 (м, 6H), 2,44 (т, J=11 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H); PX-МС M+1 (обчислено 467, знайдено 467).

Спосіб 2: Піперазин (4,51 г, 52,4 ммоль) і 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он (20,0 г, 105 ммоль) завантажують в атмосфері азоту в тригорлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл, забезпечену зворотним холодильником. У колбу додають толуол (80,0 мл, 751 ммоль) і N, N-диметилацетамід (80 мл, 854 ммоль) з одержанням суспензії. Реакційну суміш нагрівають до 110 °C, суміш стає гомогенною при 25 °C. Суміш перемішують протягом 4,5 годин при 110 °C, після чого підвищують температуру до 115 °C для стимулювання реакції. Суміш перемішують протягом 48 годин і охолоджують до кімнатної температури. При охолодженні відбувається кристалізація. За допомогою краплинної лійки до суміші додають воду (45 мл), в результаті чого утворюється густа суспензія. Суспензію фільтрують і твердий продукт промивають сумішню водою:DMA (4:1, 60 мл), потім водою (2×35 мл). Твердий продукт сушать на лійці у вакуумі з продуванням азотом до постійної маси. Виділяють 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,80 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 5,11 (д, J=11 Гц, 2H), 4,30-3,51 (ушир., 2H), 2,90 (ушир., 4H), 2,69-2,50 (м, 6H), 2,44 (т, J=11 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H).

Сполуки згідно з даним винаходом являють собою аміни і, отже, можуть перетворюватися в різні солі за допомогою обробки будь-якою з ряду кислот. Наприклад, сполука прикладу 2A може піддаватися перетворенню в деякі різні сольові форми, як показано в представлених далі типових прикладах. Дані приклади є вибірковими прикладами і не повинні розглядатися як вичерпний перелік; ряд додаткових солей може бути одержаний аналогічним чином з використанням інших солей.

Приклад 2A-1 (ди-НСІ-сіль): дигідрохлорид 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону)

У колбу грушоподібної форми об'ємом 250 мл завантажують вільну основу (1,2 г, 2,6 ммоль), вносять магнітну мішалку і додають ДХМ. Розчин перемішують до повного розчинення всіх твердих речовин. До одержаного розчину додають 4н НСІ в діоксані (2,6 мл, 4,0 екв.) і суміш перемішують протягом додаткових 15 хвилин. Розчинник видаляють на роторному випарнику, і продукт сушать у високому вакуумі, одержаному за допомогою насоса для одержання високого вакууму, до постійної маси. Продукт, як визначено, являє собою дигідрохлорид 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону).

Приклад 2A-2 (НСІ сіль): гідрохлорид 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону)

У ампулу об'ємом 20 мл завантажують вільну основу (160 мг, 0,34 ммоль), вносять магнітну мішалку і додають 0,1М НСІ в IPA. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівають до 40 °C і перемішують при вказаній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють у вакуумі і одержаний продукт витримують у високому вакуумі, одержаному за допомогою насоса для одержання високого вакууму, протягом 16 годин. Продукт відповідає гідрохлориду 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону).

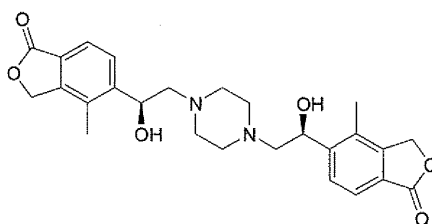
Приклад 2A-3 (моногідрат ди-НCl-солі): гідрат дигідрохлориду 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону)

У колбу завантажують вільну основу (1,0 г, 2,1 ммоль), вносять магнітну мішалку і додають 1н НCl (50 мл). Суміш перемішують до повного розчинення всіх твердих речовин. Розчинник видаляють на роторному випарнику, і одержаний продукт залишають у високому вакуумі, одержаному за допомогою насоса для одержання високого вакууму, протягом 16 годин. Продукт, як визначено, являє собою гідрат дигідрохлориду 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону).

Приклад 2A-4 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-сіль): сульфат 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону) (сіль)

У колбу об'ємом 100 мл завантажують розчин вільної основи (154 мг, 0,330 ммоль) в суміші ДМФА:MeOH (3:1, 20 мл), в колбу вносять магнітну мішалку і додають 0,1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3,3 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівають до 40 °C і перемішують при вказаній температурі протягом 2 годин. У цей час утворюється велика кількість твердого осаду. Розчинник видаляють у вакуумі, і твердий білий залишок витримують у високому вакуумі протягом 16 годин, одержуючи сульфат 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону) (сіль).

Приклад 2B

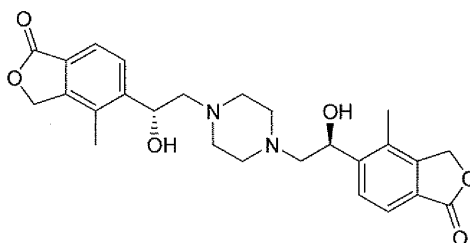


5,5'-{Піперазин-1,4-діілбіс[(1S)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл завантажують 4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он (980 мг, 5,15 ммоль) і піперазин (200 мг, 2,3 ммоль), магнітну мішалку і EtOH (16 мл). Пробірку герметично закривають і витримують в мікрохвильовому апараті при 150 °C протягом 90 хвилин. Сирий продукт адсорбують в силікагель і очищають флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: MeOH-ДХМ, 0-7 %). Після видалення розчинників збирають 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1S)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он) (560 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,80 (с, 4H), 5,25 (с, 4H), 5,11 (д, J=11 Гц, 2H), 4,30-3,51 (ушир., 2H), 2,90 (ушир., 4H), 2,69-2,50 (м, 6H), 2,44 (т, J=11 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H); PX-МС M+1 (обчислено 467, знайдено 467).

Приклад 2C

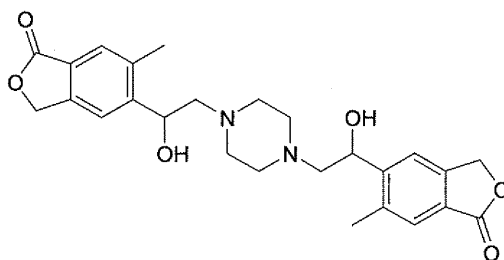


5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл завантажують 5-[(1R)-1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (166 мг, 0,600 ммоль), магнітну мішалку і додають 4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-он (171 мг, 0,900 ммоль) і етанол (10 мл). Суміш витримують в мікрохвильовому апараті при 150 °C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджують і в пробірку додають ДХМ (5 мл). Суміші дають можливість осаджуватися при кімнатній температурі протягом ночі. У цей час утворюється велика кількість твердого осаду, який збирають фільтрацією. Аналіз хіральною ВЕРХ показує, що одержаний продукт містить 95 % чистого 5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,74 (с, 4H), 5,43 (м, 4H), 6,60-5,80 (ушир., 2H), 5,33 (с, 2H), 3,40 (ушир., 8H), 3,09 (ушир., 4H), 2,32 (с, 6H); PX/MC M+1 (обчислено 467, знайдено 467).

Приклад 3

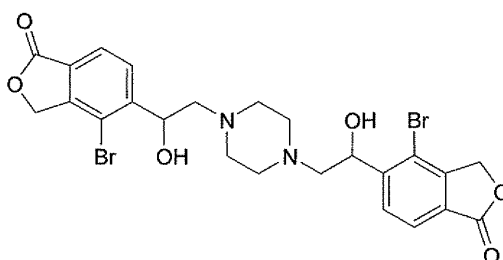


5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2, виходячи з 6-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону. 5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он) очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,77 (с, 2H), 7,67 (с, 2H), 5,27 (с, 4H), 5,07 (м, 2H), 4,30-3,70 (ушир., 2H), 2,95-2,80 (м, 3H), 2,65-2,50 (м, 5H), 2,42 (с, 6H), 2,37 (м, 2H); РХ/МС М+1 (обчислено 467, знайдено 467).

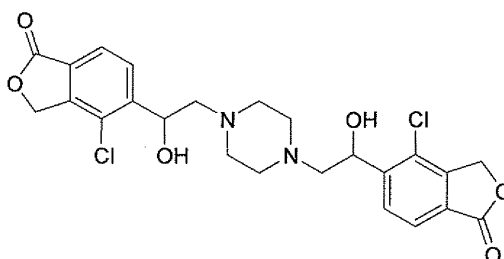
Приклад 4



5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-бром-2-бензофуран-1(3H)-он)

Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2, виходячи з 4-бром-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону. 5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-бром-2-бензофуран-1(3H)-он), суміш трьох ізомерів, очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою. РХ/МС М+1 (обчислено 597, знайдено 597).

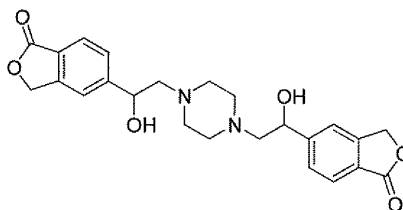
Приклад 5



5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-хлор-2-бензофуран-1(3H)-он)

Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2, виходячи з 4-хлор-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону. Очищення препаративною ВЕРХ з оберненою фазою приводить до одержання 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-хлор-2-бензофуран-1(3H)-ону. РХ/МС М+1 (обчислено 507, знайдено 507).

Приклад 6



5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(2-бензофуран-1(3H)-он)

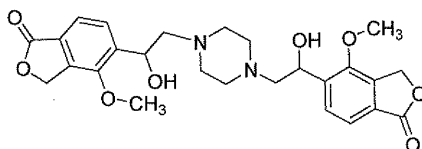
Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2, виходячи з 5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону. Очищення препаративною ВЕРХ



з оберненою фазою приводить до одержання 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(2-бензофуран-1(3Н)-ону).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) діастереомер А: δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2Н), 5,40 (с, 4Н), 4,84 (м, 2Н), 2,41-2,69 (накладення м'с, 12Н); діастереомер В: δ 7,78 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2Н), 5,30 (с, 4Н), 4,03 (м, 2Н), 2,41-2,69 (накладення м'с, 12Н); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=438,5.

Приклад 7

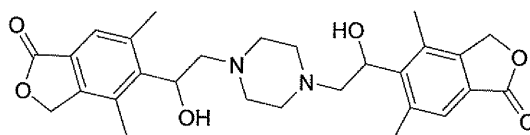


5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс[4-(метилокси)-2-бензофуран-1(3Н)-он]

Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2, виходячи з 4-(метилокси)-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-ону (при 130 °С протягом 60 хвилин). Очищення препаративною ТШХ приводить до одержання 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс[4-(метилокси)-2-бензофуран-1(3Н)-ону].

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,88 (2Н, ароматичний, д, J=7,6 Гц), 7,64 (2Н, ароматичний, д, J=7,6 Гц), 5,48 (4Н, с), 5,14 (2Н, м), 3,96 (6Н, с), 3,0-2,1 (12 Н, м). РХ-МС (ІЕ, m/z): 499,02 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 8

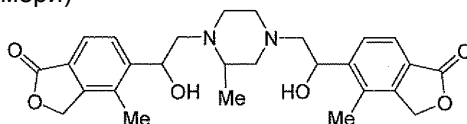


5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4,6-диметил-2-бензофуран-1(3Н)-он)

Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2 (при 160 °С протягом 60 хвилин). Сирий продукт очищують мас-направленою препаративною ВЕРХ, одержуючи цільовий продукт 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4,6-диметил-2-бензофуран-1(3Н)-он).

РХ-МС (ІЕ, m/z): 495 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 9 (і розділені ізомери)



5,5'-[(2-Метилпіперазин-1,4-діїл)біс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-он)

Суміш 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3Н)-ону (700 мг, 3,684 ммоль) і 2-метилпіперазину (184 мг, 1,842 ммоль) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °С) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють водою (50 мл), екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і потім упарюють. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, одержуючи два продукти (пік 1 і пік 2). Кожний продукт додатково розділяють SFC хіральною хроматографією, одержуючи три хіральних ізомери для кожного (з 8 ізомерів одержують шість: два можуть являти собою суміші 2 ізомерів).

Ізомер А: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,76 (с, 4Н), 5,20 (с, 4Н), 5,00-5,16 (м, 2Н), 2,30-3,30 (м, 11Н), 2,26 (с, 6Н), 1,16-1,18 (м, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер В: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (с, с, 4Н), 5,24 (с, 4Н), 5,06-5,15 (м, 2Н), 3,02-3,26 (м, 2Н), 2,28-2,82 (м, 9Н), 2,26 (с, 6Н), 1,16-1,18 (м, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

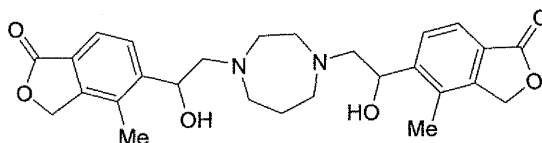
Ізомер С: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (с, 4Н), 5,24 (с, 4Н), 5,09-5,12 (м, 2Н), 3,22-3,28 (м, 1Н), 3,12-3,18 (м, 1Н), 2,72-2,80 (м, 3Н), 2,35-2,68 (м, 6Н), 2,28 (с, 6Н), 1,13 (д, J=6,3 Гц, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер D: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,68-7,74 (м, 4Н), 5,32 (с, 4Н), 5,18-5,24 (м, 2Н), 2,50-3,38 (м, 11Н), 2,32 (с, с, 6Н), 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер E: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,68-7,76 (м, 4Н), 5,34 (с, 4Н), 5,18-5,24 (м, 2Н), 2,50-2,96 (м, 1 1Н), 2,32 (с, с, 6Н), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер F: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,70-7,80 (м, 4Н), 5,35 (с, 4Н), 5,20-5,30 (м, 2Н), 2,50-3,35 (м, 11Н), 2,33 (с, с, 6Н), 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3Н). МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 10 (три розділених ізомери)



5,5'-[1,4-Діазепан-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

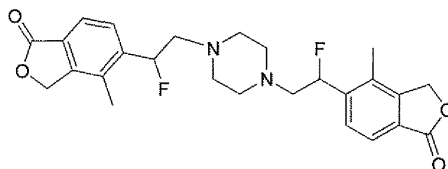
Взаємодію проводять відповідно до загальної методики розкриття епоксиду, як показано в прикладі 2 (при 150 °С протягом 60 хвилин), виходячи з 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону і 1,4-діазепану. Очищення препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15) приводить до одержання 5,5'-[1,4-діазепан-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону). Одержану суміш ізомерів потім розділяють на три чистих діастереомери SFC хіральною хроматографією.

Ізомер 1: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,76 (с, 4H), 5,22 (с, 4H), 4,98-5,00 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 4H), 2,78-2,84 (м, 6H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,92-1,98 (м, 2H); МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер 2: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (с, 4H), 5,23 (с, 4H), 4,98-5,02 (м, 2H), 2,97-3,05 (м, 4H), 2,78-2,85 (м, 6H), 2,36-2,45 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 1,90-1,97 (м, 2H); МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер 3: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72 (с, 4H), 5,20 (с, 4H), 4,92-4,96 (м, 2H), 2,88-3,00 (м, 4H), 2,70-2,82 (м, 6H), 2,32-2,38 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,82-1,94 (м, 2H); МС m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 11

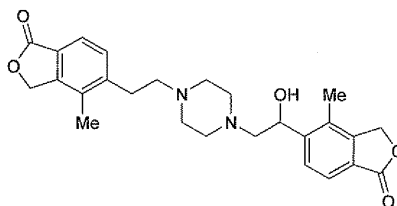


5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-фторетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он) (28 мг, 0,060 ммоль, 1,0 екв.) розчиняють в ТГФ (5 мл). Розчин охолоджують до 0 °С. До розчину додають DAST (17 мкл, 0,13 ммоль, 2,2 екв.). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакцію гасять додаванням водного розчину NH<sub>4</sub>Cl. Суміш розбавляють ДХМ, промивають водним розчином бікарбонату, водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,79 (2H, с), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,93 (2H, м), 5,26 (4H, с), 4,0-2,5 (м), 2,30 (6H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 471,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 12

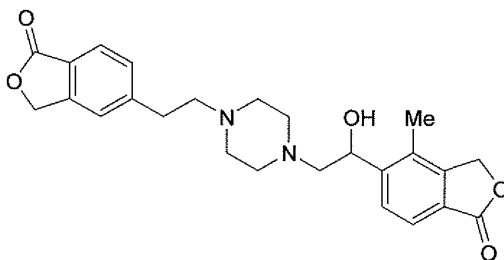


5-(1-Гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

4-Метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (60 мг, 0,31 ммоль, 1,2 ммоль) і 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-он (68 мг, 0,26 ммоль, 1,0 екв.) суспендують в етанолі (5 мл) в пробірці для мікрохвильової обробки. Пробірку закривають, дегазують у вакуумі і продувають газоподібним азотом. Суміш піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 30 хвилин. Після цього суміш упарюють і очищують колонковою флеш-хроматографією (елюювання з градієнтом: MeOH/ДХМ, 0-10 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,80 (2H, ушир.с), 7,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,8 Гц), 5,25 (4H, ушир.с), 5,10 (1H, дд, J=3,1 Гц, J=10,6 Гц), 3,0-2,4 (14H, м), 2,30 (3H, с), 2,29 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 451,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 13

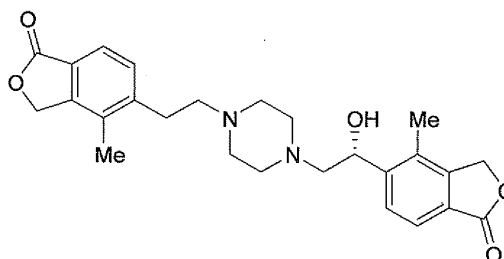


5-(1-Гідроксі-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-(1-Гідроксі-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,80 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,8 Гц), 5,25 (4H, ушир.с), 5,10 (1H, дд, J=3,1 Гц, J=10,6 Гц), 3,0-2,4 (14H, м), 2,30 (3H, с), 2,29 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 437 А [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 14

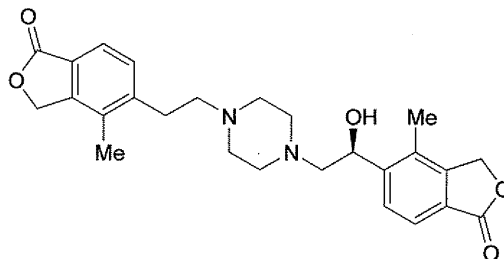


5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-ону і 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,79 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=1,9 Гц), 5,25 (4H, ушир.с), 5,10 (1H, дд, J=2,8 Гц, J=10,2 Гц), 3,0-2,4 (14H, м), 2,30 (3H, с), 2,28 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 451,53 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 15

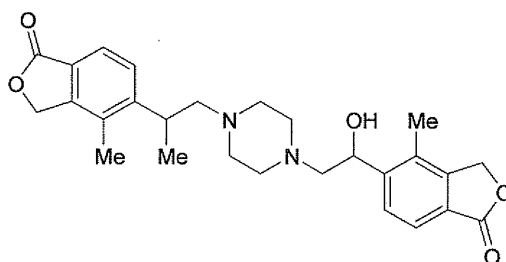


5-((1S)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-((1S)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-[(2S)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-ону і 4-метил-5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,79 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,25 (4H, ушир.с), 5,10 (1H, дд, J=2,8 Гц, J=10,2 Гц), 3,0-2,4 (14H, м), 2,30 (3H, с), 2,28 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 451,52 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 16

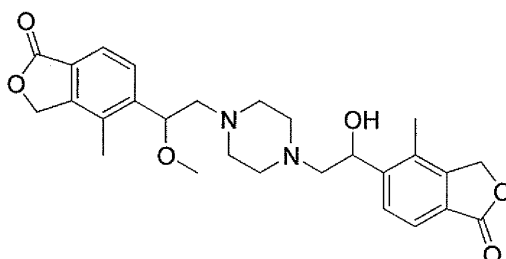


5-(2-(4-(2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-(2-(4-(2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (58 мг, 0,31 ммоль, 1,2 ммоль) і 4-метил-5-(1-метил-2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ в м.ч. 7,78 (4H, ушир.с), 7,34 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,40 (2H, д, J=7,9 Гц), 5,25 (2H, с), 5,23 (2H, с), 5,06 (2H, м), 3,4-2,3 (м), 2,30 (3H, с), 2,26 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 465,40 [M+1]<sup>+</sup>.

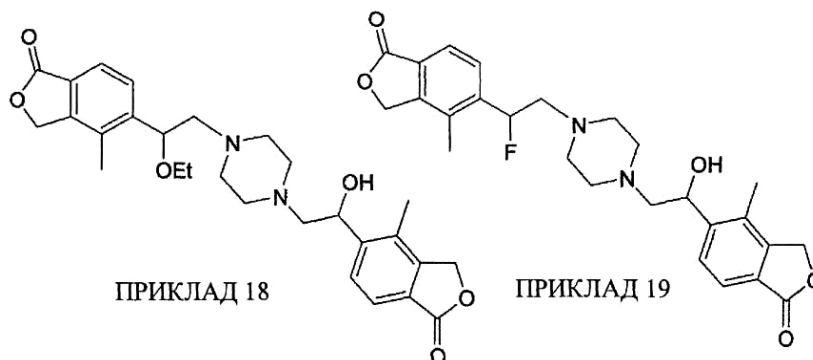
Приклад 17



5-[2-(4-(2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1-(метилокси)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Гідрохлорид 4-метил-5-[1-(метилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-2-бензофуран-1(3H)-ону (40 мг, 0,14 ммоль), 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (79 мг, 0,41 ммоль) завантажують в пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 5 мл з магнітною мішалкою; до суміші додають EtOH (2 мл) і ТГФ (0,5 мл). Пробірку закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Пробірку поміщають в мікрохвильовий реактор і суміш піддають мікрохвильовій обробці при 120 °С протягом 1 години; РХ показує завершення реакції. Розчин упарюють досуха, розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і потім очищують мас-направленою ВЕРХ, одержуючи 5-[2-(4-(2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1-(метилокси)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС (ІЕ, m/z): 481 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклади 18 і 19



Приклад 18

5-(1-(Етилокси)-2-(4-(2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Приклад 19

5-(1-Фтор-2-(4-(2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

4-Метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (75 мг, 0,394 ммоль, 1,2 ммоль) і 5-(1-фтор-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (90 мг, 0,323 ммоль, 1,0 екв.)

суспендують в етанолі (30 мл). Суміш піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 30 хвилин. Суміш упарюють і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (елювання з градієнтом: MeOH/ДХМ, 0-10 %) цільовий продукт 5-(1-фтор-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он, а також побічний продукт 5-(1-(етилокси)-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он.

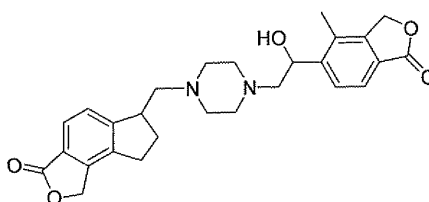
#### Приклад 19

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,79 (2H, ушир.с), 7,63 (1H, д, J=8,0 Гц), 5,96 (1H, дд, J=8,0 Гц, J=48,3 Гц), 5,27 (2H, с), 5,25 (2H, с), 5,09 (1H, м), 3,00-2,36 (м), 2,31 (3H, с), 2,28 (3H, с); РХ-МС (ІЕ, m/z): 469,1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Приклад 18

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,76 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,75 (4H, м), 7,61 (2H, д, J=8,1 Гц), 5,24 (2H, с), 5,22 (2H, с), 5,06 (1H, м), 4,83 (1H, м), 3,35 (2H, м), 2,8-2,2 (18H, м), 1,19 (3H, м). РХ-МС (ІЕ, m/z): 495,1 [M+1]<sup>+</sup>.

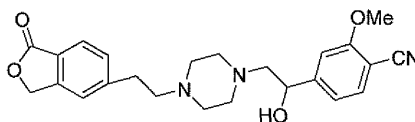
#### Приклад 20



6-({4-[2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он

6-(Піперазин-1-ілметил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он (40 мг, 0,15 ммоль) і 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (55 мг, 0,29 ммоль) додають в пробірку для мікрохвильової обробки з магнітною мішалкою; до суміші додають EtOH (2,5 мл). Пробірку закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Пробірку поміщають в мікрохвильовий реактор і суміш піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 30 хвилин; РХ показує утворення цільового продукту. Розчин упарюють досуха, розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і потім очищають мас-направленою ВЕРХ, одержуючи 6-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-с]фуран-3-он. РХ-МС (ІЕ, m/z): 463 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Приклад 21

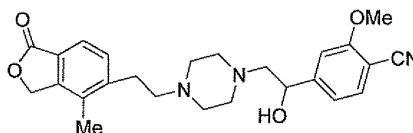


4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону і 2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,6 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,4 (с, 2H), 5,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,82 (ушир.с, 4H), 3,42 (ушир.с, 4H), 3,25 (ушир.с, 4H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=422,33.

#### Приклад 22



4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2-(метилокси)-4-оксиран-2-іл}бензонітрил

4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2-(метилокси)-4-оксиран-2-іл}бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-(1-метил-2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону і 2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

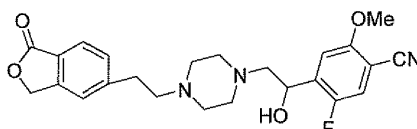
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,40 (ушир.с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,85-3,43 (м, 8H), 3,38-3,22 (м, 6H), 2,33 (с, 3H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=436,40.

2 окремих ізомери 4-(1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]-2-(метилокси)-4-оксиран-2-іл}бензонітрилу одержують SFC хіральною хроматографією (колонка: 4,6×150 мм, ChiralCel OJ-H, 2,5 мл/хв., 100 бар = 10<sup>7</sup> Па, 30 % MeOH+IBAICO<sub>2</sub>, 35 °C). Характеристики ізомеру 1 (більш швидко елюювання хіральною ВЕРХ) і ізомеру 2 (більш повільне елюювання хіральною ВЕРХ) представлені нижче.

Ізомер 1: <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,29 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,77 (ушир.с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, J=8,0 Гц, 2H), 2,40-2,38 (м, 12H), 2,25 (с, 3H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=436,53.

Ізомер 2: <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,76 (ушир.с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,87 (т, J=7,5 Гц, J=8,0 Гц, 2H), 2,55-2,38 (м, 12H), 2,25 (с, 3H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=436,50.

Приклад 23

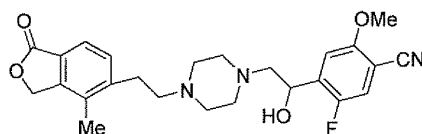


5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-фтор-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=440,54.

Приклад 24

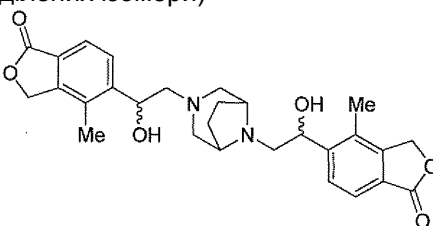


5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 4-метил-5-(1-метил-2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-фтор-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=454,55.

Приклад 25 (всі чотири розділених ізомери)



5,5'-[3,8-Діазабіцикло[3.2.1]октан-3,8-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

Суміш ізомеру (37A) 5-[2-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (53 мг, 0,175 ммоль) і 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (57 мг, 0,210 ммоль) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °C) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють водою (50 мл) і екстрагують EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і потім упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15) і потім розділяють SFC хіральною хроматографією, одержуючи два окремих ізомери А і В 5,5'-[3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3,8-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону).

Ізомер А: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (д, J=3 J Гц, 4H), 5,24 (с, 4H), 5,05-5,10 (м, 2H), 3,50 (ушир.с, 1H), 3,26 (ушир.с, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 2,55-2,85 (м, 5H), 2,30-2,42 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,85-2,01 (м, 4H). МС m/z 493 (M+1)<sup>+</sup>.

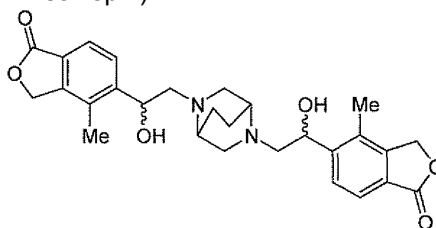
Ізомер В:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,78 (с, 4H), 5,22 (с, 4H), 4,95-5,06 (м, 2H), 3,42 (ушир.с, 1H), 3,20 (ушир.с, 1H), 2,96-3,00 (м, 1H), 2,64-2,72 (м, 3H), 2,48-2,58 (м, 2H), 2,26-2,38 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,90-2,00 (м, 4H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Суміш ізомеру (37В) 5-[2-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (45 мг, 0,149 ммоль) і 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (57 мг, 0,210 ммоль) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °С) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють водою (50 мл) і екстрагують  $\text{EtOAc}$  (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і потім упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ ( $\text{MeOH}/\text{ДХМ}=1:15$ ) і потім розділяють SFC хіральною хроматографією, одержуючи два окремих ізомери С і D 5,5'-[3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3,8-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону).

Ізомер С:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,78 (с, 4H), 5,24 (с, 4H), 5,05-5,10 (м, 2H), 3,52 (ушир.с, 1H), 3,00-3,04 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 4H), 2,34-2,44 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,14-2,26 (м, 2H), 1,96-2,04 (м, 4H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер D:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,76 (с, 4H), 5,22 (с, 4H), 5,06-5,12 (м, 2H), 3,50 (ушир.с, 1H), 3,42 (ушир.с, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 2,58-2,88 (м, 5H), 2,32-2,44 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,90-2,02 (м, 4H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 26 (всі 8 розділених ізомерів)



5,5'-[2,5-Діазабіцикло[2.2.2]октан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

У чотирьох окремих реакціях ізомери А-Д 5-[2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил)-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (приблизно 100 мг, 0,33 ммоль) і 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (95 мг, 0,50 ммоль) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °С) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміші розбавляють водою (20 мл), екстрагують  $\text{EtOAc}$  (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , потім упарюють. Залишки очищають препаративною ТШХ ( $\text{MeOH}/\text{ДХМ}=1:15$ ), одержуючи 5,5'-[2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он) у вигляді 4 сумішей двох ізомерів, які розділяють хіральною SFC хроматографією, одержуючи з кожної суміші два окремих ізомери (усього вісім).

Ізомер А:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,15 (с, 4H), 5,09-5,13 (м, 2H), 3,60-3,66 (м, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,86-2,90 (м, 2H), 2,75-2,77 (м, 2H), 2,47-2,61 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 1,93-2,03 (м, 2H), 1,66-1,73 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер В:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,18 (с, 4H), 4,95-5,01 (м, 2H), 3,38-3,44 (м, 1H), 3,07-3,18 (м, 2H), 2,76-2,91 (м, 4H), 2,67-2,69 (м, 1H), 2,41-2,52 (м, 2H), 2,24 (д,  $J=9,7$  Гц, 6H), 1,94-2,07 (м, 4H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер С:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,15 (с, 4H), 4,90-4,93 (м, 2H), 3,04-3,07 (м, 2H), 2,92-2,95 (м, 4H), 2,81-2,85 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,97-2,06 (м, 2H), 1,69-1,75 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер D:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,18 (с, 4H), 4,86-4,93 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 1H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,97-2,99 (м, 1H), 2,80-2,87 (м, 2H), 2,63-2,71 (м, 3H), 2,32-2,44 (м, 2H), 2,23 (д,  $J=9,5$  Гц, 6H), 1,87-2,00 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

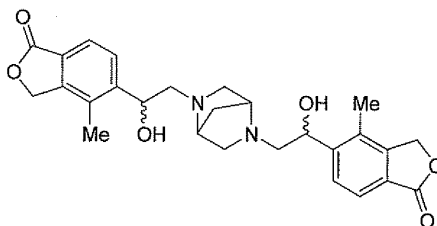
Ізомер Е:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,15 (с, 4H), 4,88-4,93 (м, 2H), 3,04-3,07 (м, 2H), 2,80-2,95 (м, 4H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,97-2,06 (м, 2H), 1,66-1,77 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер F:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,15 (с, 4H), 5,00-5,07 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 1H), 3,11-3,33 (м, 3H), 2,83-2,99 (м, 4H), 2,48-2,57 (м, 2H), 2,23 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H), 1,89-2,00 (м, 2H), 1,64-1,79 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер G:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,18 (с, 4H), 4,93-4,96 (м, 2H), 3,38-3,41 (м, 2H), 2,84-2,88 (м, 2H), 2,71-2,73 (м, 2H), 2,37-2,42 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,60-1,66 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ізомер H:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,15 (с, 4H), 4,91-4,98 (м, 2H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,14-3,17 (м, 2H), 2,81-2,90 (м, 2H), 2,74-2,77 (м, 2H), 2,66-2,68 (м, 1H), 2,37-2,49 (м, 2H), 2,23 (д,  $J=10,1$  Гц, 6H), 1,90-2,60 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H). МС  $m/z$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## Приклад 27



5,5'-[2,5-Діазабіцикло[2.2.1]гептан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

У роздільних реакторах ізомери А і В 5,5'-[2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону) (80 мг-250 мг, 0,33 ммоль) і 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (1,5 екв.) в 2 мл ДМСО піддають мікрохвильовій обробці (150 °С) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім упарюють. Залишок очищають ТШХ (MeOH/ДХМ=1:15), одержуючи 5,5'-[2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он) у вигляді сумішей ізомерів, які розділяють хіральною SFC хроматографією, одержуючи з кожної суміші три окремих ізомери.

Ізомер А: МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер В: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,68-7,74 (м, 4H), 5,18 (с, 4H), 4,02-5,18 (м, 2H), 3,60-3,66 (м, 2H), 2,90-3,28 (м, 6H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,52-1,60 (м, 2H). МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

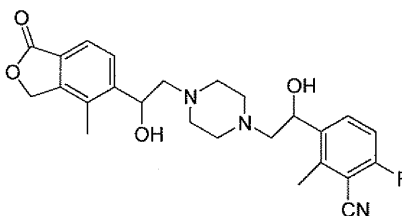
Ізомер С: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,18-5,20 (м, 4H), 5,04-5,12 (м, 2H), 2,500-3,70 (м, 10H), 2,24-2,28 (м, 6H), 1,50-1,65 (м, 2H). МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер D: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,68-7,72 (м, 4H), 5,14-5,20 (с, 4H), 4,78-4,82 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,14-3,30 (м, 2H), 2,35-3,00 (м, 6H), 2,18 (с, с, 6H), 1,54-1,74 (м, 2H). МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер Е: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,72-7,80 (м, 4H), 5,22 (с, 4H), 4,90-5,00 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 2H), 2,64-2,78 (м, 6H), 2,26 (с, 6H), 1,74-1,78 (м, 2H). МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер F: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ м.ч. 7,68-7,74 (м, 4H), 5,18 (с, 4H), 5,00-5,12 (м, 2H), 3,62-3,74 (м, 2H), 3,14-3,40 (м, 2H), 2,50-2,86 (м, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,82-1,96 (м, 2H). МС m/z 479 (M+1)<sup>+</sup>.

## Приклад 28



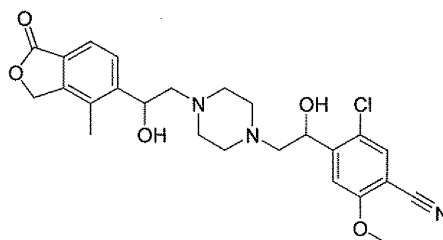
6-Фтор-3-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-метилбензонітрил

6-Фтор-2-метил-3-оксиран-2-ілбензонітрил (69,2 мг, 0,391 ммоль), 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (54,0 мг, 0,195 ммоль) розчиняють в EtOH (5 мл) і потім піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 1 години. Етанол випарюють і залишок очищають мас-направленою ВЕРХ, одержуючи 6-фтор-3-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-метилбензонітрил.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО<sub>4</sub>): δ м.ч. 7,83 (т, J=8 Гц, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,38 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,35-5,43 (кв., 2H), 5,28 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,16 (т, J=6 Гц, 1H), 3,16-3,41 (ушир., 7H), 3,06-3,07 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 2,29 (с, 3H). РХ-МС: M+1=454.

## Приклад 29





5-Хлор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

Розчин (2-хлор-4-ціано-5-метоксифеніл)етиленоксиду (45,50 мг, 0,22 ммоль) і 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (0,50 мг, 0,18 ммоль) в ДМСО (2,00 мл) піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 1 години. Реакційну суміш промивають насиченим розчином солі і EtOAc, органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc. Органічні шари сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи чистий продукт у вигляді суміші ізомерів, яку розділяють хіральною препаративною ВЕРХ, одержуючи 4 розділені ізомери 5-хлор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрилу.

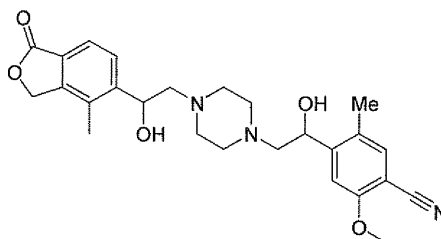
Ізомер 1: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (с, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,08-5,11 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,81-2,89 (м, 6H), 2,53-2,58 (м, 6H), 2,28 (с, 3H); МС m/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер 2: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,79 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,09-5,11 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,82-2,89 (м, 6H), 2,55-2,61 (м, 6H), 2,29 (с, 3H); МС m/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер 3: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,79 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,12 (д, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,95-2,32 (м, 12H), 2,29 (с, 3H); МС m/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

Ізомер 4: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,78 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,09-5,11 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,82-2,89 (м, 6H), 2,55-2,61 (м, 6H), 2,28 (с, 3H); МС m/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

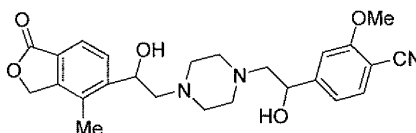
Приклад 30



4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-5-метил-2-(метилокси)бензонітрил

4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-5-метил-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2С і 28-29, виходячи з 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-метил-2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу. РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=466,02.

Приклад 31



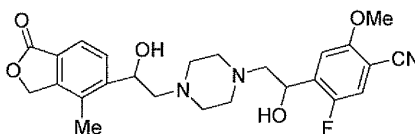
4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2С і 28-29, виходячи з 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 2-(метилокси)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,77 (ушир.с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,48 (ушир.с, 1H), 5,58 (ушир.с, 1H), 5,42 (дд, J=8,7 Гц, 2H), 5,26 (ушир.с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,92-3,76 (м, 5H), 3,75-3,42 (м, 4H), 3,40-3,21 (м, 4H), 2,36 (с, 3H); РХ-МС (M+1)<sup>+</sup>=452,35.

4 окремих ізомери 4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрилу одержують хіральною SFC хроматографією (колонка: 4,6×250 мм, ChiralCel OJ-H, 2,4 мл/хв., 100 бар = 10<sup>7</sup> Па; елювання з градієнтом: 4-40 % MeOH:MeCN/CO<sub>2</sub> при 35 °C); ізомер 1: t<sub>R</sub>=7,049 хв., ізомер 2: t<sub>R</sub>=7,308 хв., ізомер 3: t<sub>R</sub>=7,740 хв., ізомер 4: t<sub>R</sub>=7,869 хв.

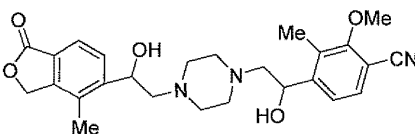
Приклад 32



5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

5-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2С і 28-29, виходячи з 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону і 5-фтор-2-(метилоксі)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу. РХ/МС (М+1)<sup>+</sup>=470,56.

Приклад 33

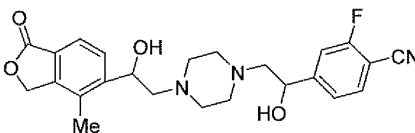


4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил

4-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-3-метил-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2С і 28-29, виходячи з 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону і 3-метил-2-(метилоксі)-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,72 (м, 3Н), 7,46 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 5,46 (ушир.с, 1Н), 5,42 (дд, J=8,9 Гц, 2Н), 4,12-3,73 (м, 4Н), 3,65-3,45 (м, 4Н), 3,42-3,22 (м, 5Н), 2,37 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н); РХ/МС (М+1)<sup>+</sup>=466,02.

Приклад 34

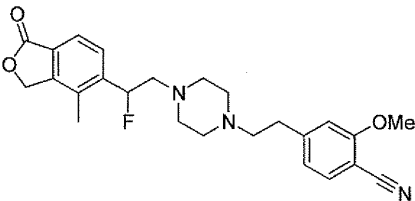


2-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)бензонітрил

2-Фтор-4-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2С і 28-29, виходячи з 5-(1-гідрокси-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону і 2-фтор-4-оксиран-2-ілбензонітрилу.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,98 (м, 1Н), 7,74 (м, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,60 (д, J=10,5 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 5,56 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 5,42 (дд, J=8,3 Гц, 2Н), 5,38 (ушир.с, 1Н), 3,95-3,42 (м, 6Н), 3,40-3,18 (м, 6Н), 2,36 (с, 3Н); РХ/МС (М+1)<sup>+</sup>=440,02.

Приклад 35

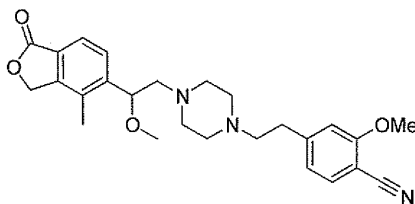


4-(2-{4-[2-Фтор-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

Гідрохлорид 5-(1-фтор-2-піперазин-1-ілетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3Н)-ону (30 мг, 0,11 ммоль), 2-(метилоксі)-4-(2-оксоетил)бензонітрил (37 мг, 0,22 ммоль), ціаноборгідрид натрію (67 мг, 1,078 ммоль) завантажують в колбу об'ємом 25 мл з магнітною мішалкою; в колбу додають MeOH (3 мл) і декілька крапель AcOH. Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин; РХ

показує, що реакція пройшла повністю. Розчин упарюють досуха, знов розчиняють в EtOAc (15 мл) і промивають водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водним розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха. Залишок знов розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і очищають мас-направленою ВЕРХ для виділення цільового продукту. РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 450  $[\text{M}+1]^+$ .

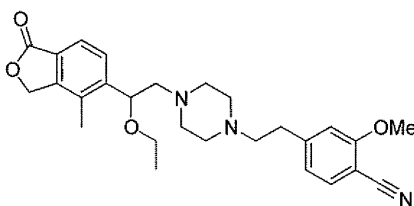
Приклад 36



4-(2-(4-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-2-(метилокси)етил)піперазин-1-іл)етил)-2-(метилокси)бензонітрил

Гідрохлорид 4-метил-5-[1-(метилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-2-бензофуран-1(3H)-ону (50 мг, 0,17 ммоль), 2-(метилокси)-4-(2-оксоетил)бензонітрил (60 мг, 0,34 ммоль), ціаноборгідрид натрію (108 мг, 1,72 ммоль) і магнітну мішалку завантажують в колбу об'ємом 25 мл, до суміші додають декілька крапель  $\text{AcOH}$ . Одержану суміш потім розчиняють в MeOH (3 мл) і перемішують протягом 12 годин; аналіз РХ показує, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш обробляють EtOAc (20 мл) і промивають водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водним розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу потім сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха; одержаний залишок розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і очищають мас-направленою ВЕРХ для одержання цільового продукту. РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 481  $[\text{M}+1]^+$ .

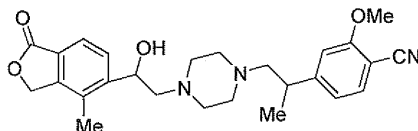
Приклад 37



4-(2-(4-(2-(етилокси)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)-2-(метилокси)бензонітрил

Гідрохлорид 5-[1-(етилокси)-2-піперазин-1-ілетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (50 мг, 0,16 ммоль), 2-(метилокси)-4-(2-оксоетил)бензонітрил (40 мг, 0,23 ммоль), ціаноборгідрид натрію (14 мг, 1,7 ммоль) і магнітну мішалку завантажують в колбу об'ємом 25 мл і до суміші додають декілька крапель  $\text{AcOH}$ . Одержану суміш потім розчиняють в MeOH (3 мл) і перемішують протягом 12 годин; аналіз РХ показує, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш обробляють EtOAc (20 мл) і промивають водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водним розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха; одержаний залишок потім розчиняють в MeOH (3,5 мл), фільтрують і очищають мас-направленою ВЕРХ, одержуючи цільовий продукт. РХ-МС (ІЕ,  $m/z$ ): 464  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 38



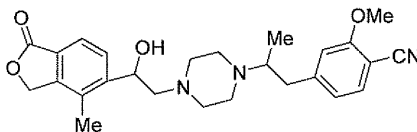
4-(2-(4-(2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1-метилетил)-2-(метилокси)бензонітрил

До 2-метоксі-4-(1-оксопропан-2-іл)бензонітрилу (0,020 г, 0,106 ммоль) додають дихлорметан (15 мл) і гідрохлорид 5-[1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (0,037 г, 0,116 ммоль) в дихлорметані (2 мл) і триетиламіні (0,029 мл, 0,211 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години. До суміші додають триацетоксиборгідрид натрію (0,112 г, 0,529 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасять водою (5 мл) і органічні шари екстрагують EtOAc (2×40 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (20 мл) і насиченим розчином солі (20 мл) і сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і упарюють, одержуючи маслянистий залишок, який очищають мас-направленою ВЕРХ з подальшим упарюванням і сушінням чистої фракції, яку потім перетворюють в  $\text{HCl}$ -сіль розтиранням в 1M  $\text{HCl}$  в діетиловому ефірі (0,50 мл).

Упарювання і сушіння у вакуумі приводять до одержання 4-(2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-метилетил)-2-(метилокси)бензонітрилу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 6,75 (ушир.с, 1H), 7,73 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=8,5 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,95-2,65 (м, 9H), 3,55-3,25 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,32 (ушир.с, 3H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=450,53.

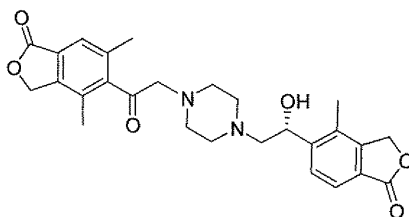
Приклад 39



4-(2-{4-[2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}пропіл)-2-(метилокси)бензонітрил

4-(2-{4-[2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}пропіл)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 38, виходячи з гідрохлориду 5-[1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 2-метоксі-4-(2-оксопропіл)бензонітрилу. РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=450,57.

Приклад 40

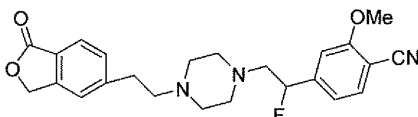


5-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он

У пробірку для мікрохвильової обробки об'ємом 5 мл додають 5-(бромацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он (0,220 г, 0,777 ммоль), хлорид 1-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-ію (0,215 г, 0,777 ммоль) і магнітну мішалку; суміш розчиняють в ТГФ (2 мл). Пробірку закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Після цього пробірку поміщають на масляну баню, нагрівають до 50 °С і витримують при вказаній температурі протягом 12 годин; РХ показує утворення цільового продукту. Розчин упарюють досуха, розчиняють в MeOH (3,6 мл), фільтрують і потім піддають очищенню мас-направленою ВЕРХ, одержуючи

5-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС (IE, m/z): 479 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 41

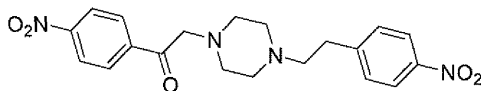


4-(1-Фтор-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 11, виходячи з 4-(1-гідроксі-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрилу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 7,80 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57 (ушир.с, 1H), 7,49 (ушир.с, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,11 (ушир.с, 2H), 3,94 (ушир.с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,45 (ушир.с, 8H); РХ/МС (M+1)<sup>+</sup>=424,31.

Приклад 42



1-(4-Нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанон

Стадія А: гідрохлорид 1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазину

Триетиламін (22,6 мл, 161 ммоль) додають до перемішаного розчину Вос-піперазину (10,0 г, 53,7 ммоль) і 4-нітрофенілброміду (12,4 г, 53,7 ммоль) в 100 мл ДМФА, потім суміш нагрівають до 50 °С і витримують при вказаній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш виливають у воду і тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають три рази водою, три рази 0,1н HCl, знов водою і, нарешті, насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску і

додають гексан. Одержаний осад збирають фільтрацією і промивають гексаном, одержуючи Вос-захищений проміжний продукт. Аналіз РХ-МС показує M+H 336 і M-55 280 для головного піка при 2,4 хв. Проміжний продукт обробляють 4н HCl в діоксані (Aldrich), одержуючи гідрохлорид 1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазину.

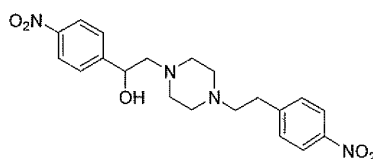
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  м.ч. 9,80 (ушир., 1H), 8,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,2-3,8 (м, 12H); РХ-МС: M+1=236.

Стадія В: 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанон

2-Бром-1-(4-нітрофеніл)етанон (269 мг, 1,10 ммоль) додають до перемішаного розчину гідрохлориду 1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазину (200 мг, 0,736 ммоль), потім додають основи Ханіга і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливають в насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ (5 % MeOH/ДХМ), одержуючи 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанон.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.ч. 8,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,31 (с, 4H), 2,86 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,45 (ушир., 4H); РХ-МС: M+1=399,4.

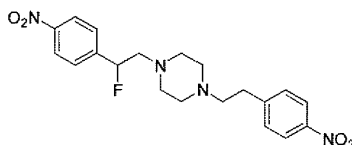
Приклад 43



20 1-(4-Нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанол

Боргідрид натрію (8,0 мг, 0,21 ммоль) додають до 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанолу (20 мг, 0,050 ммоль) в етанолі (1 мл) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливають у воду і екстрагують двічі EtOAc, двічі насиченим розчином солі, потім сушать над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють досуха. Сирий продукт очищають препаративною ТШХ (5 % (10 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  в MeOH): 95 % ДХМ), одержуючи 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанол. РХ-МС: M+1=401.

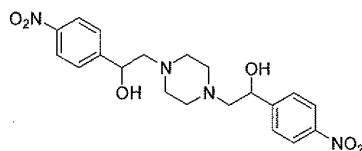
Приклад 44



30 1-[2-Фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]-4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин

DAST (6,6 мкл, 0,050 ммоль) додають до 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанолу (10 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (1 мл) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. До реакційної суміші додають 1н NaOH і суміш двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють досуха. Сирий продукт очищають мас-направленою препаративною ВЕРХ, одержуючи 1-[2-фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]-4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин. РХ-МС: M+1=403.

Приклад 45



2,2'-Піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанол]

Стадія А: 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанон]

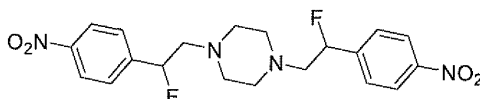
40 2-Бром-1-(4-нітрофеніл)етанон (3,117 г, 12,77 ммоль) додають до розчину піперазину (0,500 г, 5,80 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (4,06 мл, 23,2 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1/2 години. Реакційну суміш виливають у воду і двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , потім фільтрують і упарюють досуха. Залишок очищають MPLC (колонка: 120 г RediSep; елювання з градієнтом: 0-5 % MeOH/ДХМ) одержуючи 2,2'-піперазин-1, 4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанон] (1,9 г, 79 %). РХ-МС: M+1=413.

Стадія В: 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанол]

NaBH<sub>4</sub> (303 мг, 8,15 ммоль) додають до розчину 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанолу] (400 мг, 0,970 ммоль) в 25 мл етанолу при 0 °С. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду і двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари двічі промивають насиченим розчином солі, потім сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Залишок очищають препаративною ТШХ (5 % метанол в ДХМ), одержуючи 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанол].

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ м.ч. 8,25 (д, J=8,5 Гц, 4Н), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 4Н), 5,19 (д, J=10 Гц, 2Н), 3,77 (с, 2Н), 3,56-3,59 (ушир., 6Н), 3,37 (д, J=13 Гц, 2Н), 3,28 (т, J=13 Гц, 2Н). РХ-МС: M+1=417.

Приклад 46

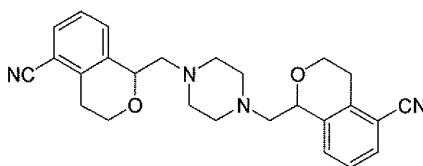


1,4-Біс[2-фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин

DAST (464 мг, 2,88 ммоль) додають до 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанолу] (з прикладу 44, 300 мг, 0,720 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури і суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають в охолоджену воду і двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють досуха. Сирий продукт очищають препаративною ТШХ (5 % (10 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH): 95 % ДХМ), одержуючи 1,4-біс[2-фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ м.ч. 8,29 (д, J=8,5 Гц, 4Н), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 4Н), 6,17 (д, J=9 Гц, 1Н), 6,07 (д, J=9 Гц, 1Н), 3,40 (м, 2Н), 3,25 (д, J=14,5 Гц, 2Н), 3,03-3,20 (м, 8Н). РХ-МС: M+1=421.

Приклад 47



1,1'-(Піперазин-1,4-діїлдиметандііл)біс(3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил)

Стадія А: 1-[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазин

Розчин 1,1-диметилетил-4-[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазин-1-карбоксилату (480 мг, 1,2 ммоль) в 10 мл ДХМ об'єднують з 10 мл 4н HCl/діоксан і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники видаляють у вакуумі, одержуючи 1-[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 3,34 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,23-4,29 (м, 1Н), 3,92-3,95 (м, 1Н), 3,85-3,90 (м, 1Н), 3,84 (ушир.с, 4Н), 3,64-3,71 (м, 6Н), 3,58-3,61 (м, 1Н).

Стадія В: 1,4-біс[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазин

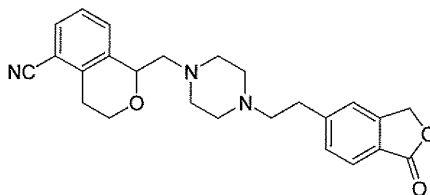
До розчину 1-[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазину (160 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ/MeOH (1:1, 5 мл) додають DIEA (134 мг, 1,03 ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім до суміші додають AcOH (62 мг, 1,03 ммоль), NaCNBH<sub>3</sub> (65 мг, 1,03 ммоль) і 5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбальдегід (125 мг, 0,516 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують ДХМ. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,4-біс[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазин.

Стадія С: 1,1'-(піперазин-1,4-діїлдиметандііл)біс(3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил)

Розчин 1,4-біс[(5-бром-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-іл)метил]піперазину (130 мг, 0,24 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 мг, 0,050 ммоль) і Zn(CN)<sub>2</sub> (85 мг, 0,73 ммоль) в 5 мл безводного ДМФА нагрівають до 120 °С в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляють між EtOAc і водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1'-(піперазин-1,4-діїлдиметандііл)біс(3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, MeOD): δ м.ч. 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 2H), 5,13 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,22-4,27 (м, 2H), 3,83-3,89 (м, 2H), 3,37-3,41 (м, 2H), 3,20-3,25 (м, 10H), 3,10-3,12 (м, 2H), 2,92-3,08 (м, 2H).

Приклад 48



5

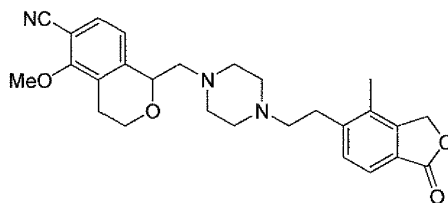
1-({4-[2-(1-Оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил

Суміш 1-форміл-3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрилу (65 мг, 0,35 ммоль), гідрохлориду 5-(2-піперазин-1-ілетил)-2-бензофуран-1(3H)-ону (100 мг, 0,35 ммоль), DIEA (45 мг, 0,35 ммоль), AcOH (21 мг, 0,35 ммоль) в 3 мл ДХМ перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і потім додають NaBH(OAc)<sub>3</sub> (440 мг, 2,1 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додають воду і суміш екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають розчином солі, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім упарюють і залишок очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи 1-({4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил.

15

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,68-7,69 (м, 1H), 7,60-7,61 (м, 1H), 7,48-7,50 (м, 3H), 7,47-7,49 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,18-5,19 (м, 1H), 4,20-4,22 (м, 1H), 3,79-4,02 (м, 1H), 3,30-3,55 (м, 12H), 2,80-3,21 (м, 4H). MS: m/z 418 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 49



20

1-({4-[2-(4-Метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-6-карбонітрил

Стадія А: метил-(2-гідроксифеніл)ацетат

25

До розчину (2-гідроксифеніл)оцтової кислоти (11 г, 72,3 ммоль) в 100 мл MeOH додають SOCl<sub>2</sub> (17,2 г, 144,7 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при температурі 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи метил-(2-гідроксифеніл)ацетат.

Стадія В: метил-(3-бром-2-гідроксифеніл)ацетат

30

До розчину метил-(2-гідроксифеніл)ацетату (14,0 г, 84,3 ммоль) в 100 мл ДХМ додають діізопропіламін (1,70 г, 16,8 ммоль) і NBS (15 г, 84,2 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш виливають в 1н HCl, екстрагують ДХМ і упарюють, одержуючи сирий метил-(3-бром-2-гідроксифеніл)ацетат.

Стадія С: метил-[3-бром-2-(метилокси)феніл]ацетат

35

До розчину метил-(3-бром-2-гідроксифеніл)ацетату (18,7 г, 76,3 ммоль) в 200 мл ДМФА додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52,7 г, 382 ммоль), MeI (14,0 мл, 229 ммоль). Суміш перемішують при температурі 50 °С протягом 3 годин. Реакційний розчин розбавляють EtOAc і водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи метил-[3-бром-2-(метилокси)феніл]ацетат.

Стадія D: 2-[3-бром-2-(метилокси)феніл]етанол

40

До розчину метил-[3-бром-2-(метилокси)феніл]ацетату (8,20 г, 31,7 ммоль) в 200 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі додають LiBH<sub>4</sub> (32 мл, 63,32 ммоль, 2М в ТГФ). Через 1,5 години реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Розчин виливають в EtOAc/1н HCl розчин і шари розділяють. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють, одержуючи 2-[3-бром-2-(метилокси)феніл]етанол.

45

Стадія Е: метил-6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-карбоксилат

2-[3-Бром-2-(метилокси)феніл]етанол (6 г, 26,0 ммоль) і етилбіс(етилоксі)ацетат (5,50 г, 31,1 ммоль) в 60 мл CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> перемішують протягом 10 хвилин, льодяну баню видаляють і суміш

перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають в суміш лід/водна 1н HCl. Одержану суміш екстрагують ДХМ і знов промивають 1н HCl, потім насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією, одержуючи метил-6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксилат.

Стадія F: 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонова кислота

До розчину метил-6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксилату (650 мг, 2,06 ммоль) в 20 мл MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (2/2/1) додають LiOH·H<sub>2</sub>O (347 мг, 8,25 ммоль) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинники видаляють у вакуумі, до залишку додають 50 мл води і екстрагують ефіром. Водний шар підкисляють 4н HCl до pH=3 на льодяній бані і екстрагують EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють, одержуючи 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонову кислоту.

Стадія G: 6-бром-N-метил-N, 5-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксамід

Суміш 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбонової кислоти (600 мг, 2,08 ммоль) і CDI (475 мг, 2,93 ммоль) в 20 мл сухого ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години і потім додають O, N-диметилгідроксиламін (285 мг, 2,93 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом очі. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 6-бром-N-метил-N, 5-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксамід.

Стадія H: 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегід

Розчин 6-бром-N-метил-N, 5-біс(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбоксаміду (300 мг, 0,9 ммоль) в 20 мл безводного ТГФ охолоджують до температури -30 °C і потім до розчину додають DIBAL-H (1,3 мл, 1,3 ммоль, 1М). Суміш перемішують при температурі -30 °C протягом 2 годин. Реакцію гасять водою і суміш екстрагують ДХМ. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Сирий 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегід використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія I: 1,1-диметилетил-4-[[6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат

До розчину 6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегіду (230 мг, 0,85 ммоль) в 10 мл ДХМ додають 1,1-диметилетилпіперазин-1-карбоксилат (189 мг, 1,02 ммоль) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (720 мг, 3,4 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-4-[[6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія J: 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат

Розчин 1,1-диметилетил-4-[[6-бром-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилату (50 мг, 0,11 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 мг) і Zn(CN)<sub>2</sub> (26 мг, 0,23 ммоль) в 5 мл безводного ДМФА нагрівають до 110 °C в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, екстрагують EtOAc, промивають водою і потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія K: 5-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил

До розчину 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилату (30 мг, 0,08 ммоль) в 5 мл ДХМ додають 5 мл ТФОК, реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарюють. Одержаний сирий 5-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил відразу використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія L: 1-((4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл)метил)-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил

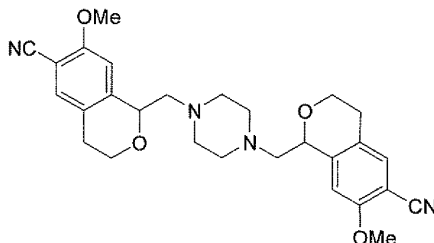
До розчину 5-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрилу (0,04 ммоль) в 5 мл ДХМ додають (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід (зі стадії В, проміжний продукт 17, 11 мг, 0,06 ммоль) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (34 мг, 0,16 ммоль), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У реакційну суміш розбавляють ДХМ і суміш промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і



упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1-({4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,80-4,90 (м, 1H), 4,08-4,13 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,60-3,67 (м, 1H), 2,49-2,79 (м, 16H), 2,24 (с, 3H).

Приклад 50



1,1'-(Піперазин-1,4-діїлдиметандііл)біс[7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил]

Стадія А: 1,4-біс[6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метилпіперазин

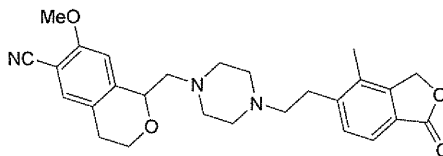
До розчину 1-[[6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазину (100 мг, 0,3 ммоль) в 5 мл ДХМ додають 6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-карбальдегід (81 мг, 0,30 ммоль) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,6 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,4-біс[6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метилпіперазин.

Стадія В: 1,1'-(піперазин-1,4-діїлдиметандііл)біс[7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил]

Розчин 1,4-біс[6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метилпіперазину (30 мг, 0,05 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 мг) і Zn(CN)<sub>2</sub> (58 мг, 0,10 ммоль) в 8 мл безводного ДМФА нагрівають до 110 °С в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, екстрагують EtOAc, промивають водою і потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,22 (с, 2H), 6,94 (с, 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,71 (с, 6H), 3,59 (с, 4H), 2,51-2,89 (м, 14H).

Приклад 51



1-({4-[2-(4-Метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил

Стадія А: 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат

Розчин 1,1-диметилетил-4-[[6-бром-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилату (350 мг, 0,79 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (180 мг, 0,15 ммоль) і Zn(CN)<sub>2</sub> (187 мг, 1,60 ммоль) в 10 мл безводного ДМФА нагрівають до 110 °С в атмосфері N<sub>2</sub> і витримують у вказаних умовах протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, екстрагують EtOAc, промивають водою і потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилат.

Стадія В: 7-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил

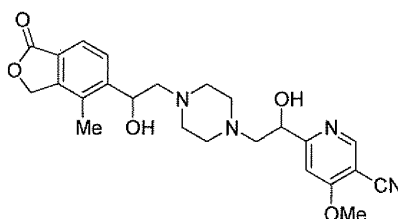
До розчину 1,1-диметилетил-4-[[6-ціано-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-1-іл]метил]піперазин-1-карбоксилату (270 мг, 0,697 ммоль) в 5 мл ДХМ додають 5 мл ТФОК і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш упарюють, одержуючи 7-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил. Залишок відразу використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія С: 1-((4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл)метил)-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрил

До розчину 7-(метилокси)-1-(піперазин-1-ілметил)-3,4-дигідро-1Н-ізохромен-6-карбонітрилу (50 мг, 0,18 ммоль) в 5 мл ДХМ додають (4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)ацетальдегід (зі стадії В, проміжний продукт 17, 33 мг, 0,18 ммоль) і  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (100 мг, 0,5 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють. Залишок очищають препаративною ТШХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  м.ч. 7,65 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,14-5,17 (м, 1H), 4,14-4,19 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,74-3,80 (м, 1H), 3,46-3,50 (м, 1H), 3,31-3,35 (м, 2H), 3,04-3,27 (м, 10H), 2,86-2,94 (м, 1H), 2,68-2,74 (м, 1H), 2,34 (с, 3H); МС  $m/e$  462  $(\text{M}+1)^+$ .

Приклад 52

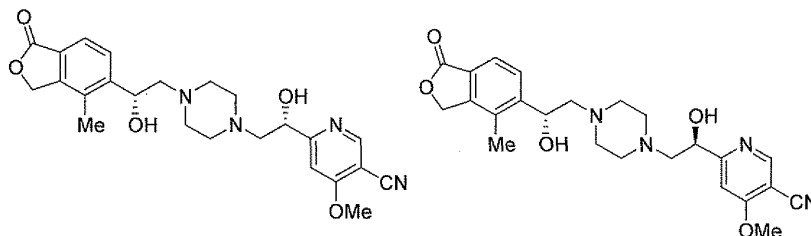


6-(1-Гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрил

У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують 4-метоксі-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил (20,0 мг, 0,114 ммоль), 5-[1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (37,6 мг, 0,136 ммоль, у формі вільної основи) і EtOH (3,0 мл). Суміш піддають мікрохвильовій обробці протягом 30 хвилин при 150 °С. Розчинник випарюють і сирий продукт очищають мас-направленою ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (ТФО-сіль). Одержаний продукт обробляють 1М HCl в діетиловому ефірі (1 мл), одержуючи кінцевий продукт у формі HCl-солі.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 5,41 (дд,  $J=5,9$  Гц,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,99 (ушир.с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,99-3,42 (м, 8H), 3,05-2,99 (м, 4H), 2,31 (с, 3H); РХ/МС: (ІЕ,  $m/z$ )  $[(\text{M}+1)]^+=453,11$ .

Приклади 52А і 52В



6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил і

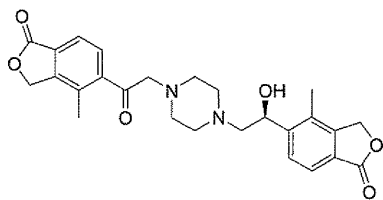
6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил

6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідрокси-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил і 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил кожний нарізно одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 2С, виходячи з 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-ону і ізомеру А або ізомеру В 6-[1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрилу.

52А: РХ/МС: (ІЕ,  $m/z$ )  $[(\text{M}+1)]^+=453$ .

52В: РХ/МС: (ІЕ,  $m/z$ )  $[(\text{M}+1)]^+=453$ .

Приклад 53

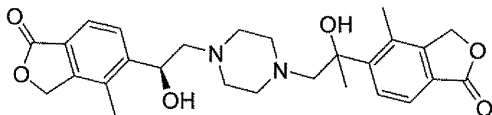


5-({4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину оксалілхлориду (71 мкл, 0,82 ммоль) в ДХМ (30 мл) по краплях додають ДМСО (120 мкл, 1,6 ммоль) при -78 °С. Суміш перемішують протягом 10 хвилин, потім додають розчин 5,5'-{піперазин-1,4-діїлбіс[(1S)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону) (380 мг, 0,82 ммоль) в ДХМ. Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 20 хвилин, після чого в реакційну суміш додають TEA (570 мкл, 4,1 ммоль). Реакційній суміші дають можливість повільно нагрітися до кімнатної температури. ТШХ-аналіз показує дві нових плями вище плями вихідної речовини. РХ-аналіз підтверджує утворення монокетону, а також дикетону. Реакційну суміш розбавляють ДХМ, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і очищають флеш-хроматографією. Вказану в заголовку сполуку збирають після видалення розчинника.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,83 (д, J=8 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 3H), 5,31 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 5,08 (дд, J=11, 2,5 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,86 (ушир., 2H), 2,70 (ушир., 4H), 2,62-2,51 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,27 (с, 3H); РХ/МС M+1 (обчислено 465,19, знайдено 465,35).

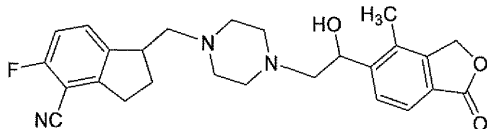
Приклад 54



5-(1-Гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину 5-({4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону (50 мг, 0,108 ммоль) в ТГФ (2 мл) в колбі об'ємом 25 мл додають метиллітій (2 мг, 0,1 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин; РХ-аналіз показує утворення цільового продукту. Розчин упарюють досуха, залишок розчиняють в MeOH (3,5 мл), розчин фільтрують і потім очищають мас-направленою ВЕРХ, одержуючи 5-(1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он. РХ-МС (ІЕ, m/z): 481 [M+1]<sup>+</sup>.

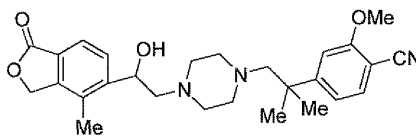
Приклад 55



5-Фтор-1-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил

У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують 5-фтор-1-(піперазин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил (60 мг, 0,23 ммоль), 4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-он (88 мг, 0,46 ммоль) і магнітну мішалку; до суміші додають EtOH (2,5 мл). Пробірку герметично закривають, дегазують і продувають N<sub>2</sub>. Після цього пробірку поміщають в мікрохвильовий реактор, і суміш піддають мікрохвильовій обробці при 120 °С протягом 1 години; РХ показує утворення деякої кількості цільового продукту. Пробірку знов поміщають в мікрохвильовий реактор, і суміш знов піддають мікрохвильовій обробці при 150 °С протягом 30 хвилин; РХ показує утворення більшої кількості продукту. Розчин упарюють досуха, знов розчиняють в ДХМ (20 мл) і потім абсорбують в силікагель. Силікагель завантажують в колонку (діоксид кремнію, елювання: 10 % MeOH в ДХМ), після розділення одержують 5-фтор-1-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил. РХ-МС (ІЕ, m/z): 450 [M+1]<sup>+</sup>.

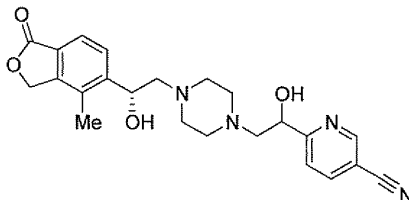
Приклад 56



4-(2-(4-(2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1,1-диметилетил)-2-(метилокси)бензонітрил

4-(2-(4-(2-Гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)-1,1-диметилетил)-2-(метилокси)бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 38. PX/MC (M+1)<sup>+</sup>=464,56.

Приклад 57A і 57B



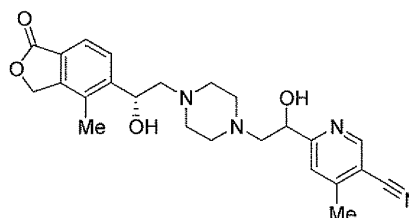
6-(1-Гідрокси-2-(4-((2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)піридин-3-карбонітрил

У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують ізомер В 6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу (330 мг, 2,26 ммоль), 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (686 мг, 2,48 ммоль, у формі вільної основи) і EtOH (7,0 мл). Суміш піддають мікрохвильовій обробці протягом 60 хвилин при 140 °С. Розчинник випарюють і сирий продукт очищають MPLC (силікагель; елювання з градієнтом: 0→10 % CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>:MeOH), одержуючи 6-(1-гідрокси-2-(4-((2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)піридин-3-карбонітрил як єдиний ізомер. Далі продукт обробляють 1M HCl в діетиловому ефірі, одержуючи кінцевий продукт у формі HCl-солі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.ч. 8,92 (с, 1H), 8,28 (дд, J=1,9 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 3H), 5,48 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,37 (д, J=2,2 Гц, 2H), 5,20 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 2,64 (дд, J=4,1, 1H), 2,55-2,41 (м, 8H), 2,33 (дд, J=3,7 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=423,04 (57A).

Ізомер, відповідний інверсії бензильного гідроксильного стереоцентру, одержують аналогічним чином з ізомеру А 6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу (57B): PX/MC: [(M+1)]<sup>+</sup>=423.

Приклади 58A і 58B



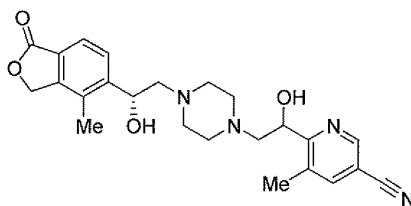
6-(1-Гідрокси-2-(4-((2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)-4-метилпіридин-3-карбонітрил

У пробірку для мікрохвильової обробки завантажують 4-метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрил (40 мг, 0,25 ммоль), 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он (69 мг, 0,25 ммоль, у формі вільної основи) і EtOH (3,0 мл). Суміш піддають мікрохвильовій обробці протягом 60 хвилин при 140 °С. Розчинник випарюють і сирий продукт очищають хіральною препаративною SFC (OJ колонка; елювання: 30 % MeOH (0,1 % DEA)/CO<sub>2</sub>), одержуючи 6-(1-гідрокси-2-(4-((2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил)піперазин-1-іл)етил)-4-метилпіридин-3-карбонітрил у вигляді індивідуальних ізомерів. Далі, продукти обробляють 1M HCl в діетиловому ефірі, одержуючи кінцеві продукти у формі HCl-солей.

Ізомер А (58A): PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,07 (пік 1 з хіральної ВЕРХ).

Ізомер В (58B): PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,07 (пік 2 з хіральної ВЕРХ).

Приклад 59



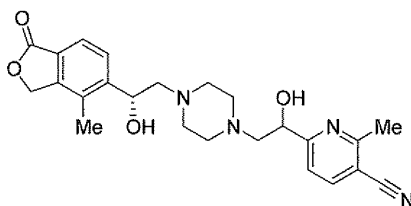
6-(1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил)-5-метилпіридин-3-карбонітрил

6-(1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил)-5-метилпіридин-3-карбонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 58, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу.

Ізомер А: PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,06.

Ізомер В: PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,06.

Приклади 60A і 60B



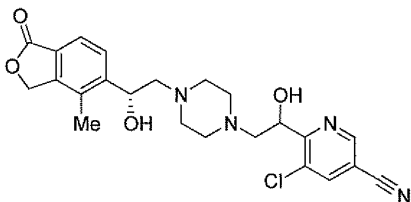
6-[1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]-2-метилпіридин-3-карбонітрил

6-[1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]-2-метилпіридин-3-карбонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 58, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 2-метил-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу.

Ізомер А (60A): PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,08 (пік 1 з хіральної ВЕРХ).

Ізомер В (60B): PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=437,07 (пік 2 з хіральної ВЕРХ).

Приклад 61



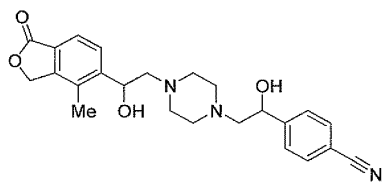
5-Хлор-6-[1-гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]піридин-3-карбонітрил

5-Хлор-6-[1-гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]піридин-3-карбонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 58, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-хлор-6-(оксиран-2-іл)піридин-3-карбонітрилу.

Ізомер А: PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=457,17.

Ізомер В: PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=457,15.

Приклад 62

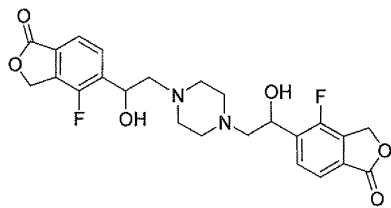


4-[1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]бензонітрил

4-[1-Гідрокси-2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл]етил]бензонітрил одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 2C і 28-29, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 4-(оксиран-2-іл)бензонітрилу.

PX/MC: (IE, m/z) [(M+1)]<sup>+</sup>=422,07.

## Приклад 63



5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он)

5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он)

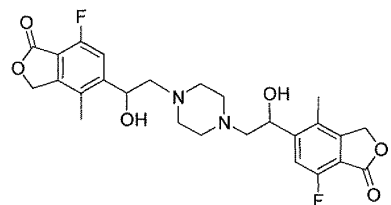
5 одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 2, виходячи з 4-фтор-5-оксираніл-3H-ізобензофуран-1-ону і піперазину. Ізмери продукту одержують за допомогою SFC розділення (колонка: Chiralcel OJ-H 100×4,6 мм I.D., 5 мкм; рухома фаза: 40 % ізопропанол (0,05 % DEA) в CO<sub>2</sub>; швидкість закінчення: 4,5 мл/хв.; довжина хвилі: 220 нм).

Ізомер А: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,83-7,86 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,42-5,46 (м, 6H), 3,03-3,35 (м, 12H).

Ізомер В: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,86-7,89 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,45-5,48 (м, 6H), 3,13-3,33 (м, 12H).

Ізомер С: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,86-7,89 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,43-5,48 (м, 6H), 3,05-3,26 (м, 12H).

15 Приклад 64



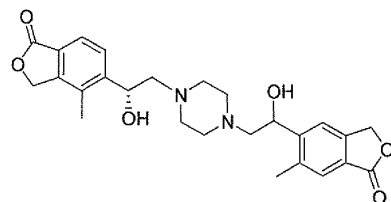
5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(7-фтор-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

5,5'-[Піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(7-фтор-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)

20 он) одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 2, виходячи з 7-фтор-4-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону і піперазину.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 7,47 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,34-5,44 (м, 6H), 3,51-3,58 (м, 8H), 3,17-3,19 (м, 4H), 2,31 (с, 6H).

Приклади 65A і 65B



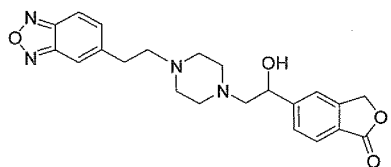
25 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

30 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 58, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і ізомеру В 6-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (65B).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO): δ м.ч. 7,64-7,76 (м, 4H), 5,36-5,43 (м, 4H), 2,48-2,51 (м, 16H) 10H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=467; t<sub>R</sub>=1,99 хв.

Також одержують продукт з ізомеру А 6-метил-5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону (65A): РХ/МС: [(M+1)]<sup>+</sup>=467.

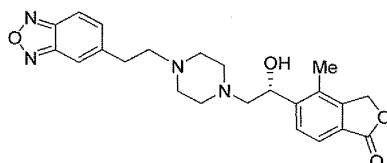
35 Приклад 66



5-(2-{4-[2-(2,1,3-Бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он

5-(2-{4-[2-(2,1,3-Бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 5-[2-(піперазин-1-іл)етил]-2,1,3-бензоксадіазолу і 5-оксиран-2-іл-2-бензофуран-1(3H)-ону. РХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 409$ .

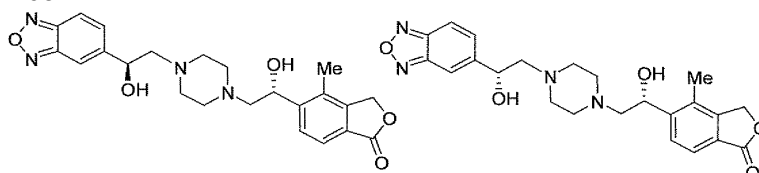
Приклад 67



5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он одержують відповідно до методики, описаної в прикладі 12, виходячи з 5-[2-(піперазин-1-іл)етил]-2,1,3-бензоксадіазолу і 4-метил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-2-бензофуран-1(3H)-ону. РХ/МС:  $[(M+1)]^+ = 423$ .

Приклади 68A і 68B



5-[(1R)-2-{4-[(2S)-2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-2-гідроксіетил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он і

5-[(1R)-2-{4-[(2S)-2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-2-гідроксіетил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он

Вказані в заголовку сполуки одержують відповідно до методики, описаної в прикладах 57-58, виходячи з 5-[(1R)-1-гідрокси-2-(піперазин-1-іл)етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-ону і 5-(оксиран-2-іл)-2,1,3-бензоксадіазолу. Одержані два діастереомери розділяють препаративною SFC (колонка: Chiralcel OJ, 30×200 мм, елювання: 70 мл/хв. 30 % метанол (0,2 % DEA)/CO<sub>2</sub>, 35 °C, 100 бар = 10<sup>7</sup> Па).

Для ізомерів А і В час утримування становить 7,07 і 8,24 хв., відповідно.

Ізомер А-ТФО-сіль: <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDOD<sub>3</sub>): δ м.ч. 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=9,5 Гц, 1H), 5,52 (дд, J=9,75 Гц, 3,7 Гц, 1H), 5,38 (д, J=1,5 Гц, 2H), 5,24 (дд, J=9,5 Гц, 3,05 Гц, 1H), 3,68 (ушир., 4H), 3,63 (ушир., 4H), 3,27-3,41 (м, 4H), 2,4 (с, 3H). РХ/МС: M+1=439.

Ізомер В: <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO): δ м.ч. 7,96 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,64 (кв., 2H), 7,60 (дд, J=7,75 Гц, 0,75 Гц, 1H), 5,35 (д, J=4 Гц, 2H), 5,01-5,03 (м, 1H), 4,79-4,82 (м, 1H), 2,31-2,55 (м, 12H), 2,22 (с, 3H). РХ/МС: M+1=439.

У представлений далі таблиці наведені додаткові приклади сполук, які були одержані способами, аналогічними описаним в прикладах вище, з використанням проміжних продуктів, які є відомими сполуками або синтез яких описаний вище. Стереохімія показана, коли це вказано. У деяких випадках продукти одержують у вигляді сумішей ізомерів, які в деяких випадках розділені.

Таблиця 1

ПРИКЛАД 69		ЖХ/МС: $[(M+1)]^+ = 481$ .
ПРИКЛАД 70 Ізомер А		ЖХ/МС: $[(M+1)]^+ = 481$
71 Ізомер В		

ПРИКЛАД 81		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 475
ПРИКЛАД 82		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 483.
ПРИКЛАД 83 Ізомер А		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 493.
84 Ізомер В		
ПРИКЛАД 85		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 453.
ПРИКЛАД 86		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 479
ПРИКЛАД 87 Ізомер А		ЖХ/МС: [(M+1)] <sup>+</sup> = 493.
88 Ізомер В		

Для кількісного визначення функціонального інгібування ROMK-каналу сполуками згідно з даним винаходом можуть використовуватися декілька біологічних випробувань. Одним з основних біологічних випробувань, яке може застосовуватися, є функціональний аналіз відтоку  $^{86}\text{Rb}^+$ , за допомогою якого визначається здатність ROMK випромінювати  $^{86}\text{Rb}^+$  за відсутності або в присутності випробовуваної сполуки. У контрольних умовах в клітини завантажують  $^{86}\text{Rb}^+$  і інкубують їх в живильному середовищі, вільному від  $\text{Rb}^+$ , демонструючи відтік ізотопу залежно від часу зі швидкістю, яка залежить від числа функціональних каналів. Коли клітини інкубують в присутності інгібітору каналу, відтік  $^{86}\text{Rb}^+$  знижується залежним від концентрації чином, і значення  $\text{IC}_{50}$  інгібування сполук можуть бути точно визначені. Це біологічне випробування проводиться з клітинними лініями, експресуючими ROMK-канали людини, щура або собаки, і може проводитися в 96- або 384-ямковому форматі. Важливим є те, що біологічні випробування відтоку  $^{86}\text{Rb}^+$ -каналів людини, щура і собаки можуть виконуватися в присутності до 100 % сироватки і, отже, дозволяють точно визначити вплив білкового зв'язування на інгібіторну активність випробовуваних сполук. У іншому біологічному випробуванні функції ROMK використовується здатність талію проникати через відкриті ROMK-канали і збільшувати флуоресценцію барвника, попередньо введенного в клітини. У контрольних умовах клітини з введенням барвником, піддані впливу живильного середовища, що містить талій, показують залежне від часу підвищення флуоресценції, швидкість якого залежить від числа функціональних каналів. Коли клітини інкубуються в присутності інгібітору каналу, підвищення флуоресценції зменшується залежним від концентрації чином, і можуть бути точні визначені значення  $\text{IC}_{50}$  інгібування. Дане біологічне випробування проводиться з клітинними лініями, експресуючими ROMK-канали людини або щура, і може проводитися в 384-ямковому форматі.



Ще одне біологічне випробування для оцінки сполук згідно з даним винаходом і оцінки механізму дії сполук формули I основане на зміні електричного струму, який генерується, коли калій проходить через канал. У цих електрофізіологічних експериментах використовуються три різних платформи: IonWorks, QPatch або ручний петч-кланп - залежно від використовуваної методики експерименту. IonWorks працює в 384-ямковому форматі і дозволяє точно визначити значення  $IC_{50}$  інгібування. Приклади сполук згідно з винаходом (згадані вище) виявили активність в концентрації щонайменше 1 мкМ або нижче в одному або декількох з трьох випробувань, описаних в даному винаході.

Біологічне випробування з визначенням  $^{86}Rb^{+}$ -відтоку

Культура клітин. CHD-DHFR-клітини, стабільно експресуючі hROMK1 (Kir1.1) вирощують в 10 % CO зволоженому інкубаторі при 37 °C в середовищі Дульбекко, модифікованому за способом Іскова (Iscove's Modified Dulbecco's Medium-IMDM) (Gibco 12440), забезпеченому HT Supplement, сумішшю пеніцилін/стрептоміцин/глутамін, G418 (500 мкг/мл) і 10 % FBS. Клітини висівають на планшети (Sterile і Tissue Culture Treated Packard CulturPlate White Opaque Microplates) в концентрації 5,0E5-7,0 E5 клітин/мл - PerkinElmer 6005680 (96-ямковий); Corning 3707 (384 ямковий) в повному середовищі, що містить 1,5  $\mu$ Ci/мл Rubidium-86. Клітини витримують в 10 % CO<sub>2</sub>-інкубаторі при 37 °C протягом ночі. У день експерименту середовище видаляють і клітини промивають аналітичним буфером з низьким вмістом K (low K assay buffer).  $^{86}Rb^{+}$ -відтік ініціюють після додавання аналітичного буфера з додаванням і без додавання випробовуваної сполуки з подальшим витримуванням протягом 35 хвилин при кімнатній температурі. ROMK-чутливий компонент відтоку визначається в присутності 10 мМ BaCl<sub>2</sub>. Аналітичний буфер видаляють і переносять на планшет і клітини солюбілізують в присутності SDS. Визначають радіоактивність, пов'язану з дослідним і клітинним планшетом.

Стадії методики дослідження

1. Видалення клітинного середовища і промивання клітин дослідним буфером з низьким вмістом K (126,9 мМ NaCl, 4,6 мМ KCl, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ Hepes/NaOH; pH 7,4):

- 200 мкл для 96-ямкового планшета; 70 мкл для 384-ямкового планшета.

2. Додавання дослідного буфера (121,5 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ Hepes/NaOH; pH 7,4) з випробовуваною сполукою і без випробовуваної сполуки до клітин:

- 100 мкл для 96-ямкового планшета; 50 мкл для 384-ямкового планшета.

3. Інкубування при температурі навколишнього середовища (22-24 °C) протягом 35 хвилин.

4. Видалення дослідного буфера і додавання його в 96- або 384-ямковий планшет, що містить MicroScint-20:

- 96-ямковий планшет: 100 мкл буфера, 170 мкл MicroScint-20 (для TopCount);

- 384-ямковий планшет: 20 мкл буфера, 50 мкл Optiphase (для MicroLux).

5. Повне видалення дослідного буфера, що залишився, з клітинного планшета.

6. Солюбілізація клітин 1 % SDS; додавання MicroScint або Optiphase:

- 96-ямковий планшет: 30 мкл SDS, 170 мкл MicroScint-20 (для TopCount);

- 384-ямковий планшет: 20 мкл SDS, 50 мкл Optiphase (для MicroLux).

7. Герметизація клітинного планшета і планшета з супернатантом і виконання підрахунку і обчислень.

Дані для обчислень. Радіоактивність, пов'язану з дослідним планшетом, нормалізують до загальної радіоактивності (дослідний планшет + клітинний планшет) для одержання % відтоку в кожних умовах. У кожному експерименті % відтоку в присутності 10 мМ BaCl<sub>2</sub> віднімають для одержання  $^{86}Rb^{+}$ -відтоку для ROMK-чутливого компонента. За відсутності випробовуваної сполуки цей показник відповідає 100 % контрольному відтоку. Значення  $IC_{50}$  являє собою концентрацію сполуки, при якій спостерігається 50 % інгібування ROMK-відтоку. Звичайно в дослідженні включають контрольну сполуку для гарантування того, що в результаті експерименту одержані результати, що не суперечать попереднім вимірюванням, хоч контроль не потрібний для одержання результатів для випробовуваних сполук. Контрольною може бути будь-яка сполука формули I згідно з даним винаходом, переважно зі значенням  $IC_{50}$  менше 1 мкМ в даному випробуванні. Альтернативно, контрольною може бути інша сполука (не відповідна формулі I), зі значенням  $IC_{50}$  в даному випробуванні менше 1 мкМ. Типові приклади даних, одержаних для сполук даного винаходу з використанням досвіду визначення  $^{86}Rb^{+}$ -відтоку, представлені нижче в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> у випробуванні відтоку <sup>86</sup> Rb <sup>+</sup> (мкМ)
2A	0,068
2B	0,171
2C	0,107
5	0,088
12	0,046
20	0,036
22 (ізомер 2)	0,042
24	0,130
52	0,370
55	0,047

Біологічне випробування з визначенням припливу талію

- 5      Культура клітин. НЕК293 клітини, стабільно експресуючі hROMK (hKir1.1), вирощують при 37 °C в 10 % CO<sub>2</sub> зволоженому інкубаторі в середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбекко, забезпеченому замінимыми амінокислотами, сумішшю пеницилін/стрептоміцин/глутамін, G418 (500 мкг/мл) і FBS. При досягненні злиття >80 % середовище аспірують з колби і промивають 10 мл PBS, що не містить кальцію/магнію. Додають 5 мл 1× трипсину (одержаний в Ca/Mg-вільному PBS) в T-225 колбу і знов повертають в 10      37 °C/CO<sub>2</sub>-інкубатор на 2-3 хвилини. Для відділення клітин колбу злегка струшують рукою. Клітини повністю розтирають і потім переносять клітини в 25 мл повного середовища. Середовище центрифугують при 1500 об. на хвилину протягом 6 хвилин з подальшим повторним суспендуванням в повному ростовому середовищі і визначають концентрацію клітин. При типовому повторному висіванні 4E6 клітини/T-225 колба >80 % злиття досягається через 4      15      дні. При ідеальних умовах росту і придатній для застосування культурі тканини дана клітинна лінія стабільна для 40-45 пасажів.

Компоненти FluxOR-набору (Invitrogen F10017)

- 20      - FluxOR™ реагент (компонент А);  
 - дослідний буфер FluxOR™ (компонент В) - 10× концентрат;  
 - PowerLoad™ концентрат (компонент С) - 100× концентрат;  
 - Probenecid (компонент D) - ліофілізований зразок витримується при -20 °C; розчинний у воді, 100× після солюбілізації в 1 мл води; зберігається при 4 °C.  
 25      - FluxOR™ - буфер, що не містить хлориду (компонент Е) - 5X концентрат;  
 - сульфат калію (K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - концентрат (компонент F) - 125 мМ у воді; зберігається при 4 °C.  
 - сульфат талію (Tl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - концентрат (компонент G) - 50 мМ у воді; зберігається при 4 °C.  
 - ДМСО (диметилсульфоксид, компонент Н) - 1 мл (100 %).

Одержання реагентів

Робочі розчини FluxOR

- 30      - 1000X FluxOR™ реагент: для відтворення в пляшечці компонента А в 100 мкл ДМСО; ямка для змішування; зберігаються аліквоти 10 мкл при -20 °C;  
 - IX FluxOR™ дослідний буфер: компонент В 10-кратного розбавлення водою; доведення рН до 7,4 з Hepes/NaOH; фільтрується і зберігається при 4 °C;  
 - Probenecid/дослідний буфер: 100 мл 1×FluxOR™ дослідний буфер; 1 мл відновленого компонента D; зберігається при 4 °C;  
 35      - буфер завантаження (на мікропланшет): 10 мкл 1000×FluxOR™ реагент; 100 мкл компонента С; 10 мл Probenecid/дослідний буфер;  
 - сполука в буфері (на мікропланшет: 20 мл суміші Probenecid/дослідний буфер; 0,3 мМ уабаїну (10 мМ уабаїну у воді можуть зберігатися в бутлі з темно-жовтого скла/алюмінієвій фользі при кімнатній температурі); випробовувана сполука;  
 40      - IX FluxOR™Chloride-Free буфер (не містить хлориду): одержання IX робочого розчину у воді; може зберігатися при кімнатній температурі;  
 - стимулюючий буфер (стимулятор) (одержаний в 5X кінцевій концентрації в IX FluxOR™Chloride-Free буфері): 7,5 мМ сульфату талію і 0,75 мМ сульфату калію (одержаний в кінцевій дослідній концентрації 3 мМ талію/0,3 мМ калію; зберігається при 4 °C, коли не      45      використовується; якщо стерильний, придатний для застосування протягом декількох місяців.

Методика аналізу: Біологічне випробування з використанням функціонального проникнення талію в ROMK-канали проводять в 384 ямках з використанням інструмента FLIPR-Tetra. НЕК-

hKir1.1 клітини висівають в Poly-D-Lysine мікропланшети і витримують в 37 °C-10 %CO<sub>2</sub>-інкубаторі протягом ночі. У день експерименту ростове середовище замінюють FluxOR™ реагентом-завантажувальним буфером і витримують, захищаючи від світла, при температурі навколишнього середовища (23-25 °C) протягом 90 хвилин. Завантажувальний буфер замінюють дослідним буфером, що містить або не містить випробовувану сполуку (assay buffer ± test compound), і витримують протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, коли стимулятор талію/калію додають в мікропланшет.

Стадії методики дослідження

1. Висівання HEK-hKir1.1 клітин (50 мкл з густиною 20000 клітин/ямку) в 384-ямкові мікропланшети з PDL-покриттям.

2. Надання можливості клітинам адгезувати протягом ночі в зволоженому 37 °C/10 %CO<sub>2</sub>-інкубаторі.

3. Повне видалення ростового середовища клітин з мікропланшета і заміна його 25 мкл завантажувального буфера.

4. Витримування мікропланшета при кімнатній температурі, захищаючи від світла, протягом 90 хвилин.

5. Видалення завантажувального буфера і заміна його 25 мкл сумішшю 1 х досліджуваний буфер ± випробовувана сполука.

6. Витримування мікропланшета при кімнатній температурі, захищаючи від світла, протягом 30 хвилин.

7. Використання FLIPR-Tetra 384: Додавання на мікропланшет стимулюючого (талій/калій) розчину і контроль флуоресценції. Збудження = 400 нм, емісія = 460 і 580 нм. Збір даних протягом ~10 хвилин.

Розрахунок даних. Інтенсивність флуоресценції ямок, що містять 3 мкМ стандартного контрольного ROMK-інгібітору згідно з даним винаходом, використовують для визначення ROMK-чутливого компонента до проникнення талію. Флуоресценція в сполуках згідно з даним винаходом нормалізована до контрольних величин для одержання % зміни флуоресценції. Значення IC<sub>50</sub> являють собою концентрацію сполуки, при якій спостерігається 50 % інгібування сигналу талію, що пройшов через ROMK.

Стандартне випробування. Звичайно контрольна сполука включається в аналіз для підтвердження того, що в результаті експерименту одержані результати, що не суперечать попереднім вимірюванням, хоч контроль не потрібний для одержання результатів для випробовуваних сполук. Контрольною може бути будь-яка сполука формули I згідно з даним винаходом, переважно зі значенням IC<sub>50</sub> менше 1 мкМ в даному випробуванні. Альтернативно, контрольною може бути інша сполука (не відповідна формулі I), зі значенням IC<sub>50</sub> в даному випробуванні менше 1 мкМ.

Типові приклади даних, одержаних для сполук даного винаходу з використання випробування припливу талію, представлені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> у випробуванні припливу талію (мкМ)
2A	0,006
2B	0,029
2C	0,011
5	0,013
12	0,006
20	0,007
22 (ізомер 2)	0,018
24	0,026
52	0,086
55	0,015

Електрофізіологічне біологічне випробування

Блокаду Kir1.1 (ROMK1) струмів перевіряють за допомогою вольт-клампа суцільних клітин (Hamill et. al. Pfluegers Archives 391: 85-100 (1981)), використовуючи IonWorks Quattro автоматизовану платформу (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Клітини яєчника китайського хом'яка, стабільно експресуючі Kir1.1-канали, витримують в T-75 колбах в середовищі культури клітин в інкубаторі із зволоженим 10 % CO<sub>2</sub> при 37 °C. Перед експериментом Kir1.1-експресію індукують витримуванням клітин протягом ночі в 1 мМ бутираті натрію. У день експерименту

- клітини дисоціюють в 2,5 мл Versene (Invitrogen 15040-066) протягом приблизно 6 хвилин при 37 °C і суспендують в 10 мл розчину, що містить (мМ): 150 NaCl, 10 KCl, 2,7 CaCl<sub>2</sub>, 0,5 MgCl<sub>2</sub>, 5 HEPES, pH 7,4. Після центрифугування клітинний пелет знов суспендують в приблизно 4,0 мл розчину і поміщають в апарат Ion Works. Інтрацелюлярний розчин складається з (мМ): 80
- 5 глюконату K, 40 KCl, 20 KF, 3,2 MgCl<sub>2</sub>, 3 EGTA, 5 HEPES, pH 7,4. Електричний доступ до цитоплазми досягається проколенням в 0,13 мГ/мл амфотерицину В протягом 4 хвилин. Амфотерицин В (Sigma A-4888) одержують у формі 40 мГ/мл розчину в ДМСО. Записи величин напруги і струму виконуються з використанням Ion Works HT системи програмного забезпечення/апаратного засобів. Струми фіксують при 1 кГц. Ніякої корекції контактної різниці
- 10 потенціалів в рідині не використовують. Перевірочний імпульс, що складається з 100 мілісекундної стадії від потенціалу втримування 0 мілівольт до -70 мілівольт, з подальшим 100 мілісекундним лінійним зростанням напруги від -70 мілівольт до +70 мілівольт, застосовують перед і після 6-хвилинного інкубування сполуки. Випробовувані сполуки розчиняють в ДМСО і поміщують у ванни у формі розчинів в кінцевій концентрації ( $\times 3$ ) і розміщують в 96-ямкові
- 15 поліпропіленові мікропланшети. Амплітуди струму визначають, використовуючи програмне забезпечення IonWorks. Для визначення ефективності сполуки фракційний блок протягом стадії 0 напруги розраховують в Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA), і криві "доза-ефект" одержують за допомогою реакції, дози були оснащені Igor Pro 4.0 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR). Звичайно в випробуванні використовується контрольна сполука для підтвердження того,
- 20 що в випробуванні одержані результати, що не суперечать одержаним раніше, хоч контроль не потрібний для одержання результатів для випробовуваних сполук. Контрольною може бути будь-яка сполука формули I згідно з даним винаходом, переважно зі значенням IC<sub>50</sub> менше 1 мкМ в даному випробуванні. Альтернативно, контрольною може бути інша сполука (не відповідна формулі I) зі значенням IC<sub>50</sub> в даному випробуванні менше 1 мкМ.
- 25 Типові приклади даних, одержаних для сполук даного винаходу з використанням електрофізіологічного біологічного випробування, представлені нижче в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	IC <sub>50</sub> в електрофізіологічному біологічному випробуванні ROMK (мкМ)
2A	0,009
2B	0,012
2C	0,010
5	0,007
12	0,013
20	0,014
22 (ізомер 2)	0,015
52	0,036
55	0,023

- Біологічне випробування діурезу у щурів
- 30 Методика експерименту оцінки діуретичної ефективності сполук згідно з даним винаходом у Sprague-Dawley (SD) щурів:
1. Дорослих самців SD щурів акліматизують в єдиному приміщенні в клітках для вивчення метаболізму протягом щонайменше трьох днів (3) перед їх використанням в діуретичному скринінгу. Щури забезпечуються вільним доступом до корму і води.
- 35 2. Для більшості досліджень методика буде включати видалення годівниць і бутлів з водою з кліток для дослідження метаболізму за 1-2 години до початку діуретичного скринінгу. Щурам буде вводиться доза сполуки (див. нижче) і через 30 хвилин перорально вводиться вода або сольовий розчин (18 мл/кг) для стимулювання випорожнення з подальшим розміщенням їх в клітку для вивчення метаболізму, де протягом подальших 4 годин збирається сеча.
- 40 Для вибраних досліджень може бути потрібне стримання від їжі, якщо необхідна більша кількість сольового розчину/води, ніж описано вище. Для даних досліджень буде вводиться сольовий розчин або вода в кількості до 27 мГ/кг.
3. Після періоду стримання від їжі (звичайно 1-2 години, але іноді протягом ночі) тварин видаляють від кліток і тимчасово розміщують в сажах з взуттєвих коробок для дозування.
- 45 Сполука або розріджувач дозується в 70 % PEG200 або суміші Iwitor:Tween (залежно від фізичних властивостей сполуки) в кількості 1 мл/кг, перорально.

4. 30 хвилинні періоди між введенням сполуки і введенням води/сольового розчину можуть бути змінені залежно від біодоступності випробовуваної сполуки.

5. Від кожної тварини збирають сечу протягом 4 годин при кімнатній температурі.

6. Об'єм сечі, зібраної від кожної тварини, вимірюють і записують. Сечу центрифугують, аліквотують і заморожують (-20 °C) до проведення аналізу.

7. Від оброблених тварин може бути одержана кров (150-200 мкл) за допомогою забору крові з яремної вени для визначення рівнів вмісту сполук в плазмі.

Примітка: щури можуть повторно використовуватися для випробувань з іншими сполуками після утримання протягом 1 тижня в клітках для вивчення метаболізму. Дані=Середнє значення/sem. Одержані дані досліджують шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA) і порівнянням Дуннетта (Dunnett's comparison) даних, одержаних для щурів, оброблених сполукою, і щурів, що одержали розріджувач. Відомий діуретик, гідрохлортіазид, що вводиться перорально в дозі 10 або 25 мг/кг, може використовуватися як позитивний контроль в даній моделі.

Сполуки прикладів 2A, 2C, 31 (суміш 4 ізомерів), 34, 52A, 52B, 57A і 65A випробовують з використанням моделі діурезу SD щурів. Результати показали, що при пероральному введенні дози 1 мг або 3 мг/кг спостерігається зміна від приблизно 2- до приблизно 9-кратної, тобто збільшення, об'єму сечі відносно контрольної групи, що одержувала розріджувач.

Біологічне випробування з використанням щурів з викликану гіпертензією (Spontaneously Hypertensive Rat-SHR)

Щури з викликану гіпертензією (spontaneously hypertensive rat-SHR) виявляють вікову гіпертензію, при якій не треба вводити екзогенних засобів для підвищення кров'яного тиску і не потрібне введення їжі з високим вмістом солі. Таким чином, це нагадує гіпертонічну хворобу людини і дає можливість оцінити залежну від дози здатність нових засобів знижувати кров'яний тиск.

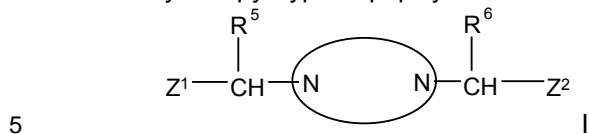
Методики експериментів для оцінки ефективності здатності зниження кров'яного тиску сполук згідно з даним винаходом у щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR):

Щурам з мимовільною гіпертензією (SHR, самці, віку 6 місяців, Charles River) імплантують телеметричний пристрій DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) під анестезією (ізофлюран або кетамін/метомідин). Катетер телеметричного пристрою вставляють в низхідну аорту через стегову артерію, а телеметричний пристрій імплантують підшкірно в ліву бічну область. До початку будь-яких досліджень тваринам дають можливість відновитися після хірургічної операції протягом 14 днів. Кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень і сигнали активності щурів, що знаходяться в свідомості і вільно переміщаються, реєструють безперервно протягом 30 секунд кожні 10 хвилин. HCTZ (25 мг/кг/день, ПО) вводять як контрольний діуретичний засіб в дозі, що забезпечує приблизно максимальну ефективність у SHR. Ефективність зниження кров'яного тиску сполук згідно з даним винаходом в порівнянні з контрольним розріджувачем оцінюють після єдиного годування за допомогою зонда кожного дня при типовій тривалості від трьох до чотирнадцяти днів. Дані збирають у вигляді середніх величин, одержаних для кожної години, і зміни в кров'яному тиску обчислюють, віднімаючи вихідні контрольні дані введення розріджувача з одержаних даних. Сполуки прикладів 2A, 52A, 52B, 57A, 58A, 58B, 60A, 65A і 65B оцінюють при ПО добовому дозуванні 3 мг/кг або 10 мг/кг, і результати показують, що типове добове (24 години) зниження середнього систолічного кров'яного тиску знаходиться в інтервалі від 8 мм рт.ст. до 32 мм рт.ст. в останній день дослідження.

Незважаючи на те, що винахід був описаний з посиланням на деякі конкретні варіанти здійснення, множина альтернативних варіантів здійснення буде очевидна для фахівців галузі техніки з тих рекомендацій, які описані в даному винаході. Перелік або опис певних сполук в формулі винаходу (тобто видів) без конкретного визначення стереоконфігурації або з визначенням стереоконфігурації не для всіх хіральних центрів призначені для охоплення рацемату, рацемічних сумішей, кожного окремого енантіомера, діастереоізомерної суміші і кожного окремого діастереомеру сполуки, коли такі форми можливі в результаті наявності одного або декількох асиметричних центрів. Всі патенти, заявки на патенти і публікації, процитовані в даному описі, включені в опис у всій повноті у вигляді посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

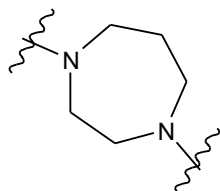
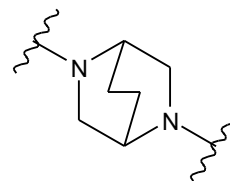
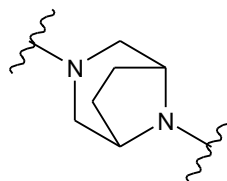
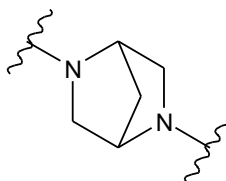
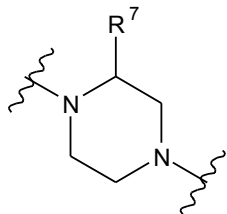
1. Сполука структурної формули I



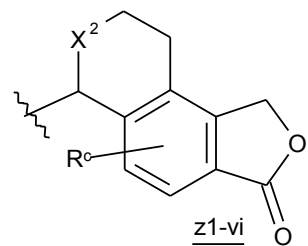
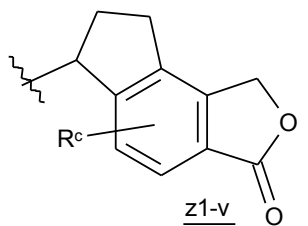
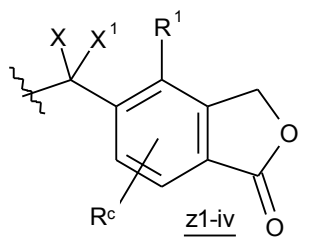
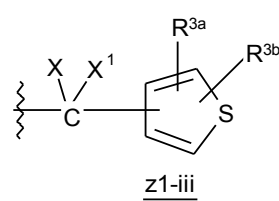
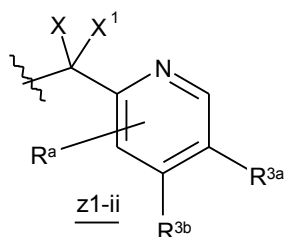
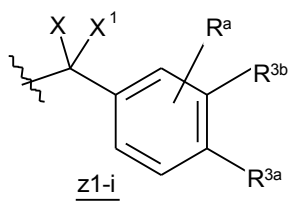
і її фармацевтично прийнятні солі, де:

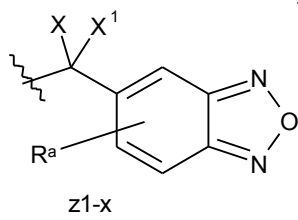
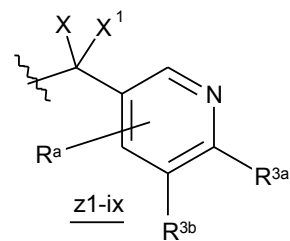
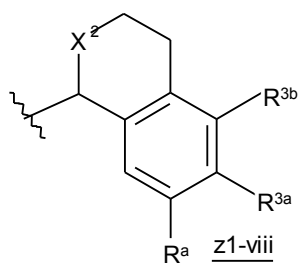
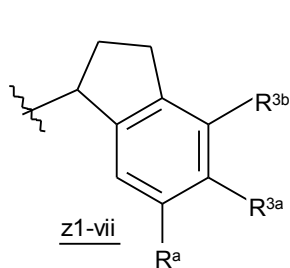


являє собою гетероциклічне кільце, вибране з групи, що включає

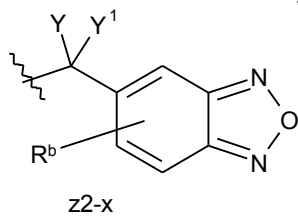
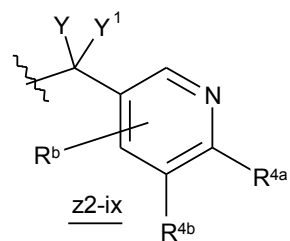
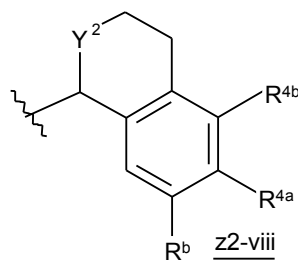
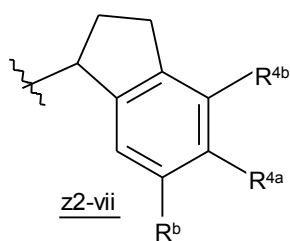
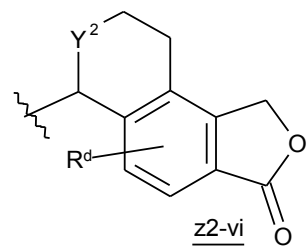
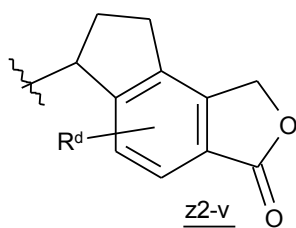
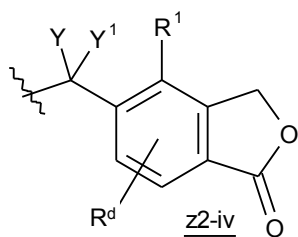
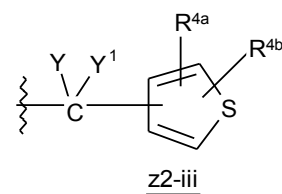
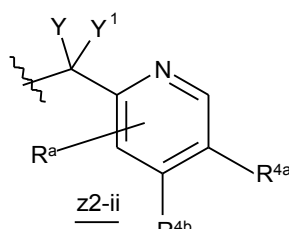
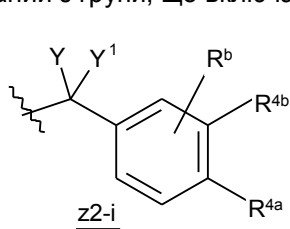


10 Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає





$Z^2$  вибраний з групи, що включає



X вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;

X<sup>1</sup> і Y<sup>1</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>;

X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup> кожний являє собою -O-;

за умови, що, коли X являє собою оксогрупу, тоді X<sup>1</sup> відсутній, і, коли Y являє собою оксогрупу, тоді Y<sup>1</sup> відсутній;

а також, за умови, що, коли X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup> одночасно відсутні, тоді щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксогрупу;

$R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -галоген, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup> і C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F;

один з  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  вибраний з групи, що включає -CN і -NO<sub>2</sub>, а інший являє собою R<sup>e</sup>;

один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  вибраний з групи, що включає -CN і -NO<sub>2</sub>, а інший являє собою R<sup>f</sup>;

5  $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F і -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>7</sup> вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F і -CH<sub>2</sub>OH;

10  $R^a$  і  $R^b$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

15  $R^c$  і  $R^d$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

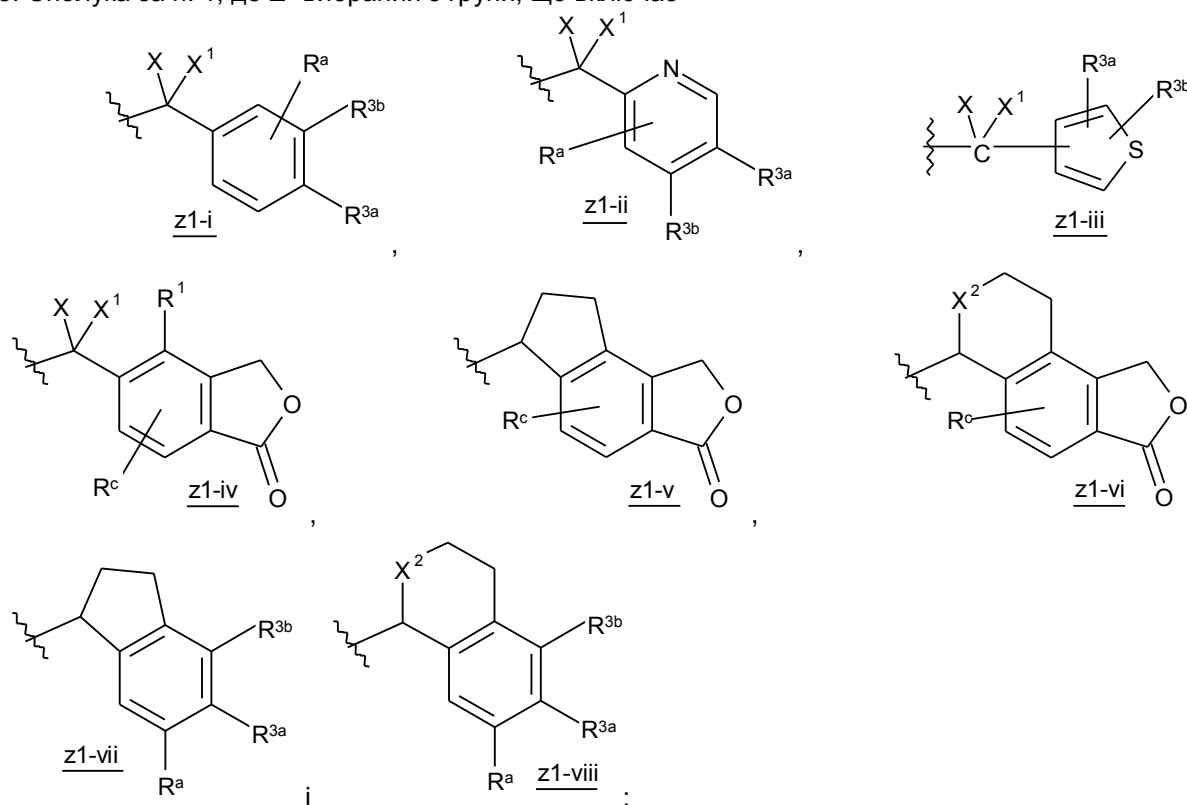
20  $R^e$  і  $R^f$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) галоген, (c) -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (d) -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, (e) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (f) -OR<sup>8</sup>, (g) -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>, (i) -SR<sup>8</sup>, (j) -SOR<sup>8</sup>, (k) -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (l) -NHCOR<sup>8</sup> і (m) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

п являє собою ціле число, вибране з 1, 2 і 3; і

R<sup>8</sup> незалежно вибраний в кожному випадку з групи, що включає -H, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл і -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F.

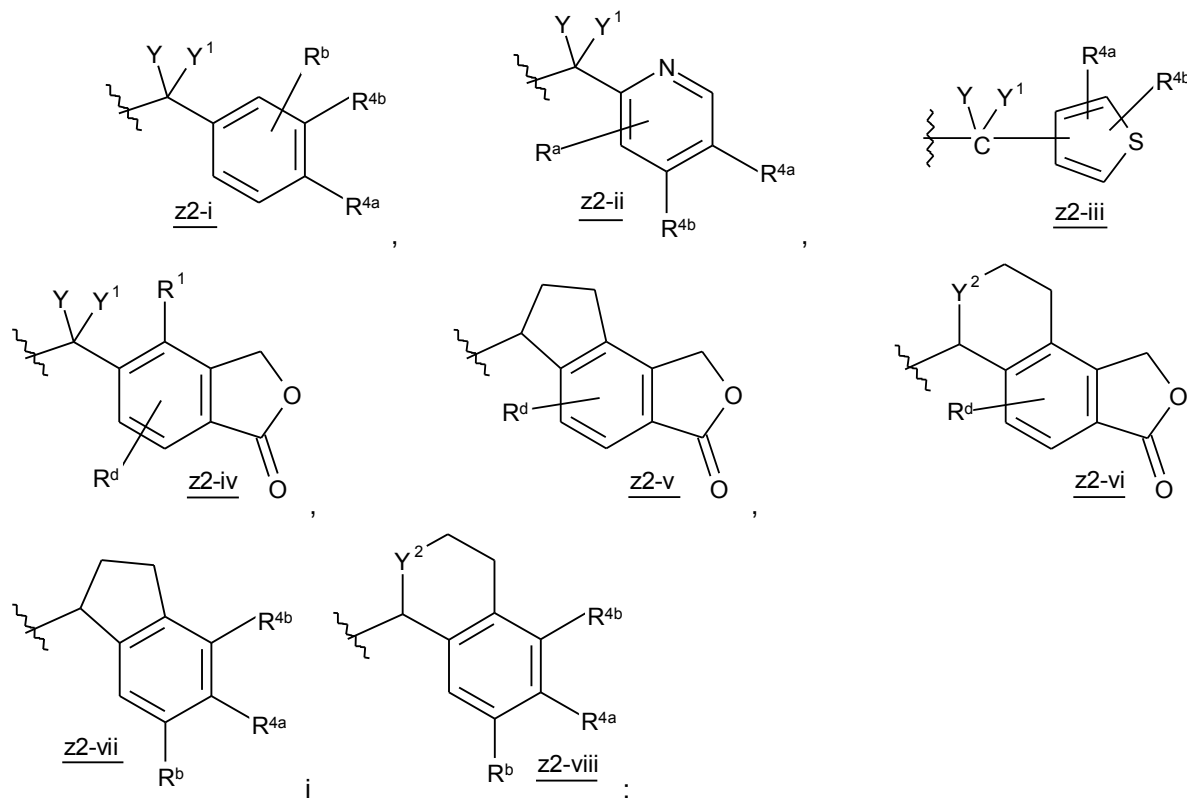
25 2. Сполука за п. 1, де щонайменше один з X, Y, X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup> присутній, і, коли не присутні одночасно X<sup>2</sup> і Y<sup>2</sup>, тоді щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксогрупу, і її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 1, де Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає

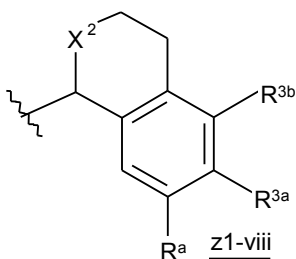
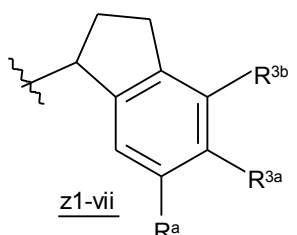
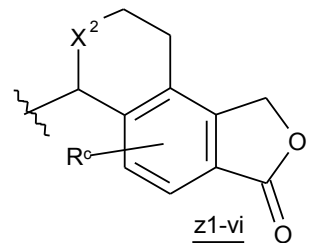
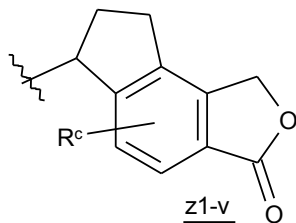
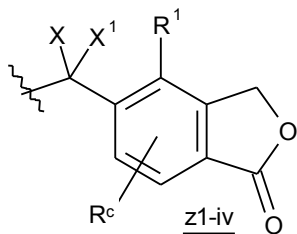
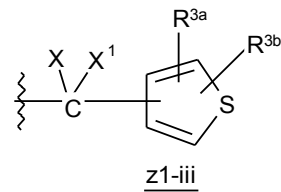
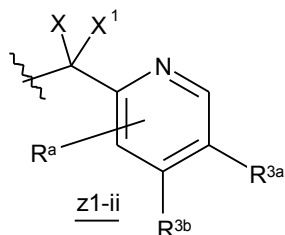
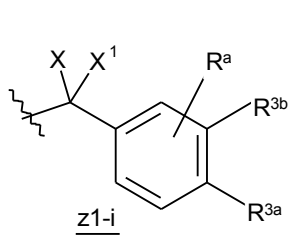


30 Z<sup>2</sup> вибраний з групи, що включає

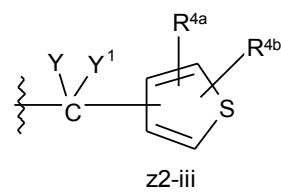
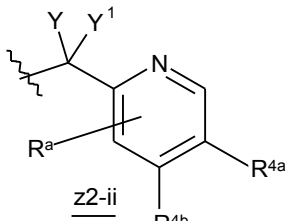
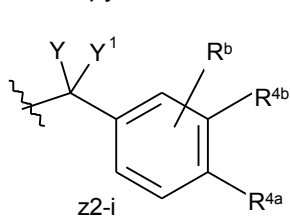




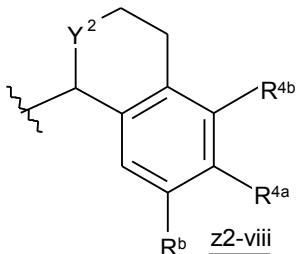
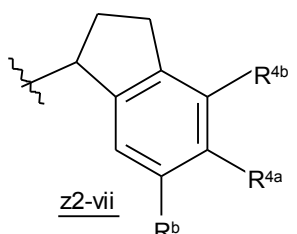
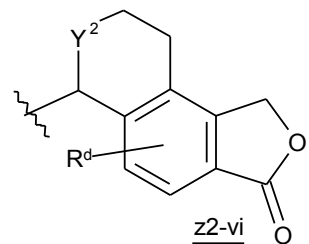
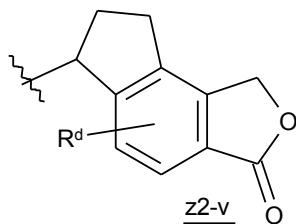
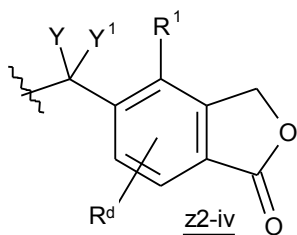
- Х вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;  
 5 Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>;  
 X<sup>1</sup> і Y<sup>1</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>;  
 X і Y<sup>2</sup> кожний являє собою -O-;  
 за умови, що, коли X являє собою оксогрупу, тоді X<sup>1</sup> відсутній, і, коли Y являє собою оксогрупу,  
 тоді Y<sup>1</sup> відсутній;  
 10 а також, за умови, що щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл,  
 -F і оксо,  
 і її фармацевтично прийнятні солі.  
 4. Сполука за п. 2, де  
 Z<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає



$Z^2$  вибраний з групи, що включає



5



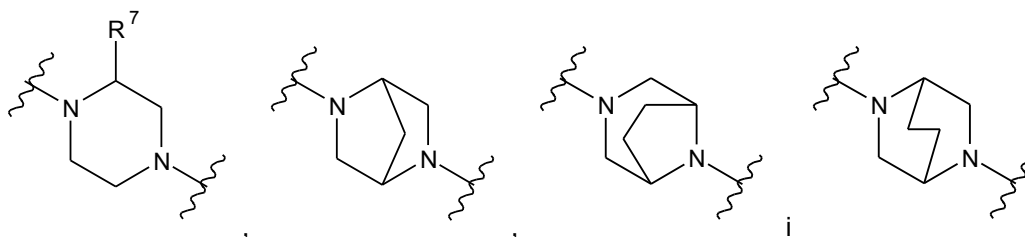
і її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 3, де



вибраний з групи, що включає

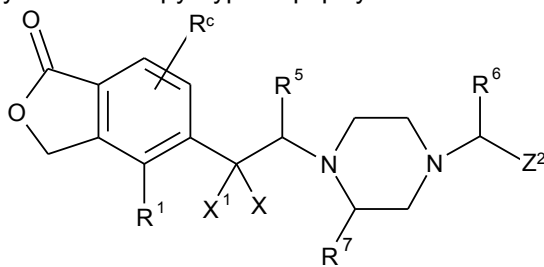
10



і її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 5, де  $Z^1$  являє собою z1-iv, і її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 3 структурної формули VIII



5

VIII

і її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за п. 7, де X і Y кожний незалежно вибраний з -H, -OH, -F і -CH<sub>3</sub>, за умови, що щонайменше один з X і Y вибраний з -OH і -F, і її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за п. 8, де  $Z^2$  вибраний з групи, що включає z2-i, z2-ii, z2-iv, z2-v і z2-vi, і її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за п. 9, де  $R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає (a) -H, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -C<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (f) циклопропіл, (g) -OC<sub>1-3</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 -F, (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>алкіл-OH, і її фармацевтично прийнятні солі.

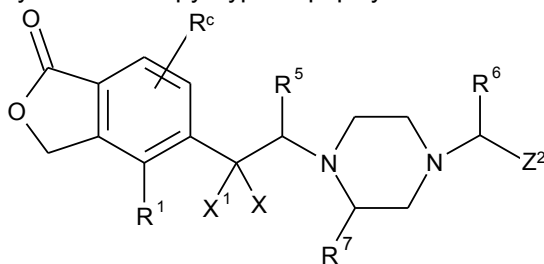
15. Сполука за п. 10, де один з  $R^{4a}$  і  $R^{4b}$  являє собою -CN, а інший являє собою  $R^f$ , і її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за п. 11, де  $R^f$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> і -F, і її фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за п. 12, де  $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>, і її фармацевтично прийнятні солі.

20. 14. Сполука за п. 13, де  $R^c$  і  $R^d$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>, і  $R^b$  вибраний з групи, що включає -H, -CH<sub>3</sub> і -F, і її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 1 структурної формули VIII



VIII

і її фармацевтично прийнятні солі, де

25.  $Z^2$  вибраний з z2-vi і z2-viii,

X вибраний з групи, що включає -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F, оксогрупу, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>,

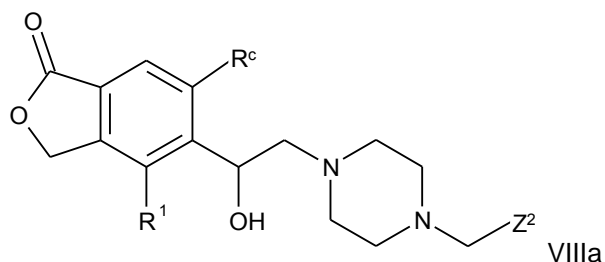
$X^1$  вибраний з групи, що включає -H і -CH<sub>3</sub>; або

$Z^2$  вибраний з z2-ix і z2-x, і

щонайменше один з X і Y вибраний з групи, що включає -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкіл, -F і оксогрупу, а інший вибраний з -H, -OH, -OC<sub>1-3</sub>алкілу, -F, оксо, NH<sub>2</sub> і -CH<sub>3</sub>.

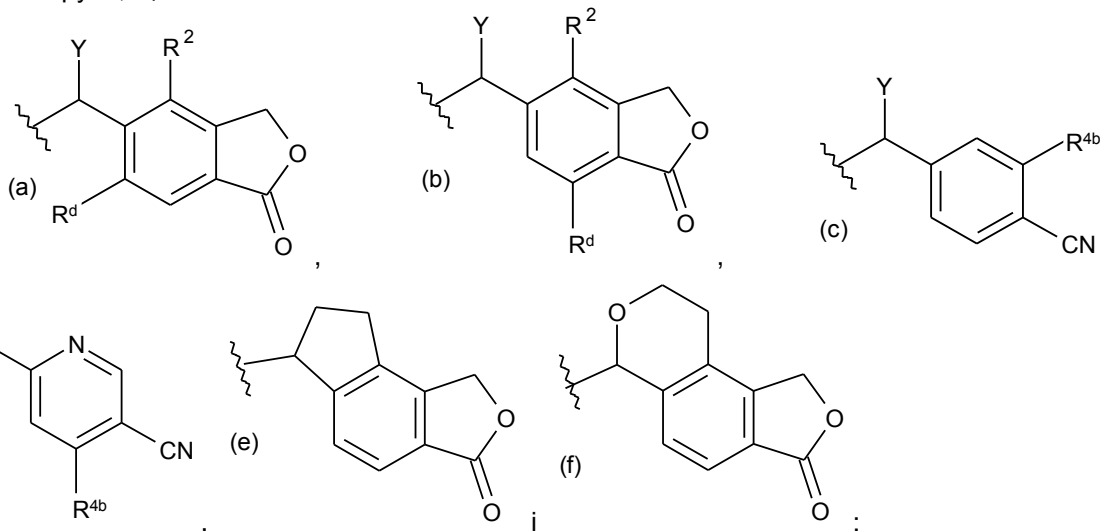
30

16. Сполука за п. 3 структурної формули VIIIa



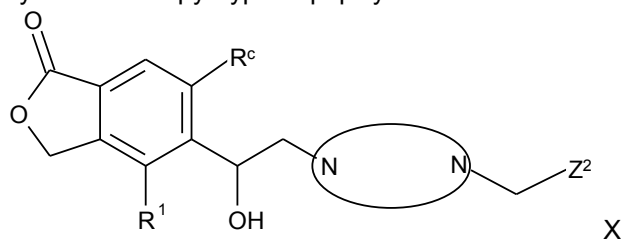
і її фармацевтично прийнятні солі, де

R¹ вибраний з групи, що включає -H, -CH₃ і -OCH₃; R² вибраний з групи, що включає -H і -CH₃; Z² вибраний з групи, що включає

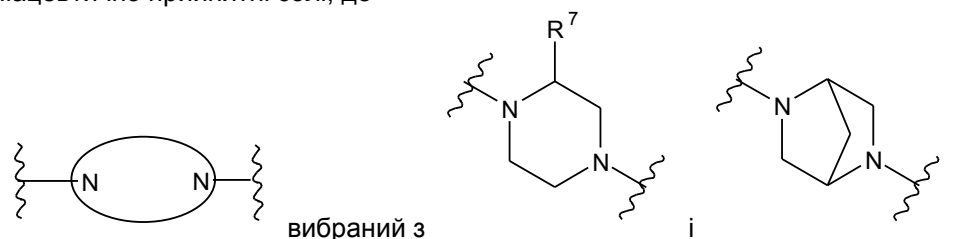


Y вибраний з групи, що включає -H, -OH, -F і -CH₃; R² вибраний з групи, що включає -H, -CH₃ і -OCH₃; Rᵈ вибраний з групи, що включає -H і -CH₃; і R⁴ᵇ вибраний з групи, що включає -H, -OCH₃ і -F.

17. Сполука за п. 3 структурної формули X



і її фармацевтично прийнятні солі, де



R¹ вибраний з -H і -CH₃;

R² вибраний з -H і -CH₃; і

Z² вибраний з z2-ii, z2-iv, z2-v, z2-vi.

18. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає

6-((4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл)метил)-8,9-дигідро-1H-фуоро[3,4-f]ізохромен-3(6H)-он;

5,5'-[піперазин-1,4-діілбіс(1-гідроксіетан-2,1-дііл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);

5,5'-[піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);

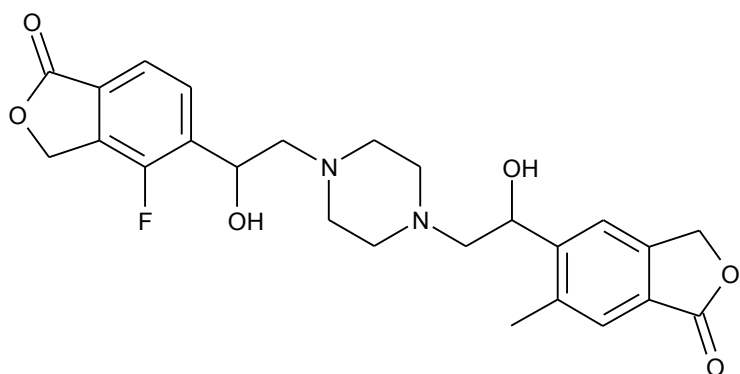
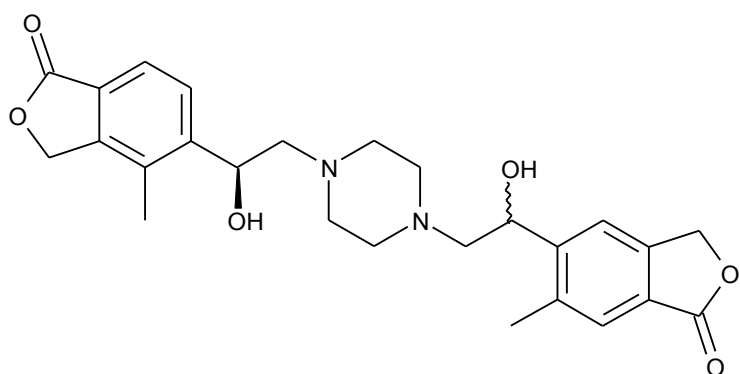
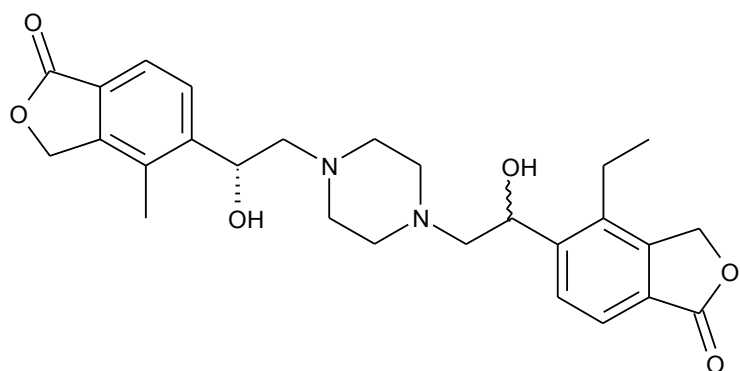
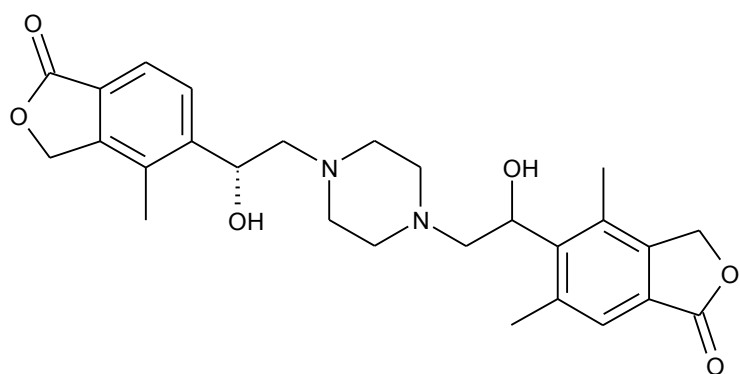
5,5'-[піперазин-1,4-діілбіс[(1S)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);

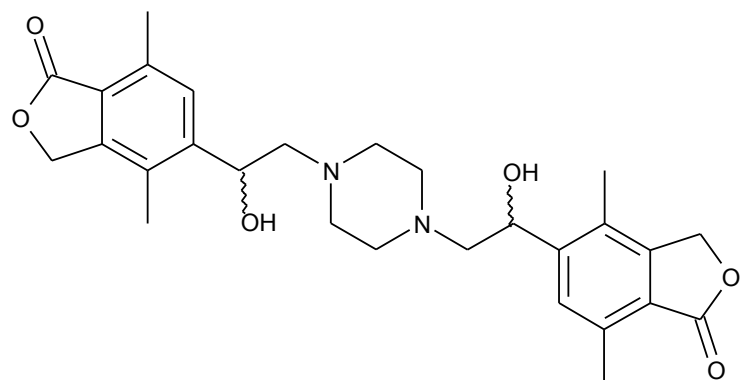
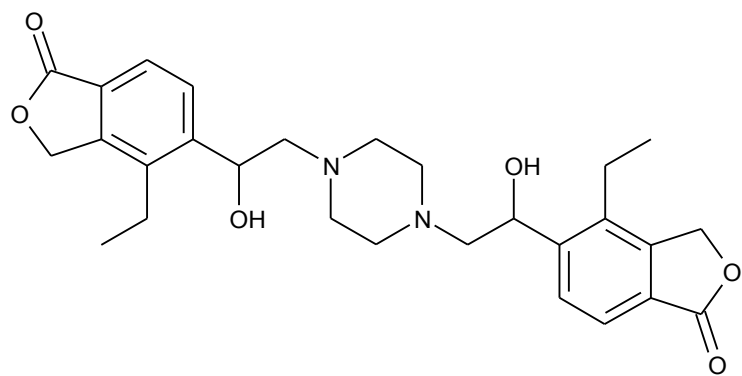
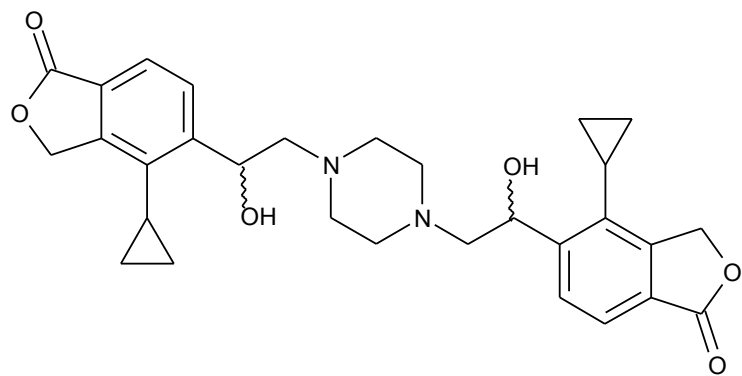
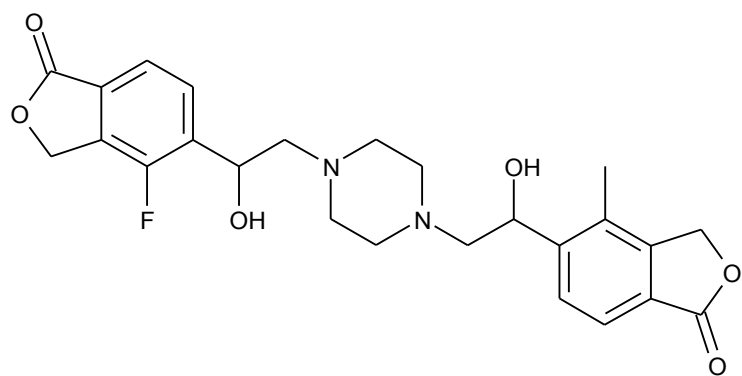
5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;

- [illegible]

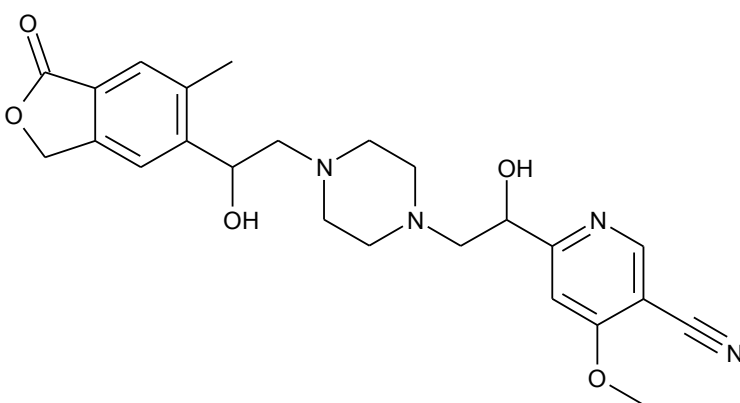
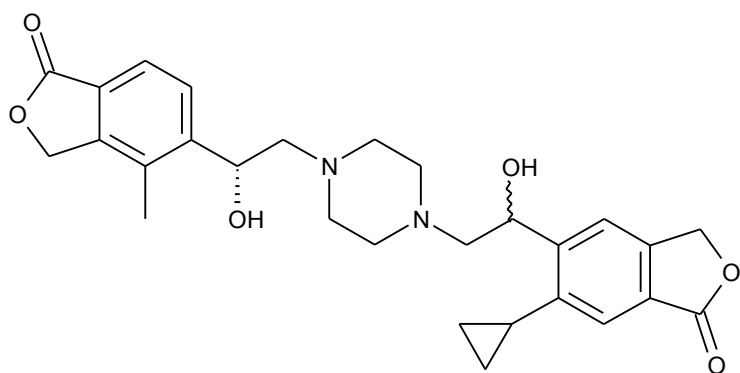
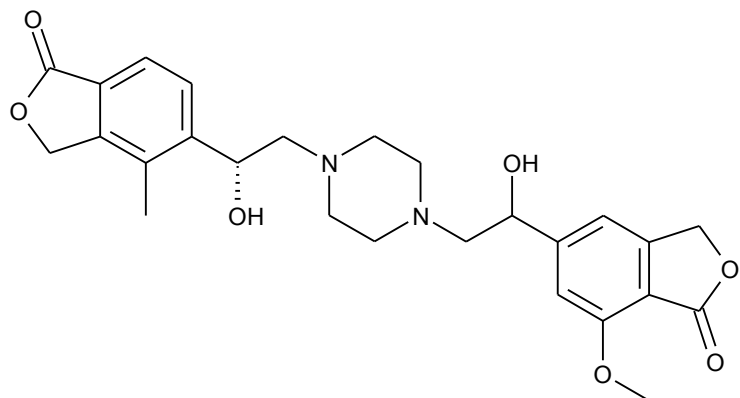
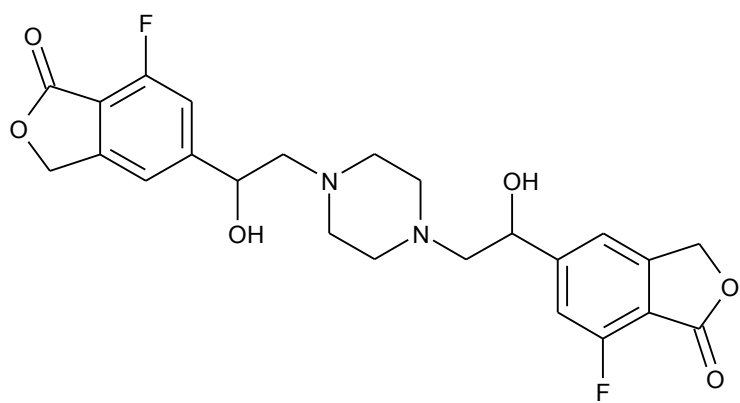
- 4-(2-{4-[2-(етилокси)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил;  
 4-(2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-метилетил)-2-(метилокси)бензонітрил;  
 5 4-(2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}пропіл)-2-(метилокси)бензонітрил;  
 5-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 4-(1-фтор-2-{4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-2-(метилокси)бензонітрил;  
 10 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанон;  
 1-(4-нітрофеніл)-2-{4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин-1-іл}етанол;  
 1-[2-фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]-4-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин;  
 2,2'-піперазин-1,4-діїлбіс[1-(4-нітрофеніл)етанол];  
 15 1,4-біс[2-фтор-2-(4-нітрофеніл)етил]піперазин;  
 1,1'-(піперазин-1,4-діїлдиметандіїл)біс(3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил);  
 1-({4-[2-(1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-5-карбонітрил;  
 1-({4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-5-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-6-карбонітрил;  
 20 1,1'-(піперазин-1,4-діїлдиметандіїл)біс[7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-6-карбонітрил];  
 1-({4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1H-ізохромен-6-карбонітрил;  
 6-(1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метоксипіридин-3-карбонітрил;  
 25 5-({4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}ацетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 5-(1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-метилетил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 30 5-фтор-1-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбонітрил;  
 4-(2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1,1-диметилетил)-2-(метилокси)бензонітрил;  
 6-(1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)піридин-3-карбонітрил;  
 35 6-(1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метилпіридин-3-карбонітрил;  
 6-(1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-5-метилпіридин-3-карбонітрил;  
 40 6-[1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-2-метилпіридин-3-карбонітрил;  
 5-хлор-6-[1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]піридин-3-карбонітрил;  
 4-[1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-3H-ізобензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]бензонітрил;  
 45 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-фтор-2-бензофуран-1(3H)-он);  
 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(7-фтор-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);  
 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 50 5-(2-{4-[2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил)-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 5-[(1R)-2-{4-[(2S)-2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-2-гідроксіетил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 55 5-[(1R)-2-{4-[(2R)-2-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-2-гідроксіетил]піперазин-1-іл}-1-гідроксіетил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.

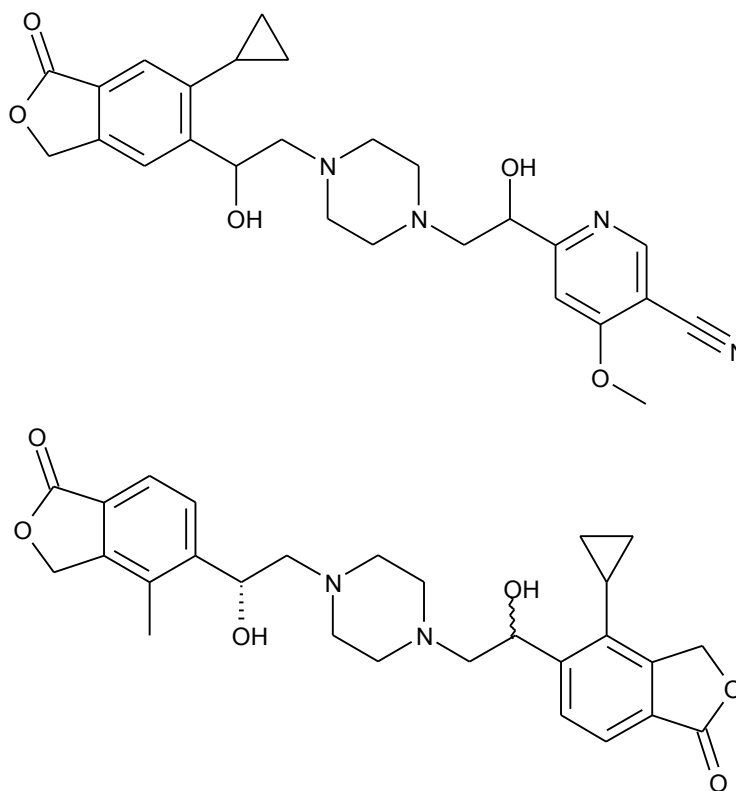
19. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає











і їх фармацевтично прийнятні солі.

20. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає

- 5 (6S)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуро[3,4-f]ізохромєн-3(6H)-он;
- (6R)-6-({4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-8,9-дигідро-1H-фуро[3,4-f]ізохромєн-3(6H)-он;
- 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);
- 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);
- 10 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс[(1S)-1-гідроксіетан-2,1-діїл]]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);
- 5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;
- 5,5'-[піперазин-1,4-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(6-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);
- 5-((1R)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;
- 15 5-((1S)-1-гідрокси-2-{4-[2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;
- 6-({4-[2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}метил)-1,6,7,8-тетрагідро-3H-індено[4,5-c]фуран-3-он;
- 20 5,5'-[2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2,5-діїлбіс(1-гідроксіетан-2,1-діїл)]біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он);
- 6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил;
- 25 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил;
- 6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]піридин-3-карбонітрил;
- 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]піридин-3-карбонітрил;
- 30 6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метилпіридин-3-карбонітрил;
- 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метилпіридин-3-карбонітрил;

6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-2-метилпіридин-3-карбонітрил;

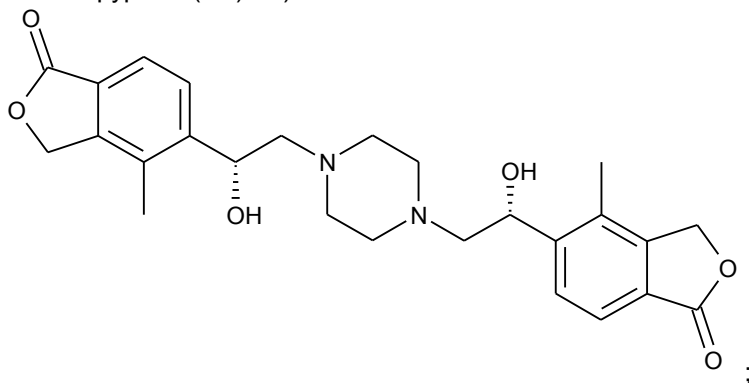
6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-2-метилпіридин-3-карбонітрил;

5 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он;

5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он і

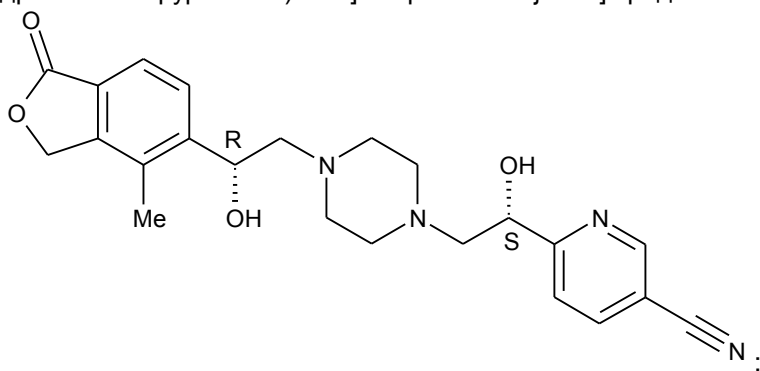
10 5-(1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил)-4,6-диметил-2-бензофуран-1(3H)-он;  
і їх фармацевтично прийнятні солі.

21. Сполука за п. 1, яка являє собою 5,5'-{піперазин-1,4-діілбіс[(1R)-1-гідроксіетан-2,1-дііл]}біс(4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он)



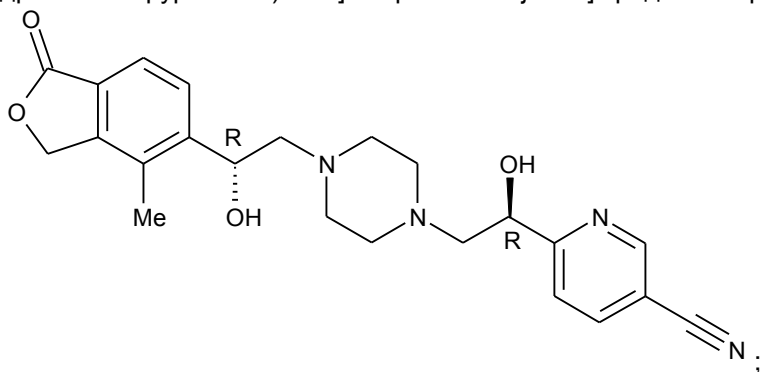
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 1, яка являє собою 6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]піридин-3-карбонітрил



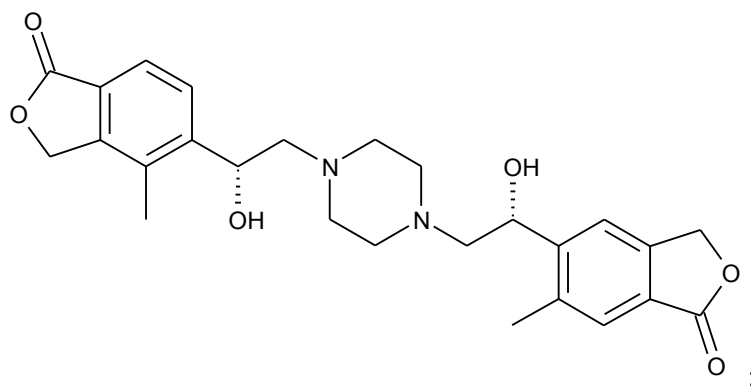
і її фармацевтично прийнятна сіль.

20 23. Сполука за п. 1, яка являє собою 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]піридин-3-карбонітрил



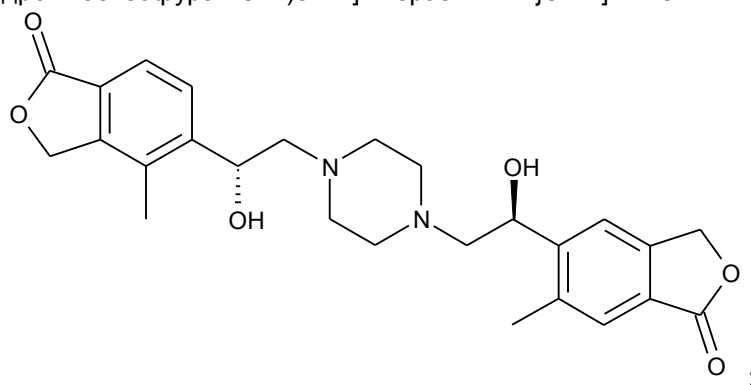
або її фармацевтично прийнятна сіль.

25 24. Сполука за п. 1, яка являє собою 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он



або її фармацевтично прийнятна сіль.

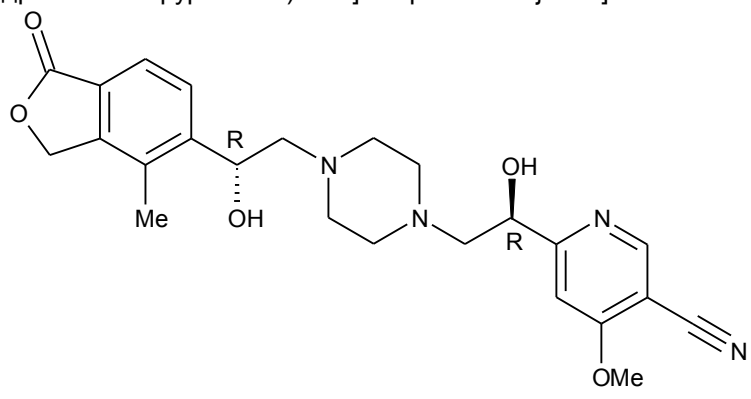
25. Сполука за п. 1, яка являє собою 5-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2S)-2-гідрокси-2-(6-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метил-2-бензофуран-1(3H)-он



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

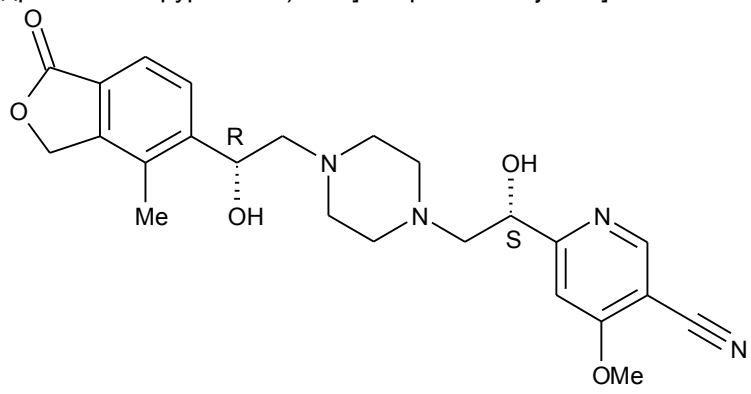
26. Сполука за п. 1, яка являє собою 6-[(1R)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука за п. 1, яка являє собою 6-[(1S)-1-гідрокси-2-{4-[(2R)-2-гідрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)етил]піперазин-1-іл}етил]-4-метоксипіридин-3-карбонітрил



або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій, і необов'язково інший активний агент.

5 29. Спосіб інгібування ROMK, за яким вводять сполуку за п. 1 в кількості, ефективній для інгібування ROMK, пацієнту, потребуючому цього.

30. Спосіб викликання діурезу, натрійурезу або того і іншого, за яким вводять сполуку за п. 1 в терапевтично ефективній кількості пацієнту, потребуючому цього.

31. Спосіб лікування гіпертензії, за яким вводять сполуку за п. 1 в терапевтично ефективній кількості пацієнту, потребуючому цього.

10 32. Спосіб лікування серцевої недостатності, за яким вводять сполуку за п. 1 в терапевтично ефективній кількості пацієнту, потребуючому цього.

33. Спосіб лікування або профілактики одного або декількох розладів, вибраних з групи, що включає цироз печінки, гостру і хронічну ниркову недостатність, нефротичний синдром, легеневу артеріальну гіпертензію, серцево-судинне захворювання, цукровий діабет, ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, стабільну і нестабільну стенокардію, тромбоз, рестеноз, інфаркт міокарда, інсульт, серцеву недостатність, легеневу гіпертонію, атеросклероз, асцит, гестеноз, набряк головного мозку, нефропатію, гіперкальцемію, хворобу Дента, хворобу Мен'єра і ниркові камені, за яким вводять сполуку за п. 1 в терапевтично або профілактично ефективній кількості, як це придатно, пацієнту, потребуючому цього.

20 34. Фармацевтична композиція за п. 28, в якій інший активний агент являє собою лозартан, валсартан, кандесартан, олмесартан або телмесартан, і яка необов'язково додатково містить гідрохлортіазид.

35. Спосіб за п. 31, за яким додатково вводять терапевтично ефективну кількість лозартану, валсартану, кандесартану, олмесартану або телмесартану і необов'язково гідрохлортіазиду.

25 36. Спосіб за п. 32, за яким додатково вводять терапевтично ефективну кількість лозартану, валсартану, кандесартану, олмесартану або телмесартану і необов'язково гідрохлортіазиду.