

Згідно з винаходом запропоновано похідні бензопірану, їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати, що виявляють антагоністичну активність відносно лейкотрієну, а також спосіб виготовлення цих похідних та спосіб їх терапевтичного застосування.

Добре відомо, що більшість ейкозаноїдів, простагландинів, лейкотрієнів та споріднених сполук походять з жирної кислоти з 20 атомами карбону та 4 ненасиченими зв'язками у ланцюгу - арахідонової (АК), яка докорінно естерифікує у 2-положенні гідроксил гліцерину з фосфоліпідів клітинних мембран, з яких вона вивільняється під дією ліпази, фосфоліпази А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) ("CRC Handbook of Eicosanoids and Relative Lipids" vol. 2, Ed. A.L. Willis, CRS Press Inc., Florida (1989)). Після вивільнення АК метаболізується у ссавців головним чином двома різними шляхами або ферментними системами. Під дією циклооксигенази вона утворює простагландини та тромбоксани, з яких найважливіші PGE<sub>2</sub> та TxA<sub>2</sub>, які безпосередньо включено при запаленнях (Higgs et al. Annals of Clinical Research 16, 287, (1984)). Під дією ліпоксигенази вона утворює лейкотрієни, з яких найважливіший LTB<sub>4</sub>, та пептид-лейкотрієни LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> та LTE<sub>4</sub>. Всі вони також включені у реакції запалення, виявляючи хемотактичну активність, стимулюючи секрецію лізоцимних ферментів та граючи важливу роль при безпосередніх реакціях гіперчутливості (Bailey and Casey, Ann. Rep. Med. Chem., 17 203 (1982)). Лейкотрієн LTB<sub>4</sub> є сильним хемотактичним агентом, який промотує інфільтрацію лейкоцитів та їх наступну грануляцію (Salmon et al., Prog. Drug. Res., 37 9 (1991)). Добре відомо, що LTC<sub>4</sub> та LTD<sub>4</sub> сильно впливають на стягування бронхів людини (Dahlen et al., Nature, 288 484 (1980)), призводячи до звуження дихальних шляхів при запаленнях та вироблення слизу (Marom et al., Am. Rev. Resp. Dis., 126 449 (1982)), отже, вони задіяні у патогенезі бронхіальної астми, хронічних бронхітів, алергічних ринітів тощо. Пептид-лейкотрієни також призводять до транссудації крові, викликаній зростанням проникності судин (Camp et al., Br. J. Pharmacol., 80 497 (1983)), вони також включені у деякі такі запальні хвороби, як atopічна екзема та псоріаз. З іншого боку, спостерігали деякі впливи пептид-лейкотрієнів на серцево-судинну систему людини; їх, головним чином, включено до патогенезу ішемічної кардіопатії. Таке відношення підтверджують факти, що коронарні артерії здатні виробляти ці медіатори (Piomelli et al., J. Clin. Res., 33 521A (1985)). Ці впливи разом з сильними скороченнями, що спостерігають у тканині серця, викликаними LTC<sub>4</sub> та LTD<sub>4</sub>, підтверджують, що ці медіатори можуть призводити до таких інших серцево-судинних розладів, як коронарний спазм, серцева анафілаксія, церебральна водянка та ендотоксичний шок.

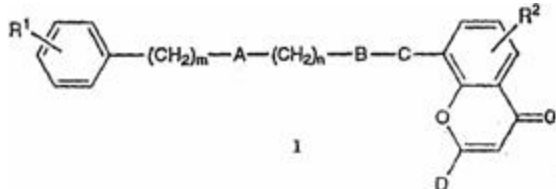
З вищесказаного ясно, що регуляція біологічної активності лейкотрієнів сполуками, що інгібують їх вивільнення або є їх антагоністами, є новим функціональним підходом до попередження, пом'якшення або поліпшення різних алергічних, анафілактичних, запальних та тромботичних станів, в яких приймають участь такі медіатори.

У літературі описано деякі сполуки, що можна вважати, структурно подібними сполукам згідно з винаходом, а крім того, які мають інгібуючий вплив на лейкотрієни. Toda et al. (EP 173516) описали N-[4-оксо-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран-8-іл]-4-[(4-фенілбутокс)бензамід та його похідні як сильні антагоністи лейкотрієнів. Усі ці похідні мають амідну чи тіоамідну групи у молекулах в якості містка між ліпофільним угрупованням та карбоциклом, що включає кислотне угруповання. Отже, сполуки, розкриті у цьому винаході, окрім інших функціональних груп та містків між іншими ліофільними та полярними угрупованнями можуть включати амід, а в інших випадках такі похідні не включено у загальну формулу патенту Toda et al. З іншого боку, похідні згідно з винаходом мають як перевагу дуже високу біоактивність при пероральному вживанні внаслідок їх метаболічної та хімічної стабільності.

З іншого боку Huang F.C. et al. (патенти США 4977162 та 5082849) описують 4-оксо-7-[[3-(2-хінолінметокси)феніл]метокси]-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран та його похідні як потенційні лейкотрієнові антагоністи. Всі ці сполуки є похідними хіноліну, що включають етери, тіоетери, сульфоксиди, сульфони, амід, кетони, вінілени та аміни як містки між хромановим або еквівалентним гетероциклом з кислотною функцією та хіноліновмісним ліпофільним угрупованням. Отже, такі сполуки відрізняються від сполук згідно з винаходом, оскільки у загальну формулу їх включено хінолін, який не представлено у загальній формулі сполук згідно з винаходом та у формулі винаходу.

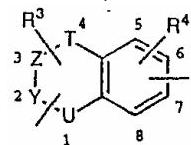
Однак, одержання сполук з високою антагоністичною активністю до лейкотрієнів та гарною біоактивністю при пероральному застосуванні є поки що нерозв'язаною проблемою для відомих зараз антагоністів. Згідно з винаходом запропоновано серію нових сполук, що виявляють вищезгадану антагоністичну дію та гарне засвоєння при пероральному застосуванні і корисні у терапії.

Згідно з винаходом запропоновано нові похідні бензопірану загальної формули I



де А - атом оксигену чи сульфору або метиленова група;

В - а) бензозлитий гетероцикл



де

U - атом оксигену чи сульфору або група NR<sup>5</sup>, в якій R<sup>5</sup> - гідроген чи C<sub>1-4</sub>алкіл, як варіант, R<sup>5</sup> може бути замінено замісником, що містить А, коли цей замісник приєднано до бензозлитого гетероциклу у положенні 1;

Z-Y - два з'єднані разом простим чи подвійним зв'язком атоми карбону;

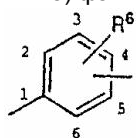
T - простий зв'язок, метиленова чи карбонільна група;

і де:

замісник, що містить А, приєднано до будь-якого з можливих положень 1, 2, 3 чи 4 бензолітного гетероциклу;

замісник, що містить С, приєднано до положень 6 чи 7 бензолітного гетероциклу;

б) феніл



де замісник, що містить С, приєднано до положень 3, 4 чи 5;

С - бірадикал, який представлено:

а) коли В - бензолітний гетероцикл, групами  $-\text{CONR}^7$ -,  $-\text{CSNR}^7$ -,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ -,  $-\text{CH}_2\text{O}$ -,  $-\text{CH}=\text{CH}$ -, в яких  $\text{R}^7$  - гідроген чи метил;

б) коли С - феніл, групами  $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ -,  $-\text{CH}_2\text{O}$ -,  $-\text{CH}=\text{CH}$ -, де  $\text{R}^7$  - гідроген чи метил;

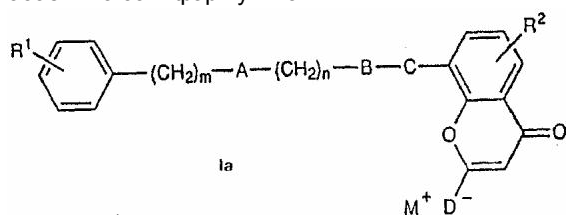
D - 5-тетразоліл або група  $-\text{COOR}^8$ , де  $\text{R}^8$  - гідроген чи  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, або феніл алкіл з менше, ніж 10 атомами карбону;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  та  $\text{R}^6$ , незалежно один від одного - гідроген, галоген,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл,  $-\text{OCH}_3$  або  $-\text{OH}$ ;

m та n=1-4.

Згідно з винаходом також запропоновано спосіб виготовлення похідних бензопірану, а також їх використання у терапії.

До рамок винаходу також включено сольвати та фармацевтично прийнятні солі сполук формули і, особливо солі формули Ia



де  $\text{M}^+$  - катіон лужного металу, наприклад, натрію чи калію, або частка катіона лужно-земельного металу, наприклад,  $1/2$ (кальцію чи магнію) але похідний від амінів чи амонію катіон, наприклад, етаноламоній, діетаноламоній, тріетаноламоній, трис(гідроксиметил)метиламоній.

Сполуки формули I можуть мати один чи більше асиметричних атомів карбону у своїй структурі. Винахід включає усі можливі стереоізомери, а також їх суміші.

В кращих сполуках  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  - гідроген, флуор чи хлор, а D - 5-тетразоліл або група  $-\text{GOOR}^8$ , де  $\text{R}^8$  - гідроген, метил, етил чи бензил.

В кращих сполуках також В - бензолітний гетероцикл, а С - групи  $-\text{CONR}^7$  або  $-\text{CH}=\text{CH}$ -.

В інших кращих сполуках формули I В - феніл, а С - групи  $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ -,  $-\text{CH}_2\text{O}$  або  $-\text{CH}=\text{CH}$ -.

В найкращих сполуках  $\text{R}^3$  - гідроген чи метил, а С - групи  $-\text{CONR}^7$  або  $-\text{CH}=\text{CH}$ -, m та n=1-2, В - бензолітний гетероцикл, в якому Z-Y - два з'єднані разом подвійним зв'язком атоми карбону, Т - простий зв'язок чи карбонільна група, U - група  $\text{NR}^5$ , в якій  $\text{R}^5$  - гідроген чи метил, або  $\text{R}^5$  може бути заміщено замісником, що містить А, і де замісник, що включає С, приєднано у положенні 6 до бензолітного гетероциклу, а замісник, що включає А, приєднано до бензолітного гетероциклу у положенні 1 чи 2.

В найкращих сполуках формули I також  $\text{R}^3$  - гідроген,  $\text{R}^4$  - гідроген, флуор, хлор, метил чи метоксил, С - групи  $-\text{CONR}^7$  або  $-\text{CH}=\text{CH}$ -, m та n=1-2, В - бензолітний гетероцикл, в якому Z-Y - два з'єднані разом простим чи подвійним зв'язком атоми карбону, Т - простий зв'язок чи метиленова група, U - атом оксигену, і де замісник, що включає С, приєднано у положенні 6 до бензолітного гетероциклу, а замісник, що включає А, приєднано до бензолітного гетероциклу у положенні 2 згідно з вищевказаною нумерацією.

В найкращих сполуках загальної формули I також С - групи  $-\text{CONR}^7$  або  $-\text{CH}=\text{CH}$ -, n=0, m=3-5, а В - феніл, в якому замісники, що містять А та С, приєднано до фенілу у відповідному відносному пара-положенні.

Найкращі сполуки формули I згідно з винаходом включають:

8-[2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамід;

8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамід;

8-[2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід;

8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід;

8-(2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід;

8-[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-6-флуор-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбоксамід;

8-[4-(4-фенілбутоксифеніл)метилокси]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[4-(4-фенілбутоксифеніл)сульфоніламіно]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота];

8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран];

8-[(E)-2-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[(E)-2-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран];

8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота];

8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота;

8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-хлорфеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-метилфеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-метоксифеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-ізопропілфеніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-(т-бутил)феніл)бутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-хлорфеніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-флуорфеніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-метилфеніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-метоксифеніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

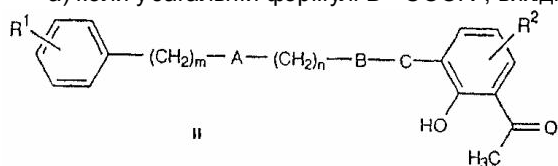
8-[(E)-2-[4-(4-ізопропілфеніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

8-[(E)-2-[4-(4-(т-бутил)феніл)пропілоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран;

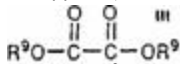
а також як естери карбонових кислот, описані у прикладах.

Згідно з винаходом сполуки загальної формули I отримують за одним з нижченаведених способів:

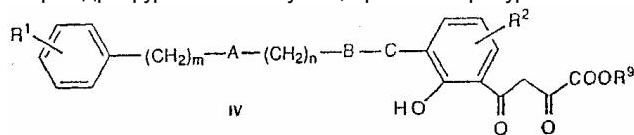
а) коли у загальній формулі D - COOR<sup>8</sup>, вихідна сполука формули II



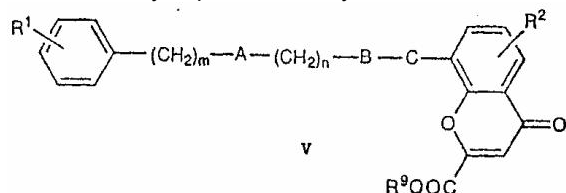
де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, B, C m та n позначено вище, реагує з промисловою сполукою III



де R<sup>9</sup> - залишок R<sup>8</sup>, за винятком гідрогена, у присутності такого алкоксиду, як метоксид чи етоксид натрію, у такому придатному розчиннику, як спирт, з якого утворена відповідна основа, етиловий етер, тетрагідрофуран або їх суміш, при температурі 50-85°С протягом 3-18 годин. Утворену сполуку IV

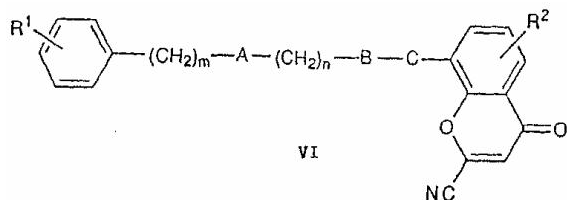


піддають обробці концентрованою чи розведеною соляною кислотою у такому придатному розчиннику, як етанол, метанол, тетрагідрофуран чи їх суміш, при температурі від 25°С до кипіння розчинника протягом 1-24 годин з утворенням сполуки V

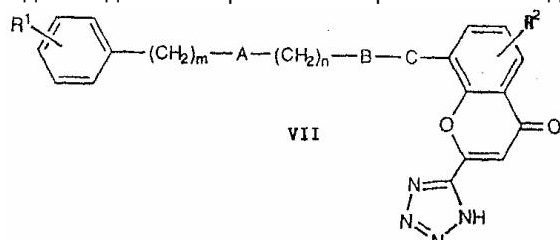


яка збігається з I, коли D - COOR<sup>8</sup>, а коли у формулі I D - COOH, її перетворюють в I видаленням групи R<sup>9</sup> лужним гідролізом обробкою такою придатною основою, як гідроксид літію, натрію чи калію у водному розчині, у такому придатному органічному розчині, як метанол, етанол, тетрагідрофуран, при температурі від 0°С до кипіння розчинника протягом 0,5-18 годин.

б) коли у загальній формулі D - 5-тетразоліл, вихідна сполука формули VI

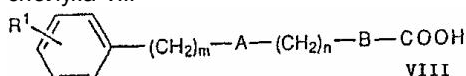


де  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B, C, m та n позначено вище, реагує з азидом натрію у присутності такої м'якої кислоти, як хлорид амонію чи піридинію, у такому придатному розчиннику, як N,N-диметилформамід, при температурі від 25°C до кипіння розчинника протягом 1-24 годин з утворенням сполуки VII

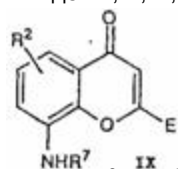


яка збігається з I, коли D - 5-тетразапіл,

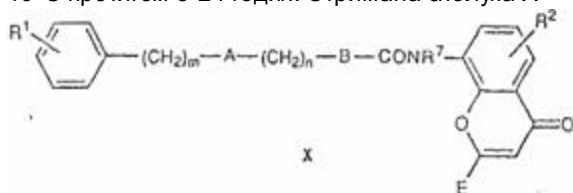
в) за альтернативним способом виготовлення сполуки загальної формули I, в якій C -  $-\text{CO}-\text{NR}^7$ , вихідна сполука VIII



де  $R^1$ , A, B, m та n позначено вище, реагує зі сполукою IX

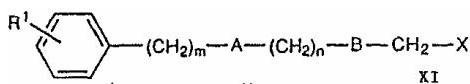


де  $R^2$  та  $R^7$  позначено вище, а E збігається з D в I, коли D -  $\text{COOR}^8$ , а коли у формулі I D -  $\text{COOH}$ , E містить придатну групу, що протектує карбоксильну, наприклад, метиловий, етиловий чи бензиловий естер. Реакцію між VIII та IX проводять, виготовивши спочатку хлорангідрид сполуки VIII при надлишку оксалілхлориду, при температурі 50-80°C протягом 0,5-1,5 годин з наступною взаємодією зі сполукою IX у присутності такої основи, як тріетиламін, 4-диметиламінопіридин або піридин, у такому придатному апротонному розчиннику, як хлороформ, метиленхлорид або N,N-диметилформамід при температурі 0-40°C протягом 3-24 годин. Отримана сполука X

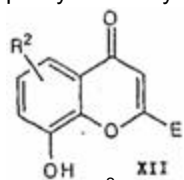


збігається з I, коли у формулі I C -  $-\text{CO}-\text{NR}^7$ , або її перетворюють в I, де C -  $-\text{CO}-\text{NR}^7$ , видаленням будь-якої  $\text{COOH}$ -протектуючої групи, що присутня в E, отже, коли E - наприклад, метиловий чи етиловий естер, її можна видалити лужним гідролізом, як вищеописано для сполуки I, в якій D -  $\text{COOH}$ , починаючи з V.

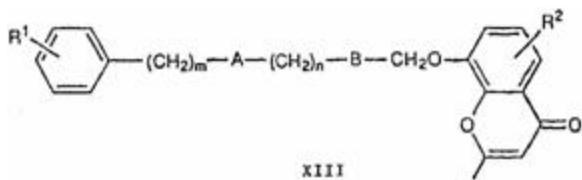
г) за способом виготовлення сполуки загальної формули I, в якій C -  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , вихідна сполука формули XI



де  $R^1$ , A, B, m та n позначено вище, а X - атом хлору чи броду або алкіл- чи арилсульфонатна група, реагує зі сполукою XII

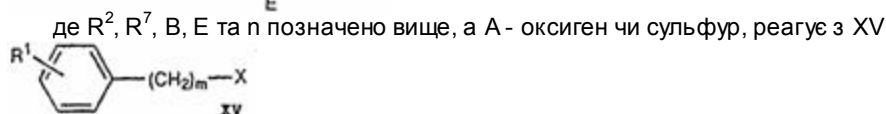
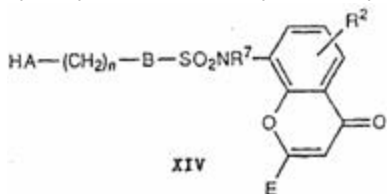


де  $R^2$  та E позначено вище, у присутності такої основи, як гідроксид, алкоксид або карбонат металу, у такому придатному розчиннику, як етанол, метанол або N,N-диметилформамід при 25-80°C протягом 5-48 годин. Отримана сполука XIII

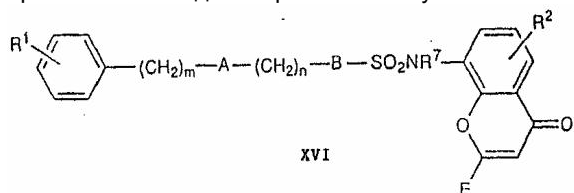


збігається з I, коли у формулі I C -  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , або її перетворюють в I, де C -  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , видаленням будь-якої COOH-протектуючої групи, що присутня в E, отже, коли E - наприклад, метиловий чи етиловий естер, її можна видалити лужним гідролізом, як вищеописано для виготовлення сполуки I, в якій D - COOH, починаючи з V.

д) за способом виготовлення сполуки загальної формули I, в якій C -  $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ , а A - оксиген чи сульфур, вихідна сполука формули XIV



де  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^7$ , B, E та n позначено вище, а A - оксиген чи сульфур, реагує з XV  
де  $\text{R}^1$ , X, та m позначено вище. Реакцію між XIV та XV проводять, виготовивши спочатку сіль реакцією XIV з такою придатною для  $\text{pK}_a$  спирту чи тіолу основою, як гідрид, гідроксид, алкоксид або карбонат металу, у такому придатному розчиннику, як тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід при 25-80°C протягом 2-18 годин. Отримана сполука XVI



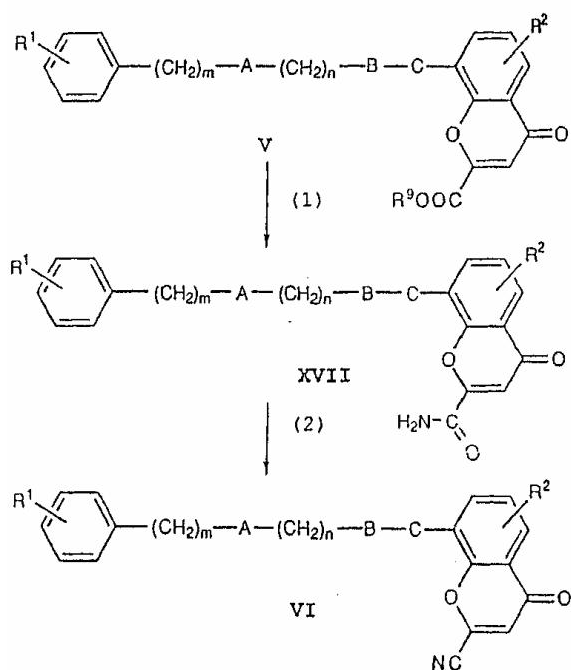
збігається з I, коли у формулі I C -  $-\text{SC}_2\text{NR}^7-$ , а A - оксиген чи сульфур, або її перетворюють в I, де C -  $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ , а A - оксиген чи сульфур, видаленням будь-якої COOH-протектуючої групи, що присутня в E, отже, коли E - наприклад, метиловий чи етиловий естер, її можна видалити лужним гідролізом, як вищеописано для виготовлення сполуки I, в якій D - COOH, починаючи з V.

е) сполуку загальної формули I, в якій C -  $-\text{CSNR}^7-$ , виготовляють зі сполуки формули I, в якій A -  $-\text{CONR}^7-$ , обробкою реагентом Лоуссона в умовах, описаних у літературі (Clausen et al., Tetrahedron, 37 3635 (1981)).

За бажанням мати конкретну сіль загальної формули I сполуку I можна обробити придатною для цього основою чи іонообмінником звичайними способами. Отже, наприклад, I можна обробити гідроксидом натрію або трис(гідроксиметил)метиламіном у такому придатному розчиннику, як суміш води з метанолом чи етанолом протягом 15хв.-2 годин між 25°C та температурою кипіння розчинника.

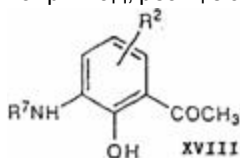
Вихідну речовину формули VI можна отримати, починаючи зі сполуки формули V, способом, описаним схемою 1.

### Схема 1



В цій послідовності сполуку VI можна отримати дегідратуванням карбоксаміду XVII, - наприклад, оксохлоридом фосфору, у такому розчиннику, як N,N-диметилформамід при 0-50°C протягом 3-24 годин (стадія 2). Карбоксамід XVII можна отримати амінолізом естеру V, наприклад, обробкою газуватим аміаком у такому придатному розчиннику, як метанол, етанол, тетрагідрофуран чи їх суміш при -30-25°C протягом 0,25-24 годин (стадія 1).

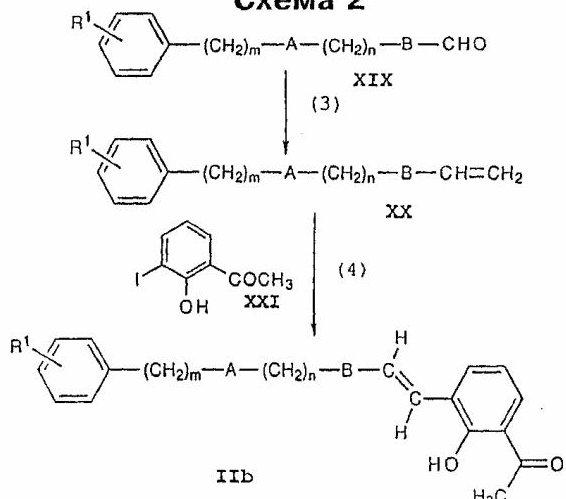
Вихідну сполуку формули IIa, тобто загальної формули II, в якій C - -CONR<sup>7</sup>-, можна отримати, наприклад, реакцією сполуки VIII зі сполукою XVIII



де R<sub>2</sub> та R<sub>7</sub> визначено вище, а далі способом, описаним для виготовлення сполуки X, виходячи з VIII та IX.

Вихідну сполуку формули IIб, тобто загальної формули II, в якій C - -CH=CH-, можна отримати, наприклад, способом, показаним схемою 2.

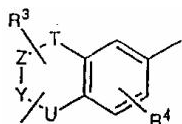
### Схема 2



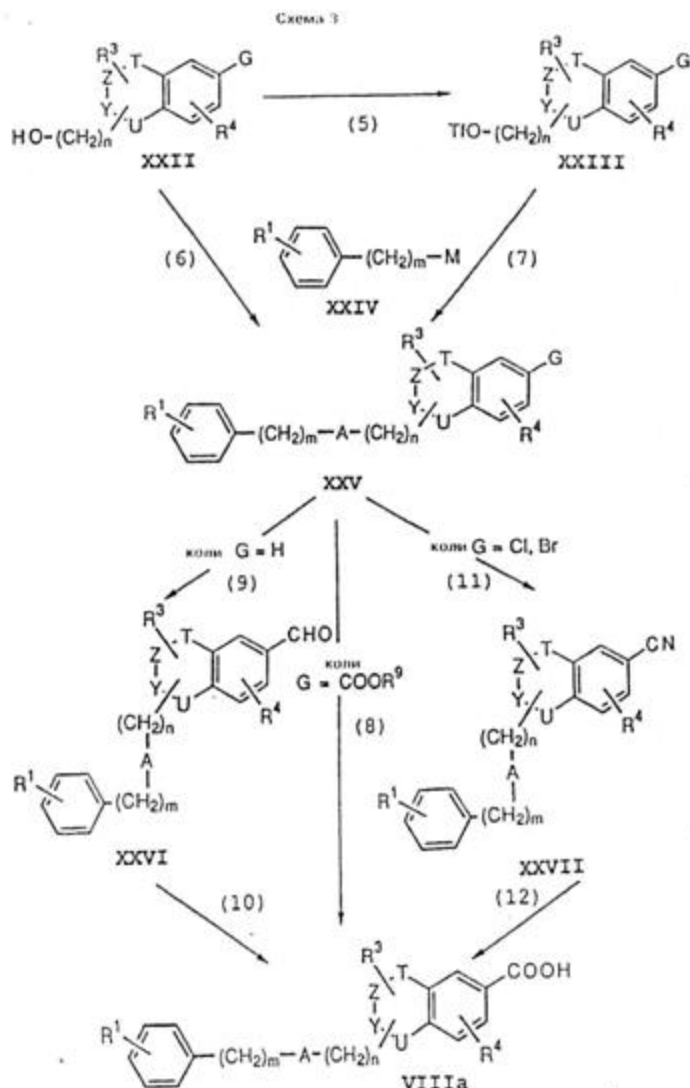
В цій послідовності вихідну сполуку XX можна отримати, наприклад, реакцією Віттіга між сполукою XIX та промисловим метилсульфонатом у присутності такої придатної основи, як бутиллітій, амід натрію або біс(триметилсиліл)амід літію у такому інертному розчиннику, як тетрагідрофуран чи етиловий етер при 0-25°C протягом 0,75-36 годин (стадія 3).

Сполуку формули IIб можна отримати реакцією сполуки XX зі сполукою XXI у загальних умовах для реакцій приєднання олефінів, які каталізуються комплексами паладію(0) (реакція Хека). Далі, реакцію між XX та XXI проводять у присутності ацетату паладію(II) та тріетиламіну у присутності такого розчинника, як ацетонітрил при його температурі кипіння протягом 10-48 годин (стадія 4).

Вихідну сполуку VIIa, тобто формули VIII, в якій B - бензозлитий гетероцикл



де  $R^3$ ,  $R^4$  Y-Z та T визначено вище, U – оксиген чи сульфур, а -COOH приєднано до бензольного кільця у пара-положенні до U, можна отримати, наприклад поминаючи зі сполуки XXII, де  $R^3$ ,  $R^4$  Y-Z, n та T визначено вище, а G - гідроген, хлор, бром, або група -COOR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> визначено вище, а потім будь-яким способом синтезу, представленим схемою 3.



В цій послідовності сполуку XXV, в якій A - оксиген, а  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Y-Z, G, T, m та n визначено вище, а U - оксиген чи сульфур, отримують, наприклад, піддаючи сполуку XXII дії такої основи, як гідроксид калію чи натрію, а потім реакцією зі сполукою XXIV, яка виробляється промислово чи її легко синтезувати, в якій  $R^1$  визначено вище, а M, коли A оксиген, - хлор чи бром, або алкіл- чи арилсульфонатна група, у такому придатному органічному розчиннику, як бензол, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід при 0-25°C протягом 3-24 годин (стадія 6).

Сполуку XXV, в якій A - сульфур, отримують, наприклад, реакцією сполуки XXIII в якій  $R^3$ ,  $R^4$ , G та n визначено вище, а TfO - трифлуорметансульфонатна група, зі сполукою XXIV, в якій M - група SH (тіол) і яка виробляється промислово чи її легко синтезувати, у присутності такої основи, як гідроксид калію чи метоксид натрію, у такому придатному розчиннику, як етанол, метанол, диметилсульфоксид або N,N-диметилформамід при 0-25°C протягом 4-24 годин (стадія 7).

Сполуку XXV, в якій A - метиленова група, отримують реакцією сполуки XXIII в якій  $R^3$ ,  $R^4$ , G та n визначено вище, зі сполукою XXIV, в якій M - група MgBr, у присутності каталітичної кількості солі купруму(I) у такому придатному розчиннику, як етиловий етер або тетрагідрофуран при температурі від 0°C до кипіння розчинника протягом 2-24 годин (стадія 7). Сполуку XXIV, в якій M - група MgBr, легко синтезувати з промислового броміду та магнію способом отримання реактиву Грин'яру.

Сполуку XXIII отримують зі сполуки XXII реакцією з трифлуорметансульфоновим ангідридом у присутності піридину чи тріетиламіну у метилхлориді при -10-25°C протягом 4-24 годин (стадія 5).

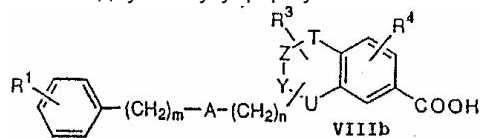
Сполуку VIIa отримують зі сполуки XXV, в якій G - COOR<sup>9</sup>, (стадія 8) лужним гідролізом, як при виготовленні I, в якому D - COOH, з V.

Сполуку VIIa можна отримати зі сполуки XXV, в якій G - гідроген, реакцією Вілсмейера-Хаака, а потім окисненням отриманого альдегіду XXVI до карбонової кислоти, наприклад, реактивом Джонса. Сполуку

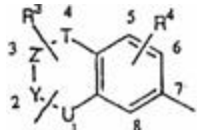
XXVI отримують зі сполуки XXV реакцією з оксихлоридом фосфору у N,N-диметилформаміді або N-метилформаміді при 25-100°C протягом 1-24 годин (стадія 9). Обробкою XXVI тріоксидом хрому у присутності сульфатної кислоти та води у такому придатному розчиннику, як ацетон при 0-25°C протягом 4-24 годин можна отримати сполуку VIIIa (стадія 10).

Сполуку VIIIa можна також отримати зі сполуки XXV, в якій G - хлор чи бром, заміщенням галогену нітрильною групою реакцією Розенмунда-Ван Брауна, а потім гідролізом нітрилу до карбонової кислоти. Сполуку XXVII отримують зі сполуки XXV, в якій G - хлор чи бром, та ціаніду купруму(I) у такому придатному висококиплячому розчиннику, як N-метилпіrolідон при 150-230°C протягом 2-18 годин (стадія 11). Сполуку XXVII, в якій A - оксиген, інакше отримують, змінюючи порядок стадій 6 та 11. Наприкінці, сполуку VIIIa можна отримати зі сполуки XXVII лужним гідролізом у присутності гідроксиду натрію чи калію у такому придатному розчиннику, як етанол, діоксан або тетрагідрофуран при температурі від 25°C до кипіння розчинника протягом 2-24 годин (стадія 12).

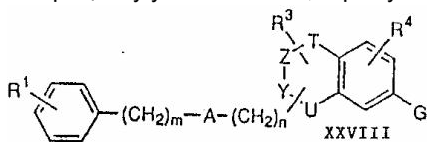
Вихідну сполуку формули VIIIb



тобто загальної формули VIII, в якій B - бензозлитий гетероцикл

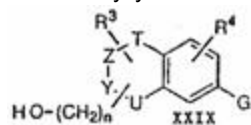


а R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y-Z та T визначено вище, U - оксиген чи сульфур, а група COOH приєднана до бензозлитого гетероциклу у положенні 7, отримують, наприклад, зі сполуки XXVIII



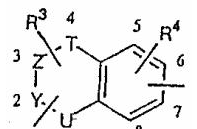
в якій G - хлор чи бром, а потім синтезом, описаним для виготовлення VIIIa, виходячи з XXV згідно зі стадіями 11 та 12.

Сполуку XXVIII можна отримати зі сполуки XXIX,

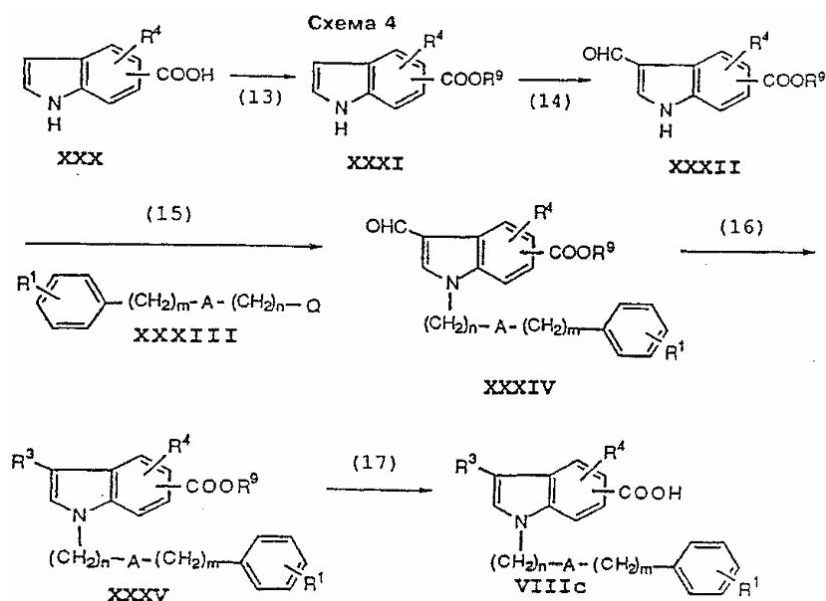


в якій R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y-Z, T та n визначено вище, U - оксиген чи сульфур, а G - хлор чи бром, одним з синтезів, описаних для виготовлення XXV, виходячи з XXII.

Вихідну сполуку формули VIIIc, тобто загальної формули VIII, в якій B - бензозлитий гетероцикл



U - атом нітрогену, заміщений групами, в яких A і T - простий зв'язок, Y-Z - -CH=CH-, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, m та n визначено вище, а R<sup>3</sup> - C<sub>1-4</sub>алкіл, який приєднано до гетероциклу у положенні 3, отримують, наприклад, послідовністю синтезів наведених схемою 4.





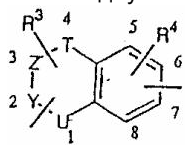
в якій сполуку XXXI можна отримати естерифікацією промислової сполуки XXX (стадія 13). Починаючи з XXXI сполуку XXXII можна отримати (стадія 14) формулюван-ням реакцією Вілсмейера-Хаака.

Сполуку XXXIV можна отримати N-алкілюванням сполуки XXXII сполукою XXXIII, яка виробляється промислово чи її легко синтезувати, в якій Q - така гарна здатна до відщеплення група, як хлор чи бром, або алкіл- чи арилсульфонатна, у присутності такої основи, як т-бутоксид калію, у такому придатному розчиннику, як N,N-диметилформамід при 25-100°C протягом 4-24 годин (стадія 15).

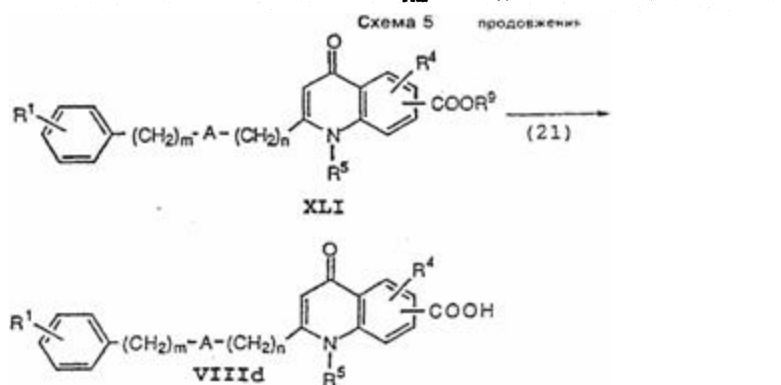
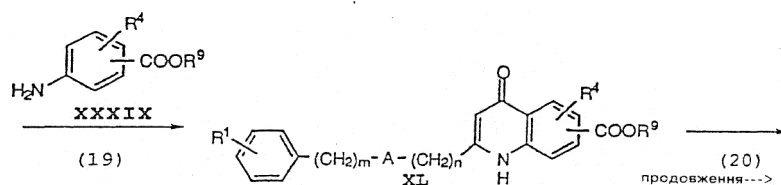
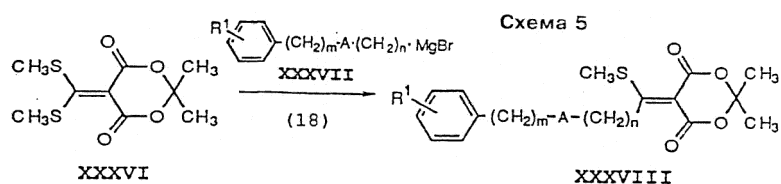
Сполуку XXXV, в якій R<sup>3</sup> - метил, отримують відновленням формільної групи сполуки XXXIV (стадія 16). Вказане перетворення можна провести, наприклад, з ціаноборогідридом натрію у присутності йодиду цинку у придатному розчиннику при 25-90°C протягом 1-18 годин. Сполуку XXXV, в якій R<sup>3</sup> - C<sub>1-4</sub>алкіл, який не є метилом, отримують реакцією Віттіга з придатною сіллю фосфонію, а потім відновленням отриманого олефіну гідрогенізацією в атмосфері водню у присутності паладійового каталізатору у придатному розчиннику (стадія 16).

Сполуку VIIIc можна отримати, починаючи з XXXV (стадія 17), лужним гідролізом, як при виготовленні сполуки I, в якій D - COOH, починаючи з V.

Вихідну сполуку формули VIIIId, тобто загальної формули VIII, в якій B - бензолітний гетероцикл

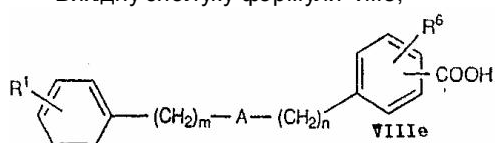


де U - група NR<sup>5</sup>, T - карбонільна група, а Y-Z - -CH=CH-, R<sup>3</sup> - гідроген, R<sup>5</sup> - C<sub>1-4</sub>алкіл, а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, m та n визначено вище, можна отримати за схемою синтезу 5.

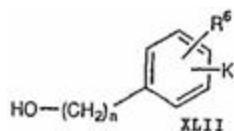


В цій послідовності реакцій сполуку XXXVI можна легко отримати реакцією промислової кислоти Мелдрума з сульфідом карбону, а потім метилуванням метиліодидом згідно зі способом, описаним у літературі. Сполуку XXXVIII можна легко отримати реакцією сполуки XXXVI з реактивом Грин'єра XXXVII, виготовленим, починаючи з відповідного броміду способом, прийнятим для виготовлення магнійорганічних сполук, згідно з описаним способом виготовлення XXV з A=CH<sub>2</sub>, починаючи з XXIII (стадія 18). Реакцією XXXVIII зі сполукою XXXIX можна виготовити 4-хінолін XL (стадія 19). Сполуку XU отримують N-алкілюванням сполуки XL у присутності такої придатної основи, як гідрид натрію чи калію у такому придатному розчиннику, як N,N-диметилформамід чи бензол при 0-100°C протягом 4-24 годин (стадія 20). Лужним гідролізом сполуки XLI вищеописаним, наприклад, при виготовленні I з D=COOH, починаючи з V, способом, можна виготовити сполуку VIIIId (стадія 21).

Вихідну сполуку формули VIIIe,



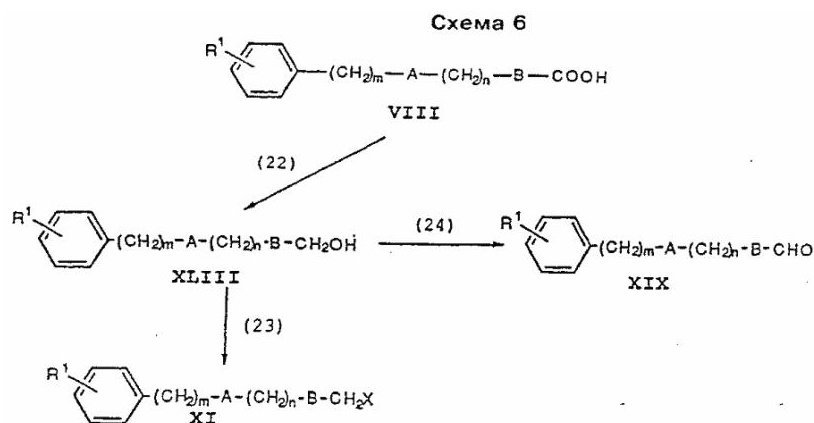
тобто загальної формули VIII, в якій B - фенол, який заміщено у будь-якому з вільних положень R<sup>6</sup>, можна отримати з промислової, або її легко синтезувати, сполуки XLII.



де  $R^6$  та  $n$  визначено вище, а  $K$  може бути  $G$  або формілом ( $K=CHO$ ), одним з використаних для виготовлення VIIIa, починаючи з XXII, способів синтезу.

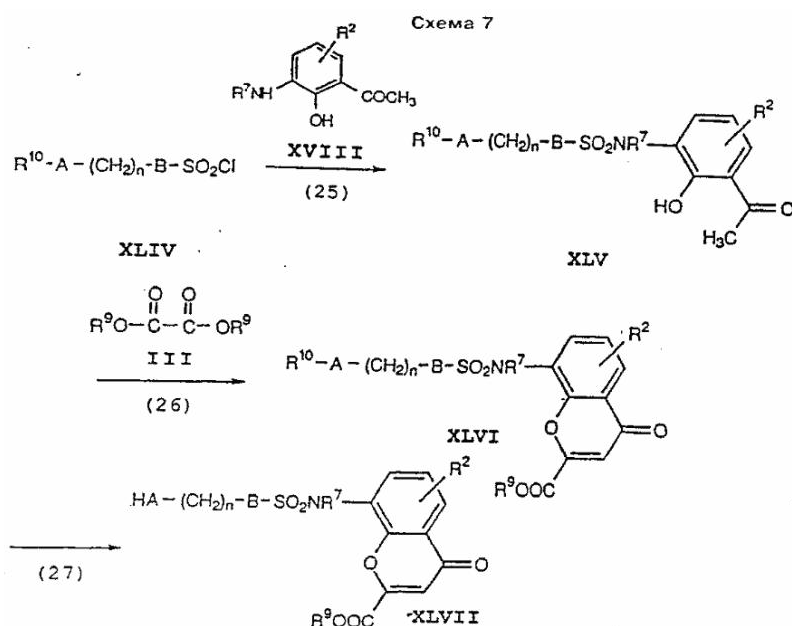
Конкретніше, коли  $n=0$ , сполуку VIIIa можна виготовити двостадійним способом. Перша стадія включає реакцію промислової, або її легко синтезувати, сполуки XLII, в якій  $n=0$ , а  $k=COOR^9$ , зі сполукою XXIV, в якій  $M=OH$ , у загальних умовах реакції Міцунобу, тобто реакцією XLII (в якій  $n=0$ ) з XXIV (в якій  $M=OH$ ) у присутності діетилазодикарбоксилату та трифенілфосфіну у такому придатному розчиннику, як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі протягом 24-72 годин. Інакше, замість реакції Міцунобу можна провести О-алкілювання реакцією Уільямсона, піддаючи сполуку XLII, в якій  $n=0$ , а  $k=COOR^9$ , дії такої основи, як гідроксид чи карбонат металу, а потім реакцією з XXIV, в якій  $M$  - хлор чи бром, або алкіл- чи арилсульфонатна група, у такому придатному розчиннику, як  $N,N$ -диметилформамід при  $0-100^\circ C$  протягом 2-24 годин. В другій стадії сполуку VIIIa отримують гідролізом отриманого у попередній стадії естеру описаним способом виготовлення I, в якій  $D=COOH$ , виходячи з V.

Вихідні сполуки XI та XIX можна отримати способом, що наведено схемою 6.



В цій послідовності реакцій сполуку XLIII можна отримати відновленням сполуки VIII, наприклад, алюмогідридом літію або бораном у такому інертному розчиннику, як етиловий етер чи тетрагідрофуран при температурі від  $25^\circ C$  до кипіння розчинника протягом 2-24 годин (стадія 22). Сполуку XI, в якій  $X$  - алкіл- чи арилсульфонатна група, виготовляють, виходячи зі сполуки XLIII, реакцією з алкіл- чи арилсульфонатхлоридом, наприклад мезил- чи тозилхлоридом, використовуючи як розчинник піридин, або у присутності тріетиламіну у такому придатному розчиннику, як хлороформ чи дихлорметан при  $-20-25^\circ C$  протягом 8-24 годин (стадія 23). Сполуку XIX можна отримати окисдуванням сполуки XLIII широко описаним у літературі способом, наприклад, реакцією з хлорхроматом піридинію чи діоксидом мангану у такому інертному розчиннику, як дихлорметан при кімнатній температурі протягом 2-24 годин (стадія 24). Інакше сполуку XIX, в якій  $A$  - кисень, можна отримати реакцією XLII, в якій  $Z=CHO$  (форміл), зі сполукою XXIV, описаним способом виготовлення VIIIa, з XXIV та XLII.

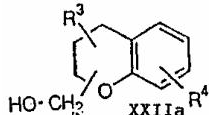
Вихідну сполуку XLVII, тобто загальної формули XIV, в якій  $E=COOR^9$ , можна виготовити способом синтезу, наведеним на схемі 7.



В цій послідовності реакцій сполука XLIV, в якій В та N позначено вище, А - кисень чи сульфур, а  $R^{10}$  - додатна гідроксил- чи або тіол-протектуюча група, наприклад, коли В - феніл,  $n=0$ , а  $R^{10}$  може бути метилом, реагує зі сполукою XVIII (стадія 26). Відщеплення протектуючої групи  $R^{10}$  з XLVI (стадія 27) дає сполуку XLVII. Коли В - феніл,  $n=0$ , а  $R^{10}$  метил, вказане перетворення здійснюють обробкою трибромідом бору у такому розчиннику, як етиловий етер чи дихлорметан протягом 4-24 годин при температурі від  $-40^{\circ}\text{C}$  до кімнатної.

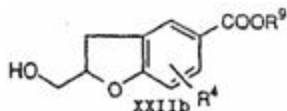
Вихідну сполуку XLIV, коли вона не є промисловою, можна виготовити з промислових сполук звичайними способами синтезу. Наприклад, хлорсульфонільну групу можна одержати заміщенням відповідної солі діазонію газуватим діоксидом сульфуру описаним у літературі способом (Comish E.J. et al., J. Pharm. Pharmac., 18 65 (1966)). Сіль діазонію можна отримати з відповідного ароматичного аміну, виготовленого, коли його не виробляють промислово, з відповідної карбонової кислоти перебудовою Куртіуса ацилазидів згідно з описаним у літературі способом (Campiani G. et al., J. Org. Chem., 58 7665 (1993)).

Вихідну сполуку XXIIa



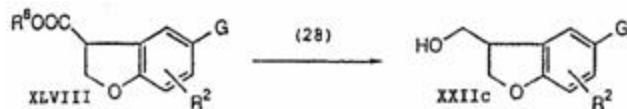
тобто загальної формули XXII, в якій Т -  $\text{CH}_2$ , Y-Z -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , U - кисень G - гідроген, а  $n=1$ , можна отримати з промислового 2-гідроксиацетофенону описаним у літературі способом. Отже, сполуку XXIIa з гідроксиметильною групою у положенні 2 дигідробензопіранового кільця можна виготовити способом, що описано, наприклад, Augstein J. et al., J. Med. Chem., 11 844 (1968) та Urban F.J. et al., J. Heterocyclic Chem., 29 431 (1991). Сполуку XXIIa з гідроксиметильною групою у положенні 3 дигідробензопіранового кільця можна виготовити способом, що описано, наприклад, Okumura K. et al., Chem. Pharm. Bull., 22 331 (1974). Сполуку XXIIa з гідроксиметильною групою у положенні 4 дигідробензопіранового кільця можна виготовити способом, що описано, наприклад, Solladie G. et al., Synthesis, 569 (1991).

Вихідну сполуку XXIIb



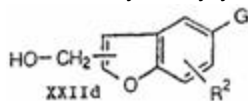
тобто загальної формули XXII, в якій Т - простий зв'язок, Y-Z -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , U - кисень, G -  $\text{COOR}^9$ , а  $n=1$ , з гідроксиметильною групою у положенні 2 дигідробензофуранового кільця можна отримати з додатного промислового естеру 4-гідроксibenзойної кислоти описаним у літературі способом (Eggler J.F. et al., патент США 4703052).

Вихідну сполуку XXIIc, тобто загальної формули XXII, в якій Т - простий зв'язок, Y-Z -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , U - кисень, G - бром чи хлор, а  $n=1$ , з гідроксиметильною групою у положенні 3 дигідробензофуранового кільця можна отримати, піддаючи сполуку XLVIII дії додатного гідриду металу, наприклад, борогідриду натрію у такому розчиннику, як метанол, етанол чи тетрагідрофуран у присутності каталітичної кількості води при температурі від  $20^{\circ}\text{C}$  до кипіння розчинника протягом 3-24 годин (стадія 28).



Сполуку XLVIII можна виготовити описаним у літературі способом (Boyle E.A. et al., J. Med. Chem., 29 894 (1986)).

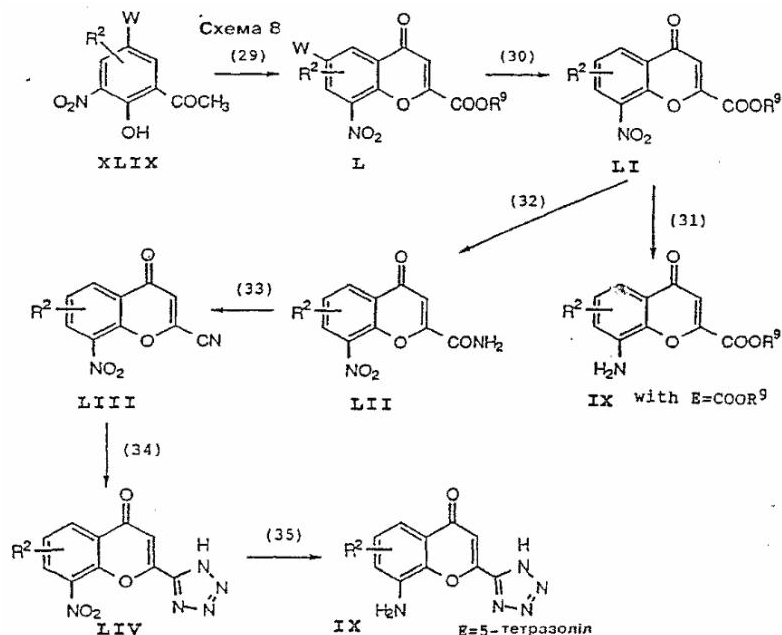
Вихідну сполуку XXIIId



тобто загальної формули XXII, в якій Т - простий зв'язок, Y-Z -  $\text{CH}=\text{CH}$ , U - кисень, G - бром чи хлор, а  $n=1$ , можна отримати описаним у літературі способом або подібним перетворенням описаних у літературі продуктів. Так, сполуку XXIIId з гідроксиметильною групою у положенні 2 бензофуранового кільця можна отримати, наприклад, способом, що описано у Dann O. et al., Liebig's Ann. Chem., 1836 (1982). Сполуку XXIIId з гідроксиметильною групою у положенні 3 бензофуранового кільця можна отримати в умовах, що описано для стадії 28, відновленням додатного естеру бензофуран-3-карбонової кислоти описаним у літературі способом (Mustafa A., Chem. Heterocycl. Compd., Weissberger-Taylor Eds., John Wiley & Sons, N.Y., 1974, vol. 29, 114-117).

Вихідну сполуку XXIX можна отримати одним з вищеописаних способів виготовлення сполуки XXII з промислових або таких, що легко синтезувати подібними способами, сполук.

Вихідну сполуку IX, в якій  $R^7$  - гідроген, можна отримати, наприклад, представленим схемою 8 способом.



Вихідну сполуку XXI можна отримати, починаючи зі сполуки XVIII, в якій R<sup>7</sup> -гідроген, реакцією спочатку з нітритом натрію у суміші концентрованої сульфатної кислоти та води при - 10-10°C протягом 20хв.-2 годин, а потім обробкою реакційної суміші йодидом калію у присутності порошку міді при 75°C протягом 2 годин.

Сполуки IX та XVIII, в яких R<sup>7</sup> - метил, можна отримати з відповідної сполуки, в якій R<sup>7</sup> - гідроген, подібними до моноалкілювання первинних амінів способами, що описано у літературі (Johnstone R.A.W. et al., J. Chem. Soc. C, 2223 (1969)).

Вихідну сполуку XII можна отримати описаним у літературі способом (Huan F.C. et al., J. Med. Chem., **34** 1704 (1991)).

Сполуки згідно з винаходом виявляють помітну антагоністичну активність по відношенню до дії лейкотрієнів та гарну біоактивність при пероральному застосуванні, а тому мають антизапальні та антиалергічні властивості, що робить їх корисними при лікуванні хвороб, до яких залучено ці медіатори. Тому вказані сполуки можна використовувати у терапії людини для попередження та лікування алергічних ринітів, бронхіальної астми, таких реакцій гіперчутливості, як алергічний кон'юнктивіт, таких різних запальних станів, як ревматоїдні артрити, остеоартрити, тендиніти, бурсити, псоріаз та споріднені запалення.

Сполуки згідно з винаходом можна також застосовувати при лікуванні таких захворювань серцево-судинної системи, як серцева ішемія, інфаркт міокарду, коронарний спазм, серцева анафілаксія, церебральна водянка та ендотоксичний шок.

Призначені для використання у терапії сполуки згідно з винаходом уводять у фармацевтичні композиції, використовуючи звичайну техніку, розкриту, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. Co., N.Y. USA. Приклади таких композицій включають капсули, таблетки, сиропи тощо, що містять 1-1000мг активного компоненту на одиничну дозу.

Нижченаведені приклади ілюструють виготовлення сполук згідно з винаходом.

Приклад 1 8-[2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота  
1А Етил[4-оксо-4Н-бензопіран-2-карбоксилат]

21,9мл 2,68М розчину етоксиду натрію в етанолі повільно додавали до розчину 1,76мл (14,7ммоль) 2-гідроксіацетофенону та 3,98мл (29,4ммоль) діетилоксалату у суміші 20мл сухого етилового етеру та 20мл абсолютного етанолу. Суміш 3 години перемішували під зворотним холодильником, розбавляли 40мл етилового етеру, додавали 25мл 1М НСІ та тричі по 40мл екстрагували етиловим етером. Об'єднану етерну фазу сушили та видаляли розчинник під зниженим тиском. Отриманій залишок розчиняли у 60мл абсолютного етанолу та додавали 0,380мл концентрованої соляної кислоти, залишали на 1 годину перемішуватися при 75°C, а потім мливам 50мл води у суміш і тричі по 50мл екстрагували її етилацетатом. Органічну фазу послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском. Отриманій сирий продукт перекристалізовували з етилового етеру, одержавши 2,660г (83%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (т, 3Н); 4,43 (к, 2Н); 7,08 (с, 1Н); 7,42 (т, 1Н); 7,59 (д, 1Н); 7,71 (т, 1Н); 8,16 (дд, 1Н).

1Б Етил[2-хроманкарбоксилат]

До розчину 2,0г (9,17ммоль) етил[4-оксо-4Н-бензопіран-2-карбоксилату] в 60мл метанолу, 25мл хлороформу та 20мл льодяної оцтової кислоти додали 10% паладію на активованому вугіллі і суміш 24 години перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню, відфільтровували каталізатор і випарювали фільтрат досуха. Залишок розчиняли в етиловому етері, послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши 1,575г (84%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (т, 3Н); 2,01-2,29 (вс, 2Н); 2,78 (м, 2Н); 4,21 (к, 2Н); 4,69 (дд, 1Н); 6,82 (т, 1Н); 6,90 (д, 1Н); 7,01 (т, 1Н); 7,09 (т, 1Н).

1В 2-хроманметанол

До розчину 1,575г (7,6 ммоль) етил[2-хроманкарбоксилату] у суміші 75мл тетрагідрофурану та 2мл води додали маленькими порціями 0,686г (18,2ммоль) борогідриду натрію і суміш 48 годин перемішували при кімнатній температурі, охолоджували до -10°C, додавали 47мл ацетону і 0,5 години перемішували при кімнатній температурі. Додавали 100мл води і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши 1,218г (97%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,87 (м, 1H); 1,94 (м, 1H); 2,18 (шс, 1H); 2,76 (м, 1H); 2,90 (м, 1H); 3,76 (дд, 1H); 3,85 (дд, 1H); 4,13 (м, 1H); 6,84 (вс, 1H); 7,07 (вс, 2H).

1Г 2-(бензилоксиметил)хроман

До суспензії 0,711г (17,8ммоль) 60% дисперсії гібриду натрію у мінеральному маслі, попередньо промитой сухим петролейним етером, у 30мл сухого N,N-диметилформаміду під інертною атмосферою додали 1,218г (7,43ммоль) 2-хроманметанолу у 15мл N,N-диметилформаміду і суміш 1 годину перемішували при кімнатній температурі, потім додавали розчин 2,12мл (17,8ммоль) бензилброміду у 20мл N,N-диметилформаміду і кілька кристалів іодиду тетрабутиламонію та 18 годин перемішували при кімнатній температурі. Додавали 10мл води і видаляли розчинник під зниженим тиском. Одержаний залишок розподіляли між 70мл води та 70мл етилового етеру, фази розділили і водну тричі по 70мл екстрагували етиловим етером. Об'єднану органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним/етиловим етером (9:1), отримавши 1,569г (83%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,85 (м, 1H); 2,04 (м, 1H); 2,74 (м, 1H); 2,87 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,71 (дд, 1H); 4,21 (м, 1H); 6,79-6,85 (вс, 2H); 7,07-7,10 (вс, 2H); 7,25-7,36 (вс, 5H).

1Д 2-(бензилоксиметил)-6-хроманкарбальдегід

До 1,14мл (9,26ммоль) N-диметилформаніліду під інертною атмосферою повільно додали 0,863мл (9,26ммоль) оксихлориду фосфору і перемішували суміш 30 хвилин при кімнатній температурі, потім, перемішуючи при 65°C, протягом 1,5 години додавали 1,569г (6,18ммоль) 2-(бензилоксиметил)хроману, розбавляли 30мл дихлорметану, додавали 20мл 15% розчину ацетату натрію, фази розділили і органічну послідовно промивали 1М розчином соляної кислоти та насиченим розчином хлориду натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (10:1), отримавши 0,921г (53%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,92 (м, 1H); 2,04 (м, 1H); 2,89 (м, 2H); 3,70 (дд, 1H); 3,76 (дд, 1H); 4,38 (м, 1H); 4,68 (с, 2H); 6,98 (д, 1H); 7,32-7,41 (вс, 5H); 7,64 (вс, 2H); 9,87 (с, 1H).

1Е 2-(бензилоксиметил)-6-хроманкарбонова кислота

До розчину 0,921г (3,27ммоль) 2-(бензилоксиметил)-6-хроманкарбальдегіду у 5мл ацетону додали при 0°C реактив Джонса, що містив 0,326г (3,27ммоль) триоксиду хрому, 0,95мл води та 0,27мл концентрованої сульфатної кислоти і перемішували суміш 18 годин при кімнатній температурі, потім додали 10мл ізопропанолу та 50мл води і тричі по 30мл екстрагували етиловим етером, органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (7:3), отримавши 0,580г (60%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,87 (м, 1H); 2,08 (м, 1H); 2,84 (м, 2H); 3,65 (дд, 1H); 3,72 (дд, 1H); 4,29 (м, 1H); 4,62 (с, 2H); 6,88 (д, 1H); 7,32-7,40 (вс, 5H); 7,82 (вс, 2H).

1Є 4-бромфенілацетат

До розчину 25г (145ммоль) 4-бромфенолу у 100мл хлороформу додали при 0°C 20,1мл тріетиламіну та 16,4мл оцтового ангідриду, перемішуючи суміш 2 години при кімнатній температурі, промивали 0,2М розчином соляної кислоти, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 100% безбарвного масла потрібного продукту.

1Ж 5-бром-2-гідроксіацетофенон

Суміш 31,3г (145ммоль) 4-бромфенілацетату та 47,3г AlCl<sub>3</sub> гріли 120°C 2 години, дали охолотитися до 50° та обережно додали суміш 70г льоду та 15мл концентрованої соляної кислоти, нагріли до 50°, отримавши гомогенний розчин. Після охолодження до кімнатної температури чотири рази по 100мл екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/хлороформом (9:1), отримавши 23,7г (76%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,56 (с, 3H); 6,78 (д, 1H); 7,43 (дд, 5H); 7,72 (д, 1H); 12,10 (с, 1H).

1З 5-бром-2-гідрокси-3-нітроацетофенон

До розчину 23,7г (110ммоль) 5-бром-2-гідроксіацетофенону у 90мл терахлориду карбону додали 17,2мл концентрованої нітратної кислоти і перемішували суміш 50 хвилин при 75°C, а потім охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, промили його холодним терахлоридом карбону і після сушки у вакуумі одержали 20,9г (73%) твердого світложовтого потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,73 (с, 3H); 8,14 (д, 1H); 8,31 (д, 1H); 12,92 (с, 1H).

1І 3-аміно-2-гідроксіацетофенон

Способом, описаним у п.Б, виходячи з 5-бром-2-гідрокси-3-нітроацетофенону, розчиненого у метанолі/хлороформі (9:1) потрібну сполуку отримали з кількісним виходом як гідробромід.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,72 (с, 3H); 7,13 (т, 1H); 7,69 (дд, 1H); 8,08 (дд, 1H).

1ІІ N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамід

Суспензію 0,700г (2,35ммоль) 2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбонової кислоти у 5,98мл оксалілхлориду нагрівали 35 хвилин при 75°C, надлишок оксалілхлориду випаровували струмом азоту і розчиняли залишок у мінімальній кількості сухого метиленхлориду. Цей розчин при 0°C під інертною атмосферою додали до розчину 0,550г (2,37ммоль) 3-аміно-2-гідроксіацетофенону, 7мл піридину та 40мл сухого метиленхлориду і суміш 18 годин перемішували при кімнатній температурі, потім розбавляли 40мл метиленхлориду, послідовно промивали 1М розчином соляної кислоти та насиченим розчином хлориду натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом при зростаючій полярності, при вмісті хлороформу 40% отримали 0,732г (72%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,92 (м, 1H); 2,14 (м, 1H); 2,70 (с, 3H); 2,93 (м, 2H); 3,70 (дд, 1H); 3,78 (дд, 1H); 4,33 (м, 1H); 4,62 (с, 2H); 7,00 (м, 2H); 7,30-7,42 (вс, 5H); 7,51 (д, 1H); 7,70 (вс, 2H); 8,09 (с, 1H); 8,80 (д, 1H); 13,01 (с, 1H).

ІК Етил{8-[2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом, описаним у п.А, виходячи з N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксаміду та діетилхлоридату отримали потрібну сполуку, яку очищали гарячою перекристалізацією з етилацетату з виходом 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (т, 3H); 1,90 (м, 1H); 2,11 (м, 1H); 2,89 (м, 2H); 3,67 (дд, 1H); 3,75 (дд, 1H); 4,32 (м, 1H); 4,49 (к, 2H); 4,65 (с, 2H); 6,95 (д, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,30-7,40 (вс, 5H); 7,47 (т, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,88 (дд, 1H); 8,74 (с, 1H); 8,93 (дд, 1H).

1Л 8-[2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

До суспензії 0,240г (0,47ммоль) етил{8-[2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату} у суміші 15мл метанолу та 15мл тетрагідрофурану 0,510мл 1М NaOH і суміш 1,5 години перемішували при кімнатній температурі, потім сушили досуха і суспендували залишок у воді з додаванням 0,2М соляної кислоти до рН 4-5. Тверду фазу відфільтровували промивали метанолом та сушили пентоксидом фосфору під вакуумом, отримавши 0,221г (97%) білої твердої потрібної сполуки, яка розкладається вище 283°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,82(м, 1H); 2,12 (м, 1H); 2,85 (м, 2H); 3,62 (дд, 1H); 3,67 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 4,57 (с, 2H); 6,85 (д, 1H); 7,01 (с, 1H); 7,20-7,30 (вс, 5H); 7,38 (т, 1H); 7,69 (м, 2H); 7,83 (дд, 1H); 8,48 (дд, 1H).

Приклад 2 N-[4-оксо-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамід

2А Етил{6-бром-8-нітро-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом, описаним у прикладі 1А, виходячи з 5-бром-2-гідрокси-3-нітроацетофенону та діетилхлоридату отримали потрібну сполуку, яку очищали перекристалізацією з суміші тетрагідрофурану з етанолом з виходом 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (т, 3H); 4,49 (к, 2H); 7,21 (с, 1H); 8,48 (д, 1H); 8,58 (д, 1H).

2Б Етил{8-нітро-4-оксо-4H-бензопіран-2-карбоксилат}

Суміш 5,0г (14,6ммоль) етил{6-бром-8-нітро-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату}, 0,541г 10% паладію на активованому вугіллі, 7,90мл мурашиної кислоти та 42мл N,N-диметилформаміду перемішували в інертній атмосфері при 145°C 5,75 години, дали охолотитися та відфільтрували каталізатор, промивши його N,N-диметилформамідом, випарили фільтрат досуха і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/хлороформом (85:15), отримавши 2,109г (55%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (т, 3H); 4,50 (к, 2H); 7,21 (с, 1H); 7,61 (т, 1H); 8,41 (дд, 1H); 8,49 (д, 1H).

2В 8-нітро-4-оксо-4H-бензопіран-2-карбоксамід

Газуватий аміак 30 хвилин пропускали у розчин 2,109г (8,02ммоль) етил{8-нітро-4-оксо-4H-бензопіран-2-карбоксилату} у 50мл абсолютного етанолу та 50мл безводного тетрагідрофурану, випарили досуха і залишок суспендували у 20мл концентрованої соляної кислоти, перемішуючи 4 години при кімнатній температурі, потім розбавляли водою, тверду фазу відфільтрували, промили кілька разів водою та сушили у вакуумі над пентоксидом фосфору, отримавши 1,515г (81%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (с, 1H); 7,75 (т, 1H); 8,01 (шс, 1H); 8,37 (шс, 1H); 8,43 (дд, 1H); 8,61 (дд, 1H).

2Г 8-нітро-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонітрил

До 40мл N,N-диметилформаміду при 0°C повільно додали 2,86мл оксихлориду фосфору і перемішували суміш 35 хвилин при кімнатній температурі, потім додали 1,515г (6,47ммоль) 8-нітро-4-оксо-4H-бензопіран-2-карбоксаміду і перемішували суміш 18 годин при кімнатній температурі, потім виливали у 100мл суміші льоду з водою і 4 рази по 40мл екстрагували етилацетатом, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/хлороформом (7:3), отримавши 1,094г (78%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (с, 1H); 7,70 (т, 1H); 8,38 (дд, 1H); 8,56 (дд, 1H).

2Д 8-нітро-4-оксо-2-(5H-1-тетразоліл)4H-1-бензопіран

Суміш 1,094г (5,06ммоль) 8-нітро-4-оксо-4H-бензопіран-2-карбонітрилу, 1,638г (25,3ммоль) азиду натрію, 1,349г (25,3ммоль) хлориду амонію та 50мл сухого N,N-диметилформаміду при 100°C перемішували 1,25 години, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали у 50мл 1М соляної кислоти, осад відфільтровували і суспендували у 12мл концентрованої соляної кислоти, перемішували 2,5 години при кімнатній температурі, розбавляли 50мл води і 4 рази по 30мл екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 0,896г (69%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 7,21 (с, 1H); 7,73 (т, 1H); 8,41 (дд, 1H); 8,55 (дд, 1H).

2Е 8-аміно-4-оксо-2-(5H-1-тетразоліл)4H-1-бензопіран

Способом, описаним у прикладі 1Б, виходячи з 0,896г (3,46ммоль) 8-нітро-4-оксо-2-(5H-1-тетразоліл)4H-1-бензопірану та 91мг 5% паладію на активованому вугіллі у суміші 20мл хлороформу, 65мл метанолу та 2мл концентрованої соляної кислоти отримали потрібну сполуку як гідрохлорид з кількісним виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (с, 1H); 7,62 (т, 1H); 7,94 (д, 1H); 8,14 (д, 1H).

2Є N-[4-оксо-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбоксамід

Способом, описаним у прикладі 1И, виходячи з 8-аміно-4-оксо-2-(5H-1-тетразоліл)4H-1-бензопірану та 2-(бензилоксиметил)хроман-6-карбонової кислоти отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 214-216°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу з виходом 57%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,82 (м, 1H); 2,12 (м, 1H); 2,85 (м, 2H); 3,62 (дд, 1H); 3,67 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 4,50 (с, 2H); 6,89 (д, 1H); 7,18 (с, 1H); 7,20-7,34 (вс, 5H); 7,44 (т, 1H); 7,72 (дд, 2H); 7,87 (дд, 1H); 8,59 (дд, 1H); 8,80 (шс, 1H).

Приклад 3 8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

### 3А 2-хроманметил(трифлуорметансульфонат)

Суміш 0,765г (4,67ммоль) 2-хроманметанолу та 1,05мл піридину у 25мл сухого метиленхлориду змішували при 0°C під інертною атмосферою з 1,10мл (6,53ммоль) трифлуорметансульфоновим ангідридом і 18 годин перемішували при 0°C, потім розбавляли 20мл метиленхлориду, додавали 25мл води і тричі по 30мл екстрагували метиленхлоридом. Поєднані органічні фази промивали 1Н НСІ, 5% NaHCO<sub>3</sub> та насиченим розчином NaCl, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (9:1) отримавши 1,381г (82%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,90 (м, 1Н); 2,05 (м, 1Н); 2,82 (м, 1Н); 2,93 (м, 1Н); 4,33 (м, 1Н); 4,64 (д, 2Н); 6,86 (м, 2Н); 7,07 (м, 2Н).

### 3Б 2-(3-фенілпропіл)хроман

До суспензії 0,304г (12,6ммоль) магнію у 5мл сухого тетрагідрофурану з кристалами йоду краплями в інертній атмосфері додавали розчин 1,72мл (12,6ммоль) 2-брометилбензолу у 12мл сухого тетрагідрофурану і витримували при кімнатній температурі 2,5 години, після чого послідовно додавали розчин 163мг (0,79ммоль) CuBr·(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S у 2мл тетрагідрофурану та розчин 1,381г (4,67ммоль) 2-хроманметил(трифлуорметансульфонату) у 5мл тетрагідрофурану перемішували 2,5 години при 0°C, потім повільно виливали у суміш 25мл метиленхлориду та 20мл насиченого розчину хлориду амонію. Фази розділяли і органічну 4 рази по 25мл екстрагували метиленхлоридом. Поєднані органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/метиленхлоридом (9:1) отримавши 0,990г (85%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-2,00 (вс, 6Н); 2,67 (т, 2Н); 2,70-2,88 (вс, 2Н); 3,98 (м, 1Н); 6,80 (м, 2Н); 7,03 (м, 2Н); 7,17-7,28 (вс, 5Н).

### 3В 2-(3-фенілпропіл)-6-хроманкарбальдегід

Способом, описаним у прикладі 1Д, виходячи з 2-(3-фенілпропіл)хроману отримали потрібну сполуку з виходом 66%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-2,00 (вс, 6Н); 2,68 (т, 2Н); 2,82 (м, 2Н); 4,08 (м, 1Н); 6,88 (д, 1Н); 7,18 (м, 3Н); 7,26 (м, 2Н); 7,60 (м, 2Н); 9,81 (с, 1Н).

### 3Г 2-(3-фенілпропіл)-6-хроманкарбонова кислота

Способом, описаним у прикладі 1Е, виходячи з 2-(3-фенілпропіл)хроманкарбальдегіду отримали потрібну сполуку з виходом 66%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-2,10 (вс, 6Н); 2,73 (т, 2Н); 2,88 (м, 2Н); 4,12 (м, 1Н); 6,87 (д, 1Н); 7,20 (м, 3Н); 7,31 (м, 2Н); 7,88 (м, 2Н).

### 3Д N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамід

Способом, описаним у прикладі 1И, виходячи з 2-(3-фенілпропіл)хроманкарбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримали потрібну сполуку з виходом 45%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,10 (вс, 6Н); 2,70 (с, 3Н); 2,73 (м, 2Н); 2,88 (м, 2Н); 4,10 (м, 1Н); 6,89 (д, 1Н); 6,99 (т, 1Н); 7,20-7,35 (вс, 5Н); 7,51 (д, 1Н); 7,68 (м, 2Н); 8,58 (шс, 1Н); 8,79 (д, 1Н); 13,01 (с, 1Н).

### 3Е Етил{8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом, описаним у прикладі 1А, виходячи з N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксаміду та діетилосалату отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи хлороформом з виходом 47%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (т, 3Н); 1,65-2,10 (вс, 6Н); 2,71 (т, 23Н); 2,89 (м, 2Н); 4,10 (м, 1Н); 4,50 (к, 2Н); 6,90 (д, 1Н); 7,17 (с, 1Н); 7,20-7,35 (вс, 5Н); 7,48 (т, 1Н); 7,79 (д, 1Н); 7,88 (дд, 1Н); 8,74 (с, 1Н); 8,93 (дд, 1Н).

### 3Є 8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом, описаним у прикладі 1Л, виходячи з етил{8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 325-326°C з виходом 80%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,10 (вс, 6Н); 2,73 (м, 2Н); 2,90 (м, 2Н); 4,10 (м, 1Н); 6,89 (д, 1Н); 7,09 (с, 1Н); 7,20-7,35 (вс, 5Н); 7,47 (т, 1Н); 7,77 (м, 2Н); 7,92 (дд, 1Н); 8,56 (дд, 1Н).

### Приклад 4 N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамід

Способом, описаним у прикладі 1И, виходячи з 8-аміно-4-оксо-2-(5Н-1-тетразоліл)-4Н-1-бензопірану та 2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбонової кислоти отримали білу тверду потрібну сполуку, яка розкладається вище 370°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу з виходом 65%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,10 (вс, 6Н); 2,71 (т, 2Н); 2,90 (м, 2Н); 4,11 (м, 1Н); 6,89 (д, 1Н); 7,15-7,35 (вс, 6Н); 7,49 (т, 1Н); 7,79 (м, 2Н); 7,95 (д, 1Н); 8,60 (д, 1Н).

Приклад 5 8-[2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

### 5А (4-бром-2-форміл)фенілоксіацетонітрил

До суміші 5г (24,8ммоль) 5-бромсаліцилового альдегіду, 3,78г (24,8ммоль) карбонату калію та 70мл N,N-диметилформаміду додали розчин 1,87г (24,8ммоль) хлорацетонітрилу у 10мл N,N-диметилформаміду, потім каталітичну кількість йодиду калію і перемішували суміш 1,5 години при 80°C, додавали 50мл води і 4 рази по 75мл екстрагували етилацетатом, поєднані органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 5,126г (98%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,93 (с, 2Н); 7,01 (д, 1Н); 7,73 (дд, 1Н); 8,00 (д, 1Н).

### 5Б 5-бром-2-бензофуранкарбонова кислота

Суміш 5,11г (21,3ммоль) (4-бром-2-форміл)фенілоксіацетонітрилу, 6,0г гідроксиду калію та 250мл абсолютного етанолу гріли 24 години під зворотним холодильником, додавали 50мл води та підкислювали 1М соляною кислотою, а потім видаляли летючі продукти під зниженим тиском і водний залишок 4 рази по 100мл екстрагували етилацетатом, поєднані органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 98% жовтого твердого потрібного продукту з т.пл. 249-252°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (м, 3Н); 7,80 (с, 1Н).

### 5В Етил(5-бром-2-бензофуранкарбоксилат)

До розчину 5,01г (20,8ммоль) 5-бром-2-бензофуранкарбонової кислоти у 150мл абсолютного етанолу додали 15мл концентрованої сульфатної кислоти і гріли 2 години під зворотним холодильником, потім видаляли летючі продукти під зниженим тиском і залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію та 4 рази по 100мл екстрагували етиловим етером, суміш сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 5,19г (93%) білого твердого потрібного продукту з т.пл. 58-60°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (т, 3H); 4,35 (к, 2H); 7,39 (м, 2H); 7,71 (д, 1H).

5Г (5-бром-2-бензофураніл)метанол

До розчину 2,20г (8,19ммоль) етил(5-бром-2-бензофуранкарбоксилату) у 75мл тетрагідрофурану додали 1,24г борогідриду натрію та кілька краплин води і гріли з перемішуванням 18 годин під зворотним холодильником, потім додавали кілька крапель концентрованої HCl і видаляли летючі продукти, а залишок розбавляли водою та 4 рази по 75мл екстрагували етиловим етером, суміш сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (60:40), отримавши 1,19г (64%) білого твердого потрібного продукту з т.пл. 101-103°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,10 (шс, 1H); 4,76 (с, 2H); 6,60 (с, 1H); 7,33 (м, 2H); 7,66 (с, 1H).

5Д 2-(гідроксиметил)бензофуран-5-карбонітрил

Розчин 1,19г (5,24ммоль) (5-бром-2-бензофураніл)метанола, 0,470г (5,25ммоль) ціаніду купруму(I) та 15мл N-метипіролідінону гріли з перемішуванням 3,5 години при 200°C, потім виливали у розчин 6г етилендіаміну та 80мл води і 3 рази по 75мл екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом зі зростаючою полярністю, отримавши 0,671г (74%) жовтого твердого продукту з т.пл. 113-114°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,82 (с, 2H); 6,74 (с, 1H); 7,54 (м, 2H); 7,87 (с, 1H).

5Е 2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбонітрил

0,990г (5,04ммоль) 20% дисперсії гідриду калію у мінеральному маслі, попередньо промитой декантуванням сухим гексаном, а потім ресуспендованої у 25мл сухого бензолу, під інертною атмосферою при 0°C додали до розчину 0,671г (3,89ммоль) 2-(гідроксиметил)бензофуран-5-карбонітрилу у 10мл бензолу і суміш 15 хвилин перемішували при кімнатній температурі, потім додавали 0,825мл бензилброміду каталітичну кількість йодиду тетрабутиламонію та 4 години перемішували при кімнатній температурі. Додавали 50мл води і 4 рази по 50мл екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом зі зростаючою полярністю, отримавши 1,087г (82%) продукту як жовтувату олію.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,54 (с, 2H); 4,55 (с, 2H); 6,66 (с, 1H); 7,28 (м, 5H); 7,45 (с, 2H); 7,79 (с, 1H).

5С 2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбонова кислота

До розчину 1,087г (4,13ммоль) 2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбонітрилу у 150мл етанолу додали 55мл 35% NaOH і гріли 3 години під зворотним холодильником, підкислювали 1М HCl, потім видаляли летючі продукти і залишок 4 рази по 100мл екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 1,165г (кількісний вихід) білого твердого потрібного продукту з т.пл. 129-132°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,67 (с, 2H); 6,81 (с, 1H); 7,40 (м, 5H); 7,56 (д, 1H); 8,12 (д, 1H); 8,41 (с, 1H).

5Ж N-(3-ацетил-2-гідроксифент)-2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримали жовтувату тверду сполуку з т.пл. 92-94°C, яку потім очищали хроматографічно на колонці з силікагелем з виходом 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,58 (с, 3H); 4,60 (с, 4H); 6,74 (д, 1H); 6,91 (т, 1H); 7,34 (м, 5H); 7,41 (д, 1H); 7,51 (д, 1H); 7,82 (д, 1H); 8,10 (д, 1H); 8,63 (с, 1H); 8,73 (д, 1H).

53 8-[2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1А, виходячи з N-(3-ацетил-2-гідроксифент)-2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксаміду та діетиллоксалату виготовили етил{8-[2-(бензилоксиметил)бензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}, який далі гідролізували способом з прикладу 1Л, отримавши білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 215-218°C, з виходом 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 4,61 (с, 2H); 4,72 (с, 2H); 6,97 (с, 1H); 7,11 (с, 1H); 7,38 (м, 5H); 7,57 (т, 1H); 7,76 (д, 1H); 7,93 (д, 1H); 8,02 (д, 1H); 8,09 (д, 1H); 8,38 (с, 1H).

Приклад 6 8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

6А Етил(4-алілоксибензоат)

До суміші 10г (60,2ммоль) етил(4-гідроксибензоату) та 8,32г (60,2ммоль) карбонату калію у 20мл ацетону додали 7,22мл (66,2ммоль) алілброміду і гріли 18 годин під зворотним холодильником, відфільтровували карбонат калію і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 12,3г (99%) сирого продукту, що містив тільки потрібну сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (т, 3H); 4,32 (к, 2H); 4,54 (д, 2H); 5,28 (дд, 1H); 5,40 (дд, 1H); 6,03 (м, 1H); 6,90 (д, 2H); 7,98 (д, 2H).

6Б Етил[4-аліл-4-гідроксибензоат]

Суміш 10г (48,5ммоль) етил(4-алілоксибензоату) та 20мл N,N-диметиланіліну гріли 48 годин з перемішуванням при 200°C, розбавляли 150мл етилацетату та промивали 1М HCl. Після сушки та видалення розчинника, отримавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (95:5), отримавши 6,85г (69%) продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (т, 3H); 3,45 (д, 2H); 4,35 (к, 2H); 5,14 (д, 2H); 6,02 (м, 1H); 6,89 (д, 1H); 7,81 (дд, 1H); 7,83 (с, 1H).

6В Етил(2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилат)

До розчину 6,74г (32,7ммоль) етил(4-аліл-4-гідроксибензоату) у 105мл хлороформу додавали 11,40г



(66,1ммоль) м-хлорбензойної кислоти і гріли 4 години під зворотним холодильником з перемішуванням. Після видалення розчинника, отриманий сирий продукт розчиняли в етилацетаті та промивали 1М NaOH. Після сушки та видалення розчинника сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (90:10), отримавши 5,95г (82%) продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (т, 3H); 3,02 (дд, 1H); 3,20 (дд, 1H); 3,74 (дд, 1H); 3,84 (дд, 1H); 4,29 (к, 2H); 4,95 (м, 1H); 6,69 (д, 1H); 7,78 (с, 1H); 7,79 (д, 1H).

6Г Етил (2-бензил оксиметил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат)

Способом з прикладу 1Г, виходячи з етил[2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату] та бензилброміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографічно на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (95:5), з виходом 65%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (т, 3H); 2,93 (дд, 1H); 3,13 (дд, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,59 (дд, 1H); 4,27 (к, 2H); 4,51 (дд, 1H); 4,94 (м, 1H); 6,75 (д, 1H); 7,19-7,27 (вс, 5H); 7,78 (с, 1H); 7,85 (дд, 1H).

6Д 2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-2-карбонова кислота

До розчину 1,62г (5,47ммоль) етил(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату) у 70мл метанолу додали 54,7мл 1М розчину гідроксиду літію і гріли 3 години під зворотним холодильником з перемішуванням. Після нейтралізації 1М HCl і випаровування метанолу під зниженим тиском, отриманий сирий продукт суспендували у 20мл води та 4 рази по 25мл екстрагували етилацетатом. Після сушки органічної фази та видалення розчинника 1,436г потрібного продукту очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 82%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,02 (дд, 1H); 3,26 (дд, 1H); 3,65 (дд, 1H); 3,68 (дд, 1H); 4,69(дд, 1H); 5,05 (м, 1H); 6,82 (д, 1H); 7,22-7,33 (вс, 5H); 7,90 (с, 1H); 7,94 (д, 1H).

6Е N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-(бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримані жовтувату тверду сполуку з т.пл. 103-105°C, яку очищали хроматографічно на колонці з силікагелем з виходом 74%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,64 (с, 3H); 3,06 (дд, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,66 (дд, 1H); 3,70 (дд, 1H); 4,61 (дд, 1H); 5,06 (м, 1H); 6,86 (д, 1H); 6,85 (т, 1H); 7,26-7,34 (вс, 5H); 7,46 (д, 1H); 7,72 (д, 1H); 7,74 (с, 1H); 8,58 (с, 1H); 8,74 (д, 1H); 12,96 (с, 1H).

6С Етил[8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат]

Способом з прикладу 1А, виходячи з N-(3-ацетил-2-гідроксифент)-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду та діетилоксалату отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 166-168°C, яку очищали перекристалізацією з етанолу, вихід 73%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (т, 3H); 3,12 (дд, 1H); 3,36 (дд, 1H); 3,70 (дд, 1H); 3,73 (дд, 1H); 4,50 (к, 2H); 4,63 (дд, 2H); 5,11 (м, 1H); 6,91 (д, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,30-7,38 (вс, 5H); 7,47 (т, 1H); 7,79 (д, 1H); 7,87 (с, 1H); 7,88 (д, 1H); 8,73 (с, 1H); 8,92 (д, 1H).

6Ж 8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил[8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату] отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 184-188°C, вихід 60%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 3,12 (дд, 1H); 3,36 (дд, 1H); 3,70 (дд, 1H); 3,73 (дд, 1H); 4,63 (с, 2H); 5,11 (м, 1H); 6,91 (д, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,30-7,38 (вс, 5H); 7,49 (т, 1H); 7,82 (д, 1H); 7,85 (с, 1H); 7,90 (дд, 1H); 8,73 (дд, 1H).

Приклад 7 N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

7А N-[4-оксо-2-карбамоіл-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Газуватий аміак 30 хвилин пропускали у розчин 0,528г (1,06ммоль) етил[8-(2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату] у 25мл метанолу та 25мл безводного тетрагідрофурану, випарили досуха і залишок розчинили у 15мл суміші (1:1) метанолу та тетрагідрофурану і додали 0,5мл концентрованої соляної кислоти, нагрівали 1,5 години, під зворотним холодильником, розчинник випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт суспендували у воді, тверду фазу відфільтрували, промили кілька разів водою та сушили у вакуумі над пентаоксидом фосфору, отримавши 0,527г (кількісний вихід) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 3,08 (дд, 1H); 3,36 (дд, 1H); 3,70 (м, 2H); 4,57 (с, 2H); 5,12 (м, 1H); 6,84 (с, 1H); 6,92 (д, 1H); 7,28-7,38 (вс, 5H); 7,53 (т, 1H); 7,83-7,89 (вс, 4H); 8,24 (шс, 1H); 8,32 (д, 1H); 8,65 (шс, 1H).

7Б N-[4-оксо-2-ціано-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 2Г, виходячи з N-[4-оксо-2-карбамоіл-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом зі зростаючою полярністю, вихід 82%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,12 (дд, 1H); 3,35 (дд, 1H); 3,71 (м, 2H); 4,64 (дд, 2H); 5,10 (м, 1H); 6,85 (с, 1H); 6,92 (д, 1H); 7,28-7,35 (вс, 5H); 7,50 (т, 1H); 7,73 (д, 1H); 7,77 (с, 1H); 7,88 (дд, 1H); 8,30 (с, 1H); 8,83 (д, 1H).

7В N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Суміш 0,300г (0,66ммоль) N-[4-оксо-2-ціано-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-бензилоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду, 0,129г (1,99ммоль) азиду натрію, 0,107г (1,99ммоль) хлориду амонію та 10мл сухого N,N-диметилформаміду перемішували при 100°C 1,25 години, охолоджували і виливали у 10мл 1Н соляної кислоти, осад відфільтровували, отримавши 0,111г білої твердої потрібної сполуки з т.пл. 200-202°C, яку очищали перекристалізацією з суміші метанолу з метилеихлоридом, вихід 68%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,09 (дд, 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,70 (м, 2H); 3,73 (дд, 1H); 4,58 (с, 2H); 5,13 (м, 1H);

6,94 (д, 1H); 7,14 (с, 1H); 7,28-7,35 (вс, 5H); 7,57 (т, 1H); 7,87-7,95 (м, 3H); 8,73(дд, 1H); 10,00 (с, 1H).

Приклад 8 8-[2-(3-фенілпропіл)хроман-6-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

8А Етил12-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат

Способом з прикладу 3А, виходячи з етил(2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату) та бензилброміду отримали потрібну сполуку, вихід 88%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (т, 3H); 3,07 (дд, 1H); 3,44 (дд, 1H); 4,34 (к, 2H); 4,60 (дд, 1H); 4,67 (дд, 1H); 5,17 (м, 1H); 6,84 (д, 1H); 7,90 (с, 1H); 7,91 (дд, 1H).

8Б Етил[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат]

Способом з прикладу 3Б, виходячи з 2-брометилбензолу та етил(2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату) отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (95:5), вихід 88%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (т, 3H); 1,60-1,83 (м, 4H); 2,60 (т, 2H); 2,73 (дд, 1H); 3,15 (дд, 1H); 4,29 (к, 2H); 4,74 (м, 1H); 6,70 (д, 1H); 7,10-7,29 (вс, 5H); 7,80 (с, 1H); 7,82 (д, 1H).

8В 2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 6Д, виходячи з етил[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату] отримали потрібну сполуку, вихід 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,60-1,85 (м, 4H); 2,62 (т, 2H); 2,76 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 4,78 (м, 1H); 6,65 (д, 1H); 7,10-7,29 (вс, 5H); 7,81 (с, 1H).

8Г N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-2-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримали потрібну сполуку, вихід 60%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,60-1,85 (м, 4H); 2,55 (с, 3H); 2,63 (т, 2H); 2,80 (дд, 1H); 3,22 (дд, 1H); 4,79 (м, 1H); 6,71 (д, 1H); 6,86 (т, 1H); 7,11-7,25 (вс, 5H); 7,38 (д, 1H); 7,62 (д, 1H); 7,64 (с, 1H); 8,36 (с, 1H); 8,66 (д, 1H).

8Д Етил{8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали перекристалізацією з гарячого етанолу, вихід 67%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (т, 3H); 1,60-1,83 (м, 4H); 2,60 (т, 2H); 2,73 (дд, 1H); 3,15 (дд, 1H); 4,29 (к, 2H); 4,74 (м, 1H); 6,70 (д, 1H); 7,10-7,29 (вс, 5H); 7,80 (с, 1H); 7,82 (д, 1H).

8Е 8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 184-185°C, яку очищали виварюванням у метанолі, вихід 68%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,60-1,85 (м, 4H); 2,68 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,38 (дд, 1H); 4,95 (м, 1H); 6,88 (д, 1H); 6,94 (с, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,54 (т, 1H); 7,83 (дд, 1H); 7,88 (м, 2H); 8,07 (дд, 1H); 10,01 (с, 1H).

Приклад 9 N-[4-оксо-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

9А N-[4-оксо-2-карбамоіл-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 7А, виходячи з етил{8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату} та бензилброміду отримали потрібну сполуку, вихід кількісний.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,65-1,85 (м, 4H); 2,68 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,38 (дд, 1H); 4,95 (м, 1H); 6,85 (с, 1H); 6,88 (д, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,55 (т, 1H); 7,82-7,95 (м, 3H); 8,24 (шс, 1H); 8,30 (д, 1H); 8,75 (шс, 1H).

9Б N-[4-оксо-2-ціано-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 2Г, виходячи з N-[4-оксо-2-карбамоіл-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним/етиловим етером зі зростаючою полярністю, вихід 55%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,95 (м, 4H); 2,71 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,38 (дд, 1H); 4,95 (м, 1H); 6,85 (с, 1H); 6,88 (д, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,55 (т, 1H); 7,82-7,95 (м, 3H); 8,24 (шс, 1H); 8,30 (д, 1H); 8,75 (шс, 1H).

9В N-[4-оксо-2-(1H-5-тетразоліл)-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 7В, виходячи з N-[4-оксо-2-ціано-4H-1-бензопіран-8-іл]-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали жовтувату тверду потрібну сполуку з т.пл. 234-235°C, яку очищали перекристалізацією з суміші метанолу та метиленхлориду, вихід 61%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,65-1,85 (м, 4H); 2,66 (т, 2H); 2,92 (дд, 1H); 3,39 (дд, 1H); 4,96 (м, 1H); 6,90 (д, 1H); 7,14 (с, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,564 (т, 1H); 7,87 (дд, 1H); 7,90 (д, 1H); 7,92 (с, 1H); 8,24 (дд, 1H); 9,98 (с, 1H).

Приклад 10 8-(2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо)-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

10А Етил[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат]

До розчину 0,992мл (8,47ммоль) бензилмеркаптану у 10мл абсолютного етанолу додали в інертній атмосфері розчин 0,712г (12,72ммоль) гідроксиду калію у 10мл абсолютного етанолу і суміш 15 хвилин перемішували при кімнатній температурі, додавали розчин 3,00г (8,47ммоль) етил[2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату] у 15мл абсолютного етанолу і 24 години перемішували при кімнатній температурі, потім летючі продукти випарювали під зниженим тиском, залишок розподіляли між 50мл етилацетату і водну фазу тричі по 40мл екстрагували етилацетатом. Органічні фази поєднували, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши 2,810г (кількісний вихід) потрібного продукту як темне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (т, 3H); 2,68 (дд, 1H); 2,77 (дд, 1H); 2,98 (дд, 1H); 3,25 (дд, 1H); 3,78 (с,

2Н); 4,31 (к, 2Н); 4,92 (м, 1Н); 6,76 (д, 1Н); 7,19-7,27 (вс, 5Н); 7,82 (с, 1Н); 7,86 (дд, 1Н).

10Б Етил[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат]

До розчину 2,70г (8,53ммоль) етил[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату] у 100мл етанолу додали 42,6мл 1М розчину гідроксиду калію і 3 години гріли під зворотним холодильником, потім етанол випарювали під зниженим тиском, залишок суспендували у 30мл води 4 рази по 30мл екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши 2,172г (85%) коричневого твердого потрібного продукту з т.пл. 125-127°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70 (дд, 1Н); 2,81 (дд, 1Н); 3,02 (дд, 1Н); 3,32 (дд, 1Н); 3,79 (с, 2Н); 4,98 (м, 1Н); 6,80 (д, 1Н); 7,20-7,27 (вс, 5Н); 7,89 (с, 1Н); 7,97 (д, 1Н).

10В N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-2-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксиацетофенону отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 119-121°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (9:1), вихід 86%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,61 (с, 3Н); 2,68 (дд, 1Н); 2,80 (дд, 1Н); 3,06 (дд, 1Н); 3,34 (дд, 1Н); 3,79 (с, 3Н); 4,98 (м, 1Н); 6,80 (д, 1Н); 7,20-7,27 (вс, 5Н); 7,46 (д, 1Н); 7,72 (д, 1Н); 7,73 (с, 1Н); 8,53 (с, 1Н); 8,74 (д, 1Н).

10Г Етил{8-[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали світложовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 175-177°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи хлороформом, вихід 81%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (т, 3Н); 2,72 (дд, 1Н); 2,34 (дд, 1Н); 3,09 (дд, 1Н); 3,38 (дд, 1Н); 3,80 (с, 3Н); 4,49 (к, 2Н); 4,99 (м, 1Н); 6,85 (д, 1Н); 7,12 (с, 1Н); 7,21-7,35 (вс, 5Н); 7,43 (т, 1Н); 7,76 (д, 1Н); 7,80 (с, 1Н); 7,85 (д, 1Н); 8,70 (с, 1Н); 8,89 (д, 1Н).

10Д 8-[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[2-бензилтіометил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 122-125°C, вихід 81%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 2,80 (д, 2Н); 3,05 (дд, 1Н); 3,20 (дд, 1Н); 3,85 (с, 3Н); 5,08 (м, 1Н); 6,91 (с, 1Н); 6,92 (д, 1Н); 7,2 (м, 1Н); 7,34 (д, 4Н); 7,54 (т, 1Н); 7,86 (д, 1Н); 7,88 (д, 1Н); 7,90 (с, 1Н); 8,08 (дд, 1Н); 10,04 (с, 1Н).

Приклад 11 8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

11А Етил[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилат]

Способом з прикладу 1Г, виходячи з етил[2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату] та 4'-флуорбензилброміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/етилацетатом (95:5), вихід 68%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (т, 3Н); 2,99 (дд, 1Н); 3,23 (дд, 1Н); 3,62 (дд, 1Н); 3,68 (дд, 1Н); 4,30 (к, 2Н); 4,52 (дд, 2Н); 5,03 (м, 1Н); 6,79 (д, 1Н); 7,00 (т, 2Н); 7,26 (дд, 2Н); 7,83 (с, 1Н); 7,87 (дд, 1Н).

11Б 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 6Д, виходячи з етил[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату] отримали потрібну сполуку, яку очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 94%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,01 (дд, 1Н); 3,27 (дд, 1Н); 3,65 (м, 2Н); 4,58 (дд, 2Н); 5,05 (м, 1Н); 6,81 (д, 1Н); 7,00 (т, 2Н); 7,27 (дд, 2Н); 7,86 (с, 1Н); 7,92 (дд, 1Н); 12,20 (шир.сигн., 1Н).

11В N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/хлороформом (1:1), вихід 81%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,60 (с, 3Н); 3,05 (дд, 1Н); 3,30 (дд, 1Н); 3,65 (м, 2Н); 4,58 (дд, 1Н); 5,10 (м, 1Н); 6,88 (д, 1Н); 7,01 (т, 2Н); 7,27 (м, 2Н); 7,43 (д, 1Н); 7,71 (д, 1Н); 7,73 (с, 1Н); 8,51 (с, 1Н); 8,71 (д, 1Н); 12,96 (с, 1Н).

11Г Етил{8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу і А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали світложовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 175-177°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи н-гексаном/хлороформом (1:2), вихід 53%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (т, 3Н); 3,10 (дд, 1Н); 3,35 (дд, 1Н); 3,70 (м, 2Н); 4,49 (к, 2Н); 4,58 (дд, 1Н); 5,10 (м, 1Н); 6,88 (д, 1Н); 7,01 (т, 2Н); 7,13 (с, 1Н); 7,30 (м, 2Н); 7,44 (т, 1Н); 7,77 (дд, 1Н); 7,83 (с, 1Н); 7,87 (д, 1Н); 8,71 (с, 1Н); 8,90 (д, 1Н).

11Д 8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 195-197°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 3,10 (дд, 1Н); 3,37 (дд, 1Н); 3,68 (д, 2Н); 4,56 (с, 2Н); 5,12 (м, 1Н); 6,95 (с, 1Н); 7,17 (т, 2Н); 7,38 (т, 2Н); 7,54 (т, 1Н); 7,88 (вс, 3Н); 8,08 (дд, 1Н); 10,03 (с, 1Н).

Приклад 12 N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

12А N-[4-оксо-2-карбамот-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

До розчину 1,219г (2,36ммоль) етил{8-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} у 100мл сухого тетрагідрофурану при -20°C додали 12мл приблизно 4М насиченого розчину аміаку у метанолі, перемішували при 0°C 4 години і видалили розчинник, отримавши 1,158г (кількісний вихід) потрібної сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО) δ 3,09 (дд, 1H); 3,35 (дд, 1H); ; 3,67 (с, 2H); 4,56 (с, 2H); 5,11 (м, 1H); 6,92 (д, 1H); 7,18 (т, 2H); 7,38 (т, 2H); 7,53 (т, 1H); 7,84 (вс, 3H); 8,25 (шс, 1H); 8,38 (д, 1H); 8,60 (шс, 1H); 10,25 (с, 1H).

12Б N-[4-оксо-2-ціано-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 2Г, реакцією N-[4-оксо-2-карбамоіл-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду з оксихлоридом фосфору у N,N-диметилформаміді при 0°C отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом(1:1), вихід 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,10 (дд, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,70 (м, 2H); 4,59 (дд, 2H); 5,10 (м, 1H); 6,82 (с, 1H); 6,89 (д, 1H); 7,02 (т, 2H); 7,38 (м, 2H); 7,48 (т, 1H); 7,72 (дд, 1H); 7,78 (с, 1H); 7,88 (д, 1H); 8,35 (с, 1H); 8,79 (д, 1H).

12В N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл) 4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 7В, виходячи з N-[4-оксо-2-ціан-4Н-1-бензопіран-8-іл]-2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 229-232°C, яку очищали виварюванням з етиловим етером, вихід 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО) δ 3,12 (дд, 1H); 3,40 (дд, 1H); 3,72 (д, 2H); 4,60 (дд, 2H); 5,12 (м, 1H); 6,93 (д, 1H); 7,05 (т, 2H); 7,25 (с, 1H); 7,33 (м, 2H); 7,52 (т, 1H); 7,89 (д, 1H); 7,92 (с, 1H); 7,96 (дд, 1H); 8,73 (д, 1H); 10,05 (с, 1H).

Приклад 13 8-[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

13А Метил(3-хлор-4-гідроксибензоат)

Способом з прикладу 5В, виходячи з 3-хлор-4-гідроксибензойної кислоти отримали потрібну сполуку, вихід 87%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (т, 3H); 4,37 (к, 2H); 7,04 (д, 1H); 7,89 (дд, 2H); 8,06 (д, 1H).

13Б Етил(4-алілокси-3-хлорбензоат)

Способом з прикладу 6А, виходячи з етил(3-хлор-4-гідроксибензоату) отримали потрібну сполуку, вихід 91%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (т, 3H); 4,37 (к, 2H); 4,69 (д, 2H); 5,35 (дд, 1H); 5,49 (дд, 1H); 6,07 (м, 1H); 6,94 (д, 2H); 7,91 (дд, 2H); 8,07 (д, 1H).

13В Етил(3-аліл-5-хлор-4-гідроксибензоат)

Способом з прикладу 6Б, виходячи з етил(4-алілокси-3-хлорбензоату) отримали потрібну сполуку, яку очищали перегонкою під зниженим тиском (0,2торр), вихід кількісний.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (т, 3H); 3,45 (д, 2H); 4,35 (к, 2H); 5,09 (д, 1H); 5,14 (д, 1H); 6,01 (м, 1H); 7,76 (д, 1H); 7,92 (д, 1H).

13Г Етил(7-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилат)

Способом з прикладу 6В, виходячи з етил(3-аліл-5-хлор-4-гідроксибензоату) отримали потрібну сполуку, вихід 80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (т, 3H); 3,19 (дд, 2H); 3,33 (дд, 2H); 3,78 (дд, 2H); 3,97 (дд, 2H); 4,33 (к, 2H); 5,09 (м, 1H); 7,74 (д, 1H); 7,85 (д, 1H).

13Д Етил(7-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилат)

Способом з прикладу 3А, виходячи з етил(7-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату) отримали потрібну сполуку, вихід кількісний.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (т, 3H); 3,20 (дд, 2H); 3,53 (дд, 2H); 4,33 (к, 2H); 4,67 (дд, 1H); 4,77 (дд, 1H); 5,28 (м, 1H); 7,76 (д, 1H); 7,88 (д, 1H).

13Е Етил[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилат]

Способом з прикладу 3Б, виходячи з етил(7-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату) отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етилацетатом (95:5), вихід 58%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (т, 3H); 1,70-1,92 (м, 4H); 2,68 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,34 (дд, 2H); 4,32 (к, 2H); 4,95 (м, 1H); 7,15-7,30 (вс, 5H); 7,71 (д, 1H); 7,86 (д, 1H).

13Є 2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонова кислота

Способом з прикладу 3Б, виходячи з етил[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксилату] отримали потрібну сполуку, вихід 92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,92 (м, 4H); 2,70 (т, 2H); 2,95 (дд, 1H); 3,40 (дд, 2H); 4,99 (м, 1H); 7,15-7,30 (вс, 5H); 7,73 (д, 1H); 7,83 (д, 1H).

13Ж N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (1:1), вихід 84%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-1,88 (м, 4H); 2,50 (с, 3H); 2,63 (т, 2H); 2,82 (дд, 1H); 3,24 (дд, 2H); 4,84 (м, 1H); 6,79 (т, 1H); 7,11-7,25 (вс, 5H); 7,29 (д, 1H); 7,45 (д, 1H); 7,63 (д, 1H); 8,38 (с, 1H); 8,58 (д, 1H).

13З Етил{8-[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом зі зростаючою

полярністю, вихід 57%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (т, 3H); 1,76-1,96 (м, 4H); 2,72 (т, 2H); 3,01 (дд, 1H); 3,44 (дд, 1H); 4,51 (к, 2H); 5,03 (м, 1H); 7,16 (с, 1H); 7,19-7,33 (вс, 5H); 7,47 (т, 1H); 7,71 (с, 1H); 7,79 (с, 1H); 7,89 (дд, 1H); 8,66 (с, 1H); 8,88 (дд, 1H).

13I 8-[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[7-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 224-225°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метанолом/хлороформом (2:98), вихід 54%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75-1,95 (м, 4H); 2,73 (т, 2H); 3,02 (дд, 1H); 3,46 (дд, 1H); 5,04 (м, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,19-7,32 (вс, 5H); 7,50 (т, 1H); 7,74 (д, 1H); 7,85 (д, 1H); 7,94 (д, 1H); 8,53 (дд, 1H).

Приклад 14 8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-6-флуор-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

14A 4-флуорфенілацетат

Способом з прикладу 1Е, виходячи з 4-флуорфенолу отримали потрібну сполуку як безбарвне масло, вихід 94%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 2,29 (с, 3H); 7,06 (д, 4H).

14Б 5-флуор-2-гідроксіацетофенон

Способом з прикладу 11Н, виходячи з 4-флуорфенілацетату отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 55-58°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (9:1), вихід 78%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,62 (с, 3H); 6,95 (дд, 1H); 7,22 (дт, 4H); 7,40 (дд, 1H); 11,98 (с, 1H).

Способом з прикладу 13, виходячи з 4-флуорфенілацетату отримали жовту тверду потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (1:1), вихід 52%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72 (с, 3H); 7,81 (дд, 1H); 7,96 (д, 1H); 12,62 (с, 1H).

14Г 3-аміно-5-флуор-2-гідроксіацетофенон

Способом, з прикладу 1Б, виходячи з 5-флуор-2-гідрокси-3-нітроацетофенону, розчиненого у метанолі/хлороформі (9:1) потрібну сполуку отримали з кількісним виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,55 (с, 3H); 6,68 (дд, 1H); 7,84 (дд, 1H).

14Д N-(3-ацетил-5-флуор-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти та 3-аміно-5-флуор-2-гідроксіацетофенону отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (1:1), вихід 79%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,95 (м, 4H); 2,58 (с, 3H); 2,70 (т, 2H); 2,892 (дд, 1H); 3,31 (дд, 2H); 4,79 (м, 1H); 6,72 (д, 1H); 7,11-7,25 (вс, 5H); 7,29 (д, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,62 (д, 1H); 7,65 (с, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,66 (д, 1H).

14Е Етил{8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-6-флуор-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-5-флуор-2-гідроксифеніл)-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали перекристалізацією з етанолу, вихід 55%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (т, 3H); 1,70-1,92 (м, 4H); 2,79 (т, 2H); 2,90 (дд, 1H); 3,32 (дд, 1H); 4,48 (к, 2H); 4,90 (м, 1H); 6,80 (д, 1H); 7,08 (с, 1H); 7,18-7,32 (вс, 5H); 7,42 (дд, 1H); 7,69 (дд, 1H); 7,77 (с, 1H); 8,70 (дд, 1H); 8,71 (с, 1H).

14Є 8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-6-флуор-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-6-флуор-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали білу тверду потрібну сполуку з т.пл. 183-185°C, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метанолом/хлороформом (5:95), вихід 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,65-1,85 (м, 4H); 2,64 (т, 2H); 2,87 (дд, 1H); 3,31 (дд, 1H); 4,91 (м, 1H); 6,83 (д, 1H); 6,87 (с, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,49 (дд, 1H); 7,80 (д, 1H); 7,82 (с, 1H); 8,14 (дд, 1H); 10,17 (с, 1H).

Приклад 15 8-[4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4H-1-бензопіран-2-карбонова кислота

15A 4-алілокси-2-хлорбензонітрил

Способом з прикладу 6А, виходячи з 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу отримали білу потрібну сполуку з т.пл. 50-52°C, вихід 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,59 (д, 2H); 5,35 (дд, 1H); 5,40 (дд, 1H); 6,00 (м, 1H); 6,88 (дд, 2H); 7,03 (д, 2H); 7,59 (д).

15Б 5-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрил та 3-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрил

Способом з прикладу 6Б, виходячи з 4-алілокси-2-хлорбензонітрилу отримали суміш 5-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрилу та 3-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрилу, яку розділяли хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (8:2), отримали 5-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрил, вихід 39%, а елюючи петролейним етером/етиловим етером (6:4), отримали 3-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрил, вихід 51%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ізомер 5, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,39 (д, 5,12-5,28 (м, 2H); 5,98 (м, 1H); 7,03 (с, 2H); 7,44 (с, 1H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ізомер 3, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,61 (д, 5,07-5,18 (м, 2H); 5,95 (м, 1H); 6,86 (д, 1H); 7,46 (д, 1H).

15В 4-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 6В, виходячи з 3-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрилу отримали потрібну сполуку, вихід 92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,14 (дд, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,79 (дд, 1H); 3,92 (дд, 1H); 5,08 (м, 1H); 6,72 (д, 1H); 7,41 (д, 1H).

15Г 4-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 3А, виходячи з 4-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу отримали потрібну сполуку, вихід 64%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,19 (дд, 2H); 3,50 (дд, 2H); 4,68 (дд, 1H); 4,70 (дд, 1H); 5,30 (м, 1H); 6,91 (д, 1H); 7,50 (д, 1H).

15Д 4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 3Б, виходячи з 4-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу та 2-брометилбензолу отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (95:5), вихід 68%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,90 (м, 4H); 2,68 (т, 2H); 2,87 (дд, 1H); 3,12 (дд, 2H); 4,92 (м, 1H); 6,69 (д, 1H); 7,14-7,32 (вс, 5H); 7,40 (д, 1H).

15Е 4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонова кислота

Способом з прикладу 5Е, виходячи з 4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу отримали потрібну сполуку, вихід 89%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,90 (м, 4H); 2,70 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,38 (дд, 2H); 4,93 (м, 1H); 6,69 (д, 1H); 7,14-7,32 (вс, 5H); 7,98 (д, 1H).

15Є N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримали потрібну сполуку, вихід 93%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-1,85 (м, 4H); 2,60 (с, 3H); 2,65 (т, 2H); 2,90 (дд, 1H); 3,32 (дд, 2H); 4,88 (м, 1H); 6,71 (д, 1H); 6,92 (т, 1H); 7,15-7,30 (вс, 5H); 7,43 (д, 1H); 7,67 (д, 1H); 8,75 (д, 1H); 8,80 (с, 1H); 12,92 (с, 1H).

15Ж Етил{8-[4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилосалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом 4:6, вихід 61%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (т, 3H); 1,70-1,92 (м, 4H); 2,68 (т, 2H); 2,91 (дд, 1H); 3,35 (дд, 1H); 4,42 (к, 2H); 4,92 (м, 1H); 6,72 (д, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,15-7,32 (вс, 5H); 7,40 (т, 1H); 7,85 (дд, 1H); 7,90 (д, 1H); 8,93 (д, 1H); 9,42 (с, 1H).

15З 8-[4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил{8-[4-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовтувату тверду потрібну сполуку, що розкладається вище 265°C, вихід 81%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,92 (м, 4H); 2,70 (т, 2H); 2,94 (дд, 1H); 3,41 (дд, 1H); 4,92 (м, 1H); 6,75 (д, 1H); 7,11 (с, 1H); 7,15-7,35 (вс, 5H); 7,48 (м, 2H); 7,94 (д, 1H); 8,79 (д, 1H).

Приклад 16 8-[6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

16А 6-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 6В, виходячи з 5-аліл-2-хлор-4-гідроксибензонітрилу отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом 1:4, вихід 79%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,10 (дд, 1H); 3,29 (дд, 1H); 3,77 (дд, 1H); 3,92 (дд, 1H); 5,08 (м, 1H); 6,88 (д, 1H); 7,41 (с, 1H).

16Б 6-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 3А, виходячи з 6-хлор-2-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу отримали потрібну сполуку, вихід 76%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,13 (дд, 2H); 3,49 (дд, 2H); 4,68 (дд, 1H); 4,69 (дд, 1H); 5,30 (м, 1H); 6,93 (с, 1H); 7,44 (с, 1H).

16В 6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрил

Способом з прикладу 3Б, виходячи з 6-хлор-2-трифлуорметансульфонілоксиметил-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу та 2-брометилбензолу отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (9:1), вихід 20%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,90 (м, 4H); 2,66 (т, 2H); 2,78 (дд, 1H); 3,23 (дд, 2H); 4,89 (м, 1H); 6,78 (д, 1H); 7,14-7,30 (вс, 5H).

16Г 6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонова кислота

Способом з прикладу 5Е, виходячи з 6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонітрилу отримали потрібну сполуку, вихід 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,90 (м, 4H); 2,62 (м, 3H); 3,07 (м, 1H); 4,76 (м, 1H); 6,68 (с, 1H); 7,14-7,32 (вс, 5H); 7,71 (с, 1H).

16Д N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1И, виходячи з 6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбонової кислоти та 3-аміно-2-гідроксіацетофенону отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (1:1), вихід 42%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-1,85 (м, 4H); 2,56 (с, 3H); 2,63 (т, 2H); 2,74 (дд, 1H); 3,18 (дд, 2H); 4,80 (м, 1H); 6,72 (д, 1H); 6,87 (т, 1H); 7,15-7,30 (вс, 5H); 7,38 (дд, 1H); 7,59 (с, 1H); 8,71 (д, 1H); 8,86 (с, 1H); 12,92 (с, 1H).

16Е Етил{8-[6-хлор-2-(3-фенілпропіл)2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з діетилоксалату та N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксаміду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом 4:6, вихід 75%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (т, 3Н); 1,70-1,92 (м, 4Н); 2,68 (т, 2Н); 2,85 (дд, 1Н); 3,29 (дд, 1Н); 4,45 (к, 2Н); 4,92 (м, 1Н); 6,81 (с, 1Н); 7,12 (с, 1Н); 7,15-7,32 (вс, 5Н); 7,43 (т, 1Н); 7,85 (дд, 1Н); 7,86 (с, 1Н); 8,93 (д, 1Н); 9,52 (с, 1Н).

16С 8-[6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{8-[6-хлор-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідробензофуран-5-карбоксамідо]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовтувату тверду потрібну сполуку, що розкладається вище 265°C, вихід 78%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-1,92 (м, 4Н); 2,70 (т, 2Н); 2,80 (дд, 1Н); 3,22 (дд, 1Н); 4,80 (м, 1Н); 6,73 (с, 1Н); 7,11 (с, 1Н); 7,15-7,35 (вс, 5Н); 7,42 (т, 1Н); 7,65 (с, 1Н); 7,86 (дд, 1Н); 8,81 (д, 1Н).

Приклад 17 N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбоксамід

17А Метил(індол-5-карбоксилат)

Способом з прикладу 13А, виходячи з індол-5-карбонової кислоти отримали потрібну сполуку, вихід 92%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,98 (с, 3Н); 6,64 (т, 1Н); 7,26 (т, 1Н); 7,40 (д, 1Н); 7,91 (дд, 1Н); 8,43 (с, 1Н); 8,53 (шс, 1Н).

17Б Метил(3-форміліндол-5-карбоксилат)

Способом з прикладу 13Д, виходячи з метил(індол-5-карбоксилату) отримали потрібну сполуку, вихід 90%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (с, 3Н); 6,63 (д, 1Н); 7,90 (д, 1Н); 8,45 (с, 1Н); 8,80 (с, 1Н); 10,00 (с, 1Н); 12,46 (шс, 1Н).

17В Метил[1-(4-фенілбутил)-3-форміліндол-5-карбоксилат]

До розчину 2,234г (11,0ммоль) метил(3-форміліндол-5-карбоксилату) та 1,259г (11,2ммоль) т-бутоксиду калію у 50мл сухого N,N-диметилформаміду додали 2,385г (11,2ммоль) 1-бром-4-фенілбутану і суміш 18 годин перемішували при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок розподіляли між 50мл насиченого NaCl та 50мл хлороформу і водну фазу тричі по 50мл екстрагували хлороформом. Органічні фази поєднували, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (7:3), одержавши 2,847г (87%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66 (м, 2Н); 1,91 (м, 2Н); 2,64 (т, 2Н); 3,93 (с, 3Н); 4,16 (т, 2Н); 7,11 (д, 2Н); 7,19 (м, 1Н); 7,25 (д, 2Н); 7,33 (д, 1Н); 7,70 (с, 1Н); 8,00 (дд, 1Н); 8,99 (с, 1Н); 9,98 (с, 1Н).

17Г Метил[1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбоксилат]

До розчину 0,600г (1,79ммоль) метил(3-форміліндол-5-карбоксилату) у 50мл сухого дихлорметану послідовно додали 0,857г (2,69ммоль) йодиду цинку та 0,843г (13,41ммоль) борогідриду натрію і суміш 1,5 години перемішували при 85°C, потім профільтрували крізь броунмілерит, промивши фільтрат 200мл дихлорметану, розчинник випарювали під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (98:2), одержавши 459мг (80%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>НН ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (м, 2Н); 1,80 (м, 2Н); 2,32 (с, 3Н); 2,58 (т, 2Н); 3,91 (с, 3Н); 4,00 (т, 2Н); 6,84 (с, 1Н); 7,08 (д, 2Н); 7,17 (м, 1Н); 7,20-7,27 (м, 3Н); 7,87 (дд, 1Н); 8,34 (д, 1Н).

17Д 1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбонова кислота

Способом з прикладу 6Д, виходячи з метил(3-метиліндол-5-карбоксилату), одержали потрібний продукт, вихід кількісний.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (м, 2Н); 1,80 (м, 2Н); 2,34 (с, 3Н); 2,59 (т, 2Н); 4,02 (т, 2Н); 6,86 (с, 1Н); 7,10 (д, 2Н); 7,18 (д, 1Н); 7,22-7,26 (м, 3Н); 7,97 (дд, 1Н); 8,45 (д, 1Н).

17Е N-[4-оксо-2-(1Н-5-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран-8-іл]-1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбоксамід

Способом з прикладу 1І, виходячи з 1-(4-фенілбутил)-3-метиліндол-5-карбонової кислоти та 8-аміно-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопірану отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 186-187°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 54%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (м, 2Н); 1,78 (м, 2Н); 2,35 (с, 3Н); 2,59 (т, 2Н); 4,21 (т, 2Н); 6,86 (с, 1Н); 7,13-7,18 (вс, 4Н); 7,23-7,29 (вс, 3Н); 7,57 (м, 2Н); 7,83 (дд, 1Н); 8,87 (дд, 1Н); 8,33 (с, 1Н); 8,38 (д, 1Н); 10,05 (с, 1Н).

Приклад 18 8-[4-(4-фенілбутоксифеніл)метилокси]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

18А Метил(4-(4-фенілбутоксифеніл)бензоат]

До суміші 3г (19,7ммоль) метил(4-гідроксифенілату), 7,74г (29,6ммоль) трифеніл фосфіну та 3,04мл (19,7ммоль) фенілбутанолу у 110мл безводного тетрагідрофурану додали 4,65мл (29,67ммоль) діетилазидокрбоксилату і перемішували 36 годин при кімнатній температурі, додавали 500мл етилового етеру і залишали кристалізуватися при 0°C. Осад відфільтровували, фільтрат промивали послідовно 0,2М соляною кислотою, 5% гідрокарбонатом натрію та насиченим хлоридом натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом зі зростаючою полярністю, отримавши 3,856г (70%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>НН ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,82 (м, 4Н); 2,69 (т, 2Н); 3,87 (с, 3Н); 4,00 (т, 2Н); 6,88 (д, 2Н); 7,18-7,31 (вс, 5Н); 7,98 (д, 2Н).

18Б 4-(4-фенілбутоксифеніл)бензойна кислота

Способом з прикладу 10Б, виходячи з метил[4-(4-фенілбутоксифеніл)бензоату] отримали потрібний продукт,

що очищали виварюванням у етиловому етері, вихід 92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,81 (м, 4Н); 2,68 (т, 2Н); 4,01 (т, 2Н); 6,90 (д, 2Н); 7,16-7,31 (вс, 5Н); 7,97 (д, 2Н).

18В 4-(4-фенілбутоксид)бензиловий спирт

До суспензії 0,309г (7,62ммоль) алюмогідриду літію у 65мл безводного тетрагідрофурану під інертною атмосферою додали розчин 1,03г (3,81ммоль) 4-(4-фенілбутоксид)бензойної кислоти у 20мл сухого етилового етеру і суміш 2 години перемішували при кімнатній температурі, потім додавали насичений розчин хлориду натрію, і водну фазу тричі по 50мл екстрагували етилацетатом. Органічні фази поєднували, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали виварюванням у етиловому етері, екстракт випарювали під зниженим тиском, отримавши 0,556г (57%) погіршеного продукту

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79 (м, 4Н); 2,65 (т, 2Н); 3,92 (т, 2Н); 4,54 (с, 2Н); 6,85 (д, 2Н); 7,13-7,28 (вс, 7Н).

18Г 4-(4-фенілбутоксид)бензилхлорид

До розчину 0,556г (2,17ммоль) 4-(4-фенілбутоксид)бензилового спирту у 10мл хлороформу додали 0,288мл і 24 години перемішували при кімнатній температурі, потім випарювали досуха під зниженим тиском, отримавши 0,595г (кількісний вихід) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (м, 4Н); 2,64 (т, 2Н); 3,89 (т, 2Н); 4,49 (с, 2Н); 6,81 (д, 2Н); 7,13-7,28 (вс, 7Н).

18Д 2-(2,3-диметоксифеніл)етан-2-он

До розчину 10,0г (60,2ммоль) 2,3-диметоксибензальдегіду у 100мл сухого етилового етеру додали при 0°C 35мл 3М розчину броміду метилмагнію у етиловому етері і суміш 0,5 години перемішували при 0°C, потім додавали етиловий етер та насичений розчин хлориду амонію, і водну фазу екстрагували етиловим етером. Органічні екстракти сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 10,06г (92%) потрібного продукту

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (д, 3Н); 3,02 (шс, 1Н); 3,83 (с, 3Н); 4,54 (с, 2Н); 5,12 (м, 1Н); 6,81 (дд, 1Н); 6,96-7,06 (вс, 2Н).

18Е 2',3'-диметоксидіацетофенон

До розчину 24,76г дихромату калію, 124мл води та 12мл концентрованої сульфатної додали 10,06г (55,3ммоль) 2-(2,3-диметоксифеніл)етан-2-олу і перемішували суміш 18 годин при кімнатній температурі, потім екстрагували етиловим етером, двічі промивали 150мл 5% карбонату калію та один раз 100мл насиченого розчину хлориду натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали дистиляцією під високим вакуумом. При тиску 0,3торр та 85°C було перегнано 6,47г (65%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,62 (с, 3Н); 3,88 (с, 3Н); 3,90 (с, 3Н); 7,05-7,10 (вс, 2Н); 7,21 (дд, 1Н).

18Є 2',3'-дигідроксидіацетофенон

До розчину 4,85г (26,9ммоль) 2',3'-диметоксидіацетофенону у 100мл дихлорметану додали при -70°C 68мл 1М розчину триброміду бору у дихлорметані і суміш залишали холодною, 2,5 години перемішуючи при кімнатній температурі, потім додавали 70мл метанолу перемішували 1 годину і випарювали досуха. Залишок розчиняли у 250мл етилацетату, промивали 30мл 2% гідрокарбонату натрію, сушили і видаляли розчинник, отримавши сирий продукт, який очищали перекристалізацією з метанолу, одержавши 3,10г (76%) жовтого твердого потрібного продукту

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,61 (с, 3Н); 7,05-6,77 (вс, 2Н); 7,02 (дд, 1Н); 7,36 (дд, 1Н).

18Ж Етил(8-гідрокси-4оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат)

Способом з прикладу 1А, виходячи з 2',3'-дигідроксидіацетофенону отримали потрібну сполуку, вихід 83%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (т, 3Н); 4,52 (к, 2Н); 7,10 (с, 1Н); 7,30 (м, 2Н); 7,61 (дд, 1Н).

18З Етил-{[4-(4-фенілбутоксид)феніл]метилокси}-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат

До розчину 0,330г (2,39ммоль) карбонату калію у 15мл сухого N,N-диметилформаміду додали 0,520г (2,39ммоль) етил(8-гідрокси-4оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату) і 10 хвилин перемішували при кімнатній температурі, потім додавали 0,595г (2,17ммоль) 4-(4-фенілбутоксид)бензилхлориду і перемішували 18 годин при 60°C, потім додавали 25мл води, тричі по 50мл екстрагували етиловим етером, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши залишок, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (7:3), отримавши 0,740г (70%) потрібного продукту, вихід 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (т, 3Н); 1,80 (м, 4Н); 2,66 (т, 2Н); 3,95 (т, 2Н); 4,41 (к, 2Н); 5,16 (с, 2Н); 6,89 (д, 2Н); 7,09 (с, 1Н); 7,16-7,29 (вс, 7Н); 7,40 (д, 2Н); 7,69 (дд, 1Н).

18И 8-{[4-(4-фенілбутоксид)феніл]метилокси}-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-кабонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{[4-(4-фенілбутоксид)феніл]метилокси}-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату отримали світложовту напівтверду потрібну речовину, вихід 83%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,78 (м, 4Н); 2,66 (шт, 2Н); 3,95 (шт, 2Н); 5,20 (с, 2Н); 6,87 (д, 2Н); 7,10 (с, 1Н); 7,14-7,34 (вс, 7Н); 7,40 (д, 2Н); 7,69 (дд, 1Н).

Приклад 19 8-{[4-(4-фенілбутоксид)феніл]сульфоніламіно}-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

19А N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-4-метоксибензолсульфонамід

До розчину 1,282г (5,52ммоль) піроброміду 3'-аміно-2'-гідроксидіацетофенону у 25мл піридину додали при 0°C розчин 1,18г (5,71ммоль) 4-метоксибензолсульфонілхлориду у мінімальній кількості піридину і суміш 18 годин перемішували при кімнатній температурі, потім висушували досуха і розчиняли у дихлорметані, промивали 1М HCl, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 1,479г (81%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,58 (с, 3Н) 3,80 (с, 3Н); 6,85 (д, 2Н); 6,86 (т, 1Н); 7,11 (с, 1Н); 7,45 (д, 1Н); 7,72 (д, 2Н); 7,77 (д, 1Н); 12,59 (с, 1Н).

19Б Етил-{8-[4-(4-метоксифеніл)сульфоніламіно]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з N-(3-ацетил-2-гідроксифеніл)-4-метоксибензолсульфонамід та



діетилноксалату отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (4:6), вихід 90%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (т, 3H); 3,74 (с, 3H); 4,45 (к, 2H); 6,77 (д, 2H); 6,99 (с, 1H); 7,34 (дд, 1H); 7,71 (д, 2H); 7,80 (д, 1H); 7,88 (д, 1H); 8,66 (с, 1H).

19В Етил-{8-[(4-гідроксифеніл)сульфоніламіно]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 18С, виходячи з етил-{8-[(4-метоксифеніл)сульфоніламіно]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (25:75), вихід 67%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (т, 3H); 4,47 (к, 2H); 6,80 (д, 2H); 6,99 (с, 1H); 7,24 (с, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,61 (д, 2H); 7,85 (д, 1H); 7,96 (д, 1H); 12,51 (с, 1H).

19Г 8-[(4-(4-фенілбутоксифеніл)сульфоніламіно)-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

До розчину 0,200г (0,26ммоль) етил-{8-[(4-гідроксифеніл)сульфоніламіно]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} у 3мл ДМФ додали 0,194мл (0,26ммоль) 5,3М розчину метоксиду натрію у метанолі і суміш 2 години перемішували при 50°C, охолоджували до 0°C, додавали 0,057г, (0,26ммоль) 1-бром-4-фенілбутану і розчин 2 години перемішували при 50°C і 18 годин при кімнатній температурі, потім висушували досуха і розподіляли у суміші вода-етилацетат (1:1), тричі по 25мл екстрагували етилацетатом, промивали 0,2М HCl, сушили і видаляли розчинник, отримавши сирій продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метанолом/хлороформом зі зростаючою полярністю, отримавши 0,070г (54%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (м, 4H); 2,65 (шт, 2H); 3,95 (шт, 2H); 6,83 (д, 2H); 6,99 (с, 1H); 7,14-7,25 (вс, 5H); 7,42 (т, 1H); 7,68 (д, 2H); 7,87 (д, 1H); 7,97 (д, 1H).

Приклад 20 4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

20А 2'-гідроксі-3'-юдацетофенон

До суспензії 2,5г (10,8ммоль) гідроброміду 3'-аміно-2'-гідроксіяцетофенону у 10мл води додали при 0°C 0,70мл концентрованої сульфатної кислоти, а потім 0,783г (11,3ммоль) нітриту натрію у 1,5мл води і суміш 20 хвилин перемішували при 0°C, потім додавали 0,20мл концентрованої сульфатної кислоти і виливали у охолоджений до 0°C розчин 2,2г йодиду калію у 2мл води. Додавали 11мг порошку міді на кілька хвилин перемішували суміш 2 години при 75°C, потім давали охолонути до кімнатної температури, тричі по 50мл екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали 5% розчином тіосульфату натрію, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (6:4), отримавши 1,95г (69%) потрібної сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,64 (с, 3H); 6,69 (т, 1H); 7,71 (д, 1H); 7,90 (д, 1H); 13,15 (с, 1H).

20Б 4-(4-фенілбутоксифеніл)бензальдегід

Способом з прикладу 18А, виходячи з 4-гідроксифенілбензальдегіду та 4-феніл-1-бутанолу отримали потрібну сполуку, вихід 63%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80 (м, 4H); 2,66 (т, 3H); 4,00 (т, 2H); 6,93 (д, 2H); 7,15 (вс, 5H); 7,78 (д, 2H); 9,83 (с, 1H).

20В 4-(4-фенілбутоксифеніл)стирол

До розчину 4,98г (13,9ммоль) броміду метилтрифенілфосфонію у 130мл безводного тетрагідрофурану при 0°C під інертною атмосферою додали 8,69мл 1,6М розчину бутиллітію у гексані і 2 години перемішували при 0°C, потім додали 2,5г (9,84ммоль) 4-(4-фенілбутоксифеніл)бензальдегіду у 10мл тетрагідрофурану і 36 годин перемішували при кімнатній температурі, потім обережно додавали 20мл води і 4 рази по 50мл екстрагували етиловим етером, органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, сирій продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (95:5), отримавши 4,20г (62%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78 (м, 1H); 2,67 (шт, 2H); 3,95 (шт, 2H); 5,10 (д, 1H); 5,58 (д, 1H); 6,64 (дд, 1H); 6,82 (д, 2H); 7,17-7,33 (вс, 7H).

20Г 3'-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-2'-гідроксіяцетофенон

0,742г (2,92ммоль) 4-(4-фенілбутоксифеніл)стиролу, 0,612г (2,33ммоль) 2'-гідроксі-3'-юдацетофенону, 0,408мл (3,01ммоль) тріетиламіна та 0,014г (0,06ммоль) ацетату паладію(II) у 15мл ацетонітрилу перемішували 24 години при 100°C, потім додали 15мл води і 4 рази по 30мл екстрагували етиловим етером, органічні фази сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (9:1), отримавши 0,633г (70%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79 (м, 4H); 2,62 (с, 3H); 2,68 (шт, 2H); 3,95 (шт, 2H); 6,85 (д, 2H); 6,86 (т, 1H); 7,08-7,36 (вс, 7H); 7,45 (д, 2H); 7,59 (дд, 1H); 7,73 (дд, 1H); 12,51 (с, 1H).

20Д Етил-{4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з 3'-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-2'-гідроксіяцетофенону та діетилноксалату отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (6:4), вихід 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (т, 3H); 1,80 (м, 4H); 2,65 (шт, 2H); 3,95 (шт, 2H); 4,39 (к, 2H); 6,85 (д, 2H); 7,03 (с, 1H); 7,17-7,32 (вс, 8H); 7,44 (д, 2H); 7,77 (дд, 1H); 7,93 (дд, 1H).

20Е 4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 159-161°C, вихід 78%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,74 (шм, 4H); 2,65 (шт, 2H); 4,03 (шт, 2H); 6,94 (с, 1H); 6,99 (д, 2H); 7,17-7,32 (вс, 5H); 7,40 (д, 1H); 7,52 (т, 1H); 7,54 (д, 2H); 7,67 (д, 1H); 7,92 (дд, 1H); 8,13 (дд, 1H).

Приклад 21 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран

21А 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксамід

Способом з прикладу 12А, виходячи з етил-{4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку, вихід 83%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,73 (шм, 4H); 2,65 (шт, 2H); 4,03 (шт, 2H); 6,91 (с, 1H); 6,99 (д, 2H); 7,17-7,32

(вс, 5Н); 7,49 (д, 1Н); 7,51 (т, 1Н); 7,70 (д, 2Н); 7,72 (д, 1Н); 7,93 (д, 1Н); 8,21 (д, 1Н); 8,28 (шс, 1Н); 8,53 (шс, 1Н).

21Б 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрил]

Способом з прикладу 2Г, реакцією 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксаміду з оксохлоридом фосфору при 0°C протягом 0,5 годин отримали потрібну сполуку, вихід 97%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80 (шм, 4Н); 2,67 (шт, 2Н); 3,93 (шт., 2Н); 6,70 (с, 1Н); 6,85 (д, 2Н); 7,08-7,30 (вс, 7Н); 7,38 (т, 1Н); 7,43 (д, 2Н); 7,91 (д, 1Н); 7,98 (д, 1Н).

21В 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран]

Способом з прикладу 7В, починаючи з 8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрилу отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 191,4-192,1°C, вихід 95%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,74 (шм, 4Н); 2,66 (шт, 2Н); 4,03 (шт, 2Н); 7,01 (д, 2Н); 7,12с, 1Н); 7,18-7,32 (вс, 5Н); 7,53 (т, 1Н); 7,61 (с, 2Н); 7,65 (д, 2Н); 7,95 (дд, 1Н); 8,19 (дд, 1Н).

Приклад 22 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

22А 4-(4-флуорфеніл)-1-бутанол

До суспензії 10,2г (76,5ммоль) трихлориду алюмінію у 250мл дихлорметану додали при 0°C 13,2г (153ммоль) комплексу борану з т-бутиламином і суміш 15 хвилин перемішували при 0°C, потім додавали 5г (25,5ммоль) 3-(4-флуорбензоїл)пропіонової кислоти і перемішували суміш 24 години при кімнатній температурі, потім повільно доливали 75мл 0,2М НСІ і тричі по 100мл екстрагували етилацетатом, поєднану органічну фазу промивали 0,2М НСІ та насиченим хлоридом натрію розчином, сушили і видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи гексаном/етилацетатом (8:2), отримавши 2,70г (63%) безбарвного масла потрібної сполуки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (м, 4Н); 2,58 (т, 2Н); 3,60 (т, 2Н); 6,90-7,12 (м, 5Н).

22Б 4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]бензальдегід

Способом з прикладу 18А, виходячи з 4-гідроксибензальдегіду та 4-(4-флуорфеніл)-1-бутанолу отримали потрібну сполуку, вихід 43%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80(м, 4Н); 2,65 (т, 2Н); 4,03 (т, 2Н); 6,95 (м, 3Н); 7,12 (м, 2Н); 7,81 (д, 2Н); 9,85 (с, 1Н).

22В 4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]стирол

Способом з прикладу 20В, виходячи з 4-(4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл)бензальдегіду отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (98:2), вихід 58%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75 (м, 4Н); 2,56 (т, 2Н); 3,87 (т, 2Н); 5,06 (дд, 1Н); 5,56 (дд, 1Н); 6,60 (м, 3Н); 6,91 (м, 2Н); 7,05 (м, 2Н); 7,26 (м, 2Н).

22Г 3'-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-2'-гідроксіацетофенон]

Способом з прикладу 20Г, виходячи з 4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]стиролу отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етиловим етером (95:5), вихід 70%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78 (м, 4Н); 2,63 (т, 2Н); 3,95 (т, 2Н); 6,84-6,99 (вс, 5Н); 7,14 (м, 3Н); 7,34 (д, 1Н); 7,45 (д, 2Н); 7,62 (д, 1Н); 7,75 (д, 1Н); 12,55 (с, 1Н).

22Д Етил-{8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат]}

Способом з прикладу 1А, виходячи з 3'-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-2'-гідроксіацетофенону та діетилоксалату отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/хлороформом (8:2), вихід 65%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (т, 3Н); 1,79 (м, 4Н); 2,65 (шт, 2Н); 3,97 (шт, 2Н); 4,42 (к, 2Н); 6,87 (д, 2Н); 6,95 (т, 2Н); 7,05 (с, 1Н); 7,13 (т, 2Н); 7,28 (д, 1Н); 7,33 (шс, 2Н); 7,46 (д, 2Н); 7,81 (д, 1Н); 7,97 (д, 1Н).

22Е 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{8-[(Е)-2-(4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату)} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 161- 162°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 71%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,73 (м, 4Н); 2,65 (шт, 2Н); 4,04 (шт, 2Н); 6,96 (с, 1Н); 7,01 (д, 2Н); 7,11 (т, 2Н); 7,27 (т, 2Н); 7,43 (д, 1Н); 7,53 (м, 3Н); 7,68 (д, 1Н); 7,94 (д, 1Н); 8,15 (д, 1Н).

Приклад 23 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран]

23А 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксамід]

Способом з прикладу 12А, реакцією амінолізу етил-{4-оксо-8-[(Е)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату]} отримали жовту тверду потрібну сполуку, вихід 93%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,75 (шм, 4Н); 2,67 (шт, 2Н); 4,06 (шт, 2Н); 6,93 (с, 1Н); 7,01 (д, 2Н); 7,13 (т, 2Н); 7,29 (т, 2Н); 7,50 (д, 1Н); 7,56 (т, 1Н); 7,71 (д, 2Н); 7,76 (д, 1Н); 7,98 (дд, 1Н); 8,25 (дд, 1Н); 8,28 (шс, 1Н); 8,55 (шс, 1Н).

23Б 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрил]

Способом з прикладу 2Г, реакцією 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксаміду з оксохлоридом фосфору при 0°C протягом 0,5 годин отримали потрібну сполуку, вихід 95%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,82 (шм, 4Н); 2,68 (шт, 2Н); 4,01 (шт, 2Н); 6,81 (с, 1Н); 6,90-7,52 (вс, 11Н); 8,02 (т, 2Н).

23В 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран]

Способом з прикладу 7В, починаючи з 8-[(Е)-2-[4-[4-(4-флуорфеніл)бутоксифеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрилу отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 173,6-174,7°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 83%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO) δ 1,74 (шм, 4Н); 2,66 (шт, 2Н); 4,03 (шт, 2Н); 7,01 (д, 2Н); 7,13 (м, 3Н); 7,27 (м, 2Н); 7,53 (т, 1Н); 7,61 (с, 2Н); 7,61 (с, 2Н); 7,65 (д, 2Н); 7,95 (дд, 1Н); 8,19 (дд, 1Н).

Приклад 24 8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

24А 2-флуор-4-гідроксибензойна кислота

Способом з прикладу 5Е, виходячи з 2-флуор-4-гідроксибензонітрилу отримали потрібний продукт, вихід кількісний.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,61 (дд, 1 Н); 6,69 (дд, 1Н); 7,87 (т, 1Н); 12,51 (с, 1Н).

24Б Метил(2-флуор-4-гідроксибензоат)

Способом з прикладу 5В, виходячи з 2-флуор-4-гідроксибензойної кислоти отримали потрібний продукт, вихід (86%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,61 (дд, 1Н); 3,83 (с, 3Н); 6,55 (дд, 1Н); 6,65 (дд, 1Н); 7,80 (т, 1Н); 12,35 (с, 1Н).

24В Метил(4-фенілбутоксид)-2-флуор-бензоат

Способом з прикладу 18А, виходячи з метил(2-флуор-4-гідроксибензоату) та 4-феніл-1-бутанолу, отримали потрібний продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/етилацетатом (95:5), вихід (97%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80 (м, 4Н); 2,67 (т, 2Н); 3,87 (с, 3Н); 3,96 (т, 2Н); 6,58 (дд, 1Н); 6,67 (дд, 1Н); 6,96 (с, 1Н); 7,01 (д, 2Н); 7,17-7,29 (м, 5Н); 7,87 (т, 1Н).

22Г 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорбензиловий спирт

Способом з прикладу 18А, виходячи з метил(4-фенілбутоксид)-2-флуор-бензоату, отримали потрібний продукт, вихід кількісний.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,69 (м, 4Н); 2,57 (т, 2Н); 3,81 (т, 2Н); 4,59 (с, 2Н); 6,57 (дд, 1Н); 6,64 (дд, 1Н); 7,09-7,24 (м, 5Н); 7,28 (т, 1Н).

24Д 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорбензальдегід

До розчину 1,38г (5,03ммоль) 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорбензилового спирту у 50мл дихлорметану додали 1,63г (7,54ммоль) хлорхромату піридинію і суміш 1 годину перемішували при кімнатній температурі, потім профільтрували крізь броун-мілерит, промили дихлорметаном, розчинник висушили та випарили під зниженим тиском, одержавши сирий продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елююючи дихлорметаном, одержавши 1,02г (74%) потрібного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (м, 2Н); 1,80 (м, 2Н); 2,32 (с, 3Н); 2,58 (т, 2Н); 3,91 (с, 3Н); 6,84 (с, 1Н); 7,08 (д, 2Н); 7,17 (м, 1Н); 7,20-7,27 (м, 3Н); 7,87 (дд, 1Н); 8,34 (д, 1Н); 3,81 (т, 2Н);

24Е 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорстирол

Способом з прикладу 20В, виходячи з 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорбензальдегіду та солі метилтрифенілфосфонію, одержали потрібний продукт, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елююючи гексаном/етилацетатом (1:1), вихід (65%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78 (м, 2Н); 1,80 (м, 2Н); 2,32 (с, 3Н); 2,58 (т, 2Н); 6,84 (с, 1Н); 7,08 (д, 2Н); 7,17 (м, 1Н); 7,20-7,27 (м, 3Н); 7,87 (дд, 1Н); 8,34 (д, 1Н); 3,81 (т, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,78 (м, 4Н); 2,66 (т, 2Н); 3,90 (т, 2Н); 4,59 (с, 2Н); 5,21 (дд, 1Н); 5,65 (дд, 1Н); 6,55 (дд, 1Н); 6,62 (дд, 1Н); 6,78 (дд, 1Н); 7,17-7,31 (м, 5Н); 7,35 (т, 1Н).

24Є 3'-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-2'-гідроксиацетофенон

Способом з прикладу 20Г, виходячи з 4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорстиролу та 2'-гідрокси-3'-йодацетофенону отримали потрібну сполуку, яку очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елююючи петролейним етером/етилацетатом (95:5), вихід 67%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78 (м, 4Н); 2,59 (с, 3Н); 2,66 ( , 2Н); 3,91 ( 2Н); 6,56 (дд, 1Н); 6,64 (дд, 1Н); 6,86 (т, 1Н); 7,17-7,30 (м, 6Н); 7,40 (д, 1Н); 7,53 (т, 1Н); 7,59 (дд, 1Н); 7,74(дд, 1Н); 12,88 (с, 1Н).

24Ж Етил-{8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з 3'-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-2'-гідроксиацетофенону та діетилоксалату отримали потрібну сполуку, яку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, вихід кількісний.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (т, 3Н); 1,79 (м, 4Н); 2,66 (т, 2Н); 3,91 (т, 2Н); 4,40 (к, 2Н); 6,57 (дд, 2Н); 6,64 (дд, 2Н); 7,02 (с, 1Н); 7,17-7,32 (м, 6Н); 7,37 (д, 2Н); 7,46 (т, 1Н); 7,78 (д, 1Н); 7,95 (д, 1Н).

24З 8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксид)-2-флуорфеніл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 73,4-73,5°C, яку очищали перекристалізацією з метанолу, вихід 52%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 1,81 (шм, 4Н); 2,69 (шт, 2Н); 3,95 (шт, 2Н); 6,60 (д, 1Н); 6,69 (д, 2Н); 7,17-7,32 (м, 6Н); 7,41 (т, 1Н); 7,52 (с, 2Н); 7,58 (т, 1Н); 7,94 (д, 1Н); 8,06 (д, 1Н).

Приклад 25 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

25А 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран

Способом з прикладу 18В, виходячи з 7,00г (23,2ммоль) етил-{2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-гідроксиметил-2,3-дигідробензофуран-2-карбоксилату}, 3,51г (92,6ммоль) LiAlH<sub>4</sub> та 300мл сухого етилового етеру отримали потрібну сполуку, вихід 83%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,90 (дд, 1Н); 3,08 (шс, 1Н); 3,14 (дд, 1Н); 3,55 (дд, 1Н); 3,61 (дд, 1Н); 4,44 (с, 2Н); 4,50 (дд, 2Н); 4,90 (м, 1Н); 6,70 (д, 1Н); 6,98 (м, 3Н); 7,08 (с, 1Н); 7,26 (м, 2Н).

25Б 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-форміл-2,3-дигідробензофуран

Способом з прикладу 18В, виходячи з 7,00г (23,2ммоль) 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-гідроксиметил-2,3-дигідробензофурану отримали потрібну сполуку, вихід 72%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,06 (дд, 1Н); 3,30 (дд, 1Н); 4,56 (д, 2Н); 4,44 (с, 2Н); 5,09 (м, 1Н); 6,89 (д, 1Н); 7,01 (т, 2Н); 7,27 (м, 2Н); 7,67 (д, 1Н); 7,71 (с, 1Н); 9,82 (с, 1Н).

25В 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-вініл-2,3-дигідробензофуран

Способом з прикладу 20В, виходячи з 7,00г (23,2ммоль) 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-форміл-2,3-дигідробензофурану отримали потрібну сполуку, яку очищали флеш-хроматографією на колонці з

силікагелем, елюючи петролейним етером/етилацетатом (95:5), вихід 58%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,98 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 4,58 (дд, 1H); 4,66 (дд, 1H); 4,52 (д, 1H); 4,56 (д, 1H); 4,95 (м, 2H); 5,06 (д, 1H); 5,55 (д, 1H); 6,62 (дд, 1H); 6,73 (д, 1H); 7,00 (т, 2H); 7,12 (дд, 1H); 7,23-7,29 (м, 3H).

25Г 3'-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-2'-гідроксiacетифенон

Способом з прикладу 20Г, виходячи з 2-(4'-флуорбензилоксиметил)-5-вініл-2,3-дигідробензофурану та 2'-гідроксі-3'-йодацетифенону отримали потрібну сполуку, яку очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи петролейним етером/етилацетатом (85:15), вихід 63%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,58 (с, 3H); 2,96 (дд, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,63 (м, 2H); 4,50 (д, 1H); 4,56 (д, 1H); 4,96 (м, 1H); 6,76 (д, 1H); 7,01 (м, 3H); 6,85 (т, 1H); 6,99 (т, 2H); 7,08 (д, 1H); 7,22-7,32 (м, 4H); 7,37 (с, 1H); 7,57 (д, 1H); 7,70 (д, 1H); 12,88 (с, 1H).

25Д Етил-{8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилат}

Способом з прикладу 1А, виходячи з 3'-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-2'-гідроксiacетифенону та діетилоксалату отримали потрібну сполуку, вихід кількісний.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (т, 3H); 3,01 (дд, 1H); 3,26 (дд, 1H); 3,66 (м, 2H); 4,42 (к, 2H); 4,53 (д, 1H); 4,58 (д, 1H); 6,78 (д, 1H); 7,01 (м, 3H); 7,27-7,38 (м, 7H); 7,81 (дд, 2H); 7,96 (дд, 1H).

25Е 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонова кислота

Способом з прикладу 1Л, виходячи з етил-{8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 203,6-205,4°С, яку очищали виварюванням у етиловому етері, вихід 53%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 3,03 (дд, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,69 (м, 2H); 4,55 (д, 1H); 4,60 (д, 1H); 5,02 (м, 1H); 6,79 (д, 1H); 7,03 (т, 2H); 7,14 (с, 1H); 7,32 (м, 3H); 7,38-7,45 (м, 4H); 7,92 (дд, 1H); 8,01 (дд, 1H).

Приклад 26 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран

26А 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксамід

Способом з прикладу 12А, реакцією амінолізу етил-{4-оксо-8-[(E)-2-[4-(4-фенілбутоксифеніл)етен-1-іл]-4Н-1-бензопіран-2-карбоксилату} отримали жовту тверду потрібну сполуку, вихід 83%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 3,02 (дд, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,67 (м, 2H); 4,55 (с, 2H); 5,04 (м, 1H); 6,81 (д, 1H); 6,93 (с, 1H); 7,17 (т, 2H); 7,35-7,53 (м, 5H); 7,65-7,72 (м, 2H); 7,94 (д, 1H); 8,17 (д, 1H); 8,28 (шс, 1H); 8,53 (шс, 1H).

26Б 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрил

Способом з прикладу 2Г, реакцією 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбоксаміду з оксихлоридом фосфору при 0°С протягом 0,5 годин отримали потрібну сполуку, вихід 76%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,05 (дд, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,67 (м, 2H); 4,55 (д, 1H); 4,61 (д, 1H); 5,03 (м, 1H); 6,80 (с, 1H); 6,82 (д, 1H); 7,03 (т, 2H); 7,16 (д, 1H); 7,26-7,33 (м, 4H); 7,42-7,45 (м, 2H); 7,98 (д, 1H); 8,02 (д, 1H).

26В 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-2-(5-1Н-тетразоліл)-4Н-1-бензопіран

Способом з прикладу 7В, починаючи з 8-[(E)-2-[2-(4'-флуорбензилоксиметил)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]етен-1-іл]-4-оксо-4Н-1-бензопіран-2-карбонітрилу отримали жовту тверду потрібну сполуку з т.пл. 137,5-140,8°С, яку очищали перекристалізацією спочатку з пентану/хлороформу, потім - з бензолу, вихід 42%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO) δ 3,05 (дд, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,67 (м, 2H); 4,55 (с, 2H); 5,04 (м, 1H); 6,84 (д, 1H); 7,11 (с, 1H); 7,18 (т, 2H); 7,35-7,40 (м, 2H); 7,45 (д, 1H); 7,52 (т, 1H); 7,54-7,61 (м, 3H); 7,94 (д, 1H); 8,17 (д, 1H).

Тести на біологічну активність. Антагоністичну дію на LTD<sub>4</sub> сполук згідно з винаходом визначали способом інгібування рецепторів зв'язування [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub> на мембранах легень морських свинок.

Тест на інгібування рецепторів зв'язування [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub> на мембранах легень морських свинок. Мембрани легень морських свинок, що мають рецептори зв'язування [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub>, очищали способом, описаним у Mong et al. Prostaglandins, 1984, 28, 805. 150мг/мл цих очищених мембран додавали до інкубаційної суміші з вмістом 10мМ буферу PIPES (піперазин-N,N-біс(2-етансульфоновз кислота) (рН 7,4), 10мМ CaCl<sub>2</sub>, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 2мМ цистеїну, 2мМ гліцину, 0,5мМ [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub> (4700-6400ГБк/моль) та різних концентрацій тестуємих продуктів у кінцевому об'ємі 310мл. Реакційну суміш інкубували 30 хвилин при 25°С.

Зв'язаний з мембраною радіоліганд відділяли від вільного розбавленням 4мл промивочного буферу (10мМ ТРИС, рН 7,4, та 100мМ NaCl) при 0°С і фільтруванням через фільтри Whatman GF/B, використовуючи пристрій Brandel Cell Harvester. Фільтри 4 рази промивали загальним об'ємом буферу 16мл при 0°С. Радіоактивність фільтру визначали рідинною скінтіляцією.

Специфічне зв'язування визначено як різниця між загальним зв'язуванням [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub> та неспецифічним зв'язуванням, визначеним у присутності 1μМ [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub>. Отримані результати конкурентного тестування аналізували обчислювальною програмою з визначенням константи інгібування кожної сполуки (K<sub>i</sub>), використовуючи вирівнювання Ченга-Прусса (Cheng et al. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3094).

$K_i = IK_{50} / (1 + [L] / K_d)$

де IK<sub>50</sub> - концентрація сполуки, що витісняє 50% зв'язаного радіоліганда, [L] - концентрація вільного [<sup>3</sup>H]-LTD<sub>4</sub>, а K<sub>d</sub> - константа дисоціації LTD<sub>4</sub>, отримана незалежним шляхом з використанням Скотчард-аналізу.

Вибрані сполуки загальної формули I дають в описаному тесті величини K<sub>i</sub> 0,1-1000нМ. Активність деяких сполук представлено у таблиці.

Таблиця 1

Сполука з прикладу №	K <sub>i</sub> інгібування рецепторів зв'язування [ <sup>3</sup> H]-LTD <sub>4</sub>
1	154±34
2	12,0±4
3	5,6±0,5
4	2,3±0,2
5	24,0±3
6	6,0±2,1
7	1,88±0,2
8	1,73±0,2
9	1,1±0,2
10	9,0±0,8
11	1,9±0,04
12	0,39±0,1
13	9,3±3
14	4,2±1,1
15	102±48
16	169±24
17	1200±440
18	174±43
19	6,0±1,0
20	6,2±1,3
21	0,5±0,2
22	6,0±3
23	0,39±0,1
24	22,3±0,1
25	1,25±0,3
26	0,46±0,1