



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76168** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 311/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

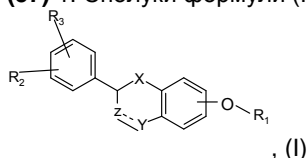
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ, ЩО Є СИЛЬНОДІЮЧИМИ ІНГІБІТОРАМИ МЕХАНІЗМУ ОБМІНУ Na^+/Ca^{+2} ПРИ ЛІКУВАННІ АРИТМІЇ

1

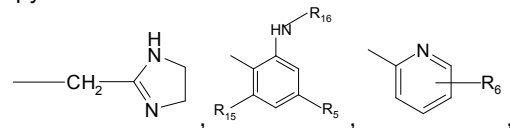
2

- (21) 2004020928
(22) 10.07.2002
(24) 17.07.2006
(86) PCT/FI02/00621, 10.07.2002
(31) 20011507
(32) 10.07.2001
(33) FI
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.
(72) Коскелайнен Туула, FI, Отсумаа Леена, FI, Карьялайнен Арто, FI, Котовуорі Пекка, FI, Тенхунен Юкка, FI, Раску Сірпа, FI, Норе Пентті, FI, Тайнен Ейя, FI, Термякангас Оллі, FI
(73) ОРІОН КОРПОРЕЙШН, FI
(56) GB 1 154 119
GB 1 068 751
EP 1 031 556
(57) 1. Сполуки формули (I):



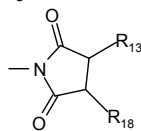
в якій:

X являє собою -O-, -CH₂- або -C(O)-;
Z являє собою -CHR₉- або валентний зв'язок;
Y являє собою -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- або -S(O₂)-, за умови, що у тому випадку, коли Z являє собою валентний зв'язок, Y не є C(O);
пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок у тому випадку, коли Z являє собою -CR₉- і Y являє собою -CH-, C(OR₁₀)-, або -C(NR₁₁R₁₂)-;
R₁ являє собою -(CH₂)_nNR₄R₇ або одну з наступних груп:



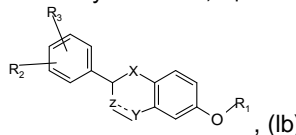
n дорівнює 1-4,
R₂ і R₃ незалежно являють собою H, нижчий алкіл, нижчий алкокси, -NO₂, галоген, -CF₃, -OH, -NHR₈ або -COOH,
R₄ і R₇ незалежно являють собою H, нижчий алкіл або нижчий гідроксіалкіл,
R₅ незалежно являє собою H, нижчий алкокси, -

CF₃, -NH₂ або -CN,
R₆ являє собою -NO₂, -NR₁₄R₁₉, -CF₃ або



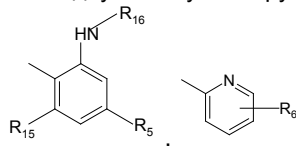
R₈ і R₁₆ незалежно являють собою H або ацил,
R₉ являє собою H або нижчий алкіл,
R₁₀ являє собою H, алкілсульфоніл або ацил,
R₁₁ і R₁₂ незалежно являють собою H, нижчий алкіл або ацил,
R₁₃ і R₁₈ незалежно являють собою H або -OR₂₀,
R₁₄ і R₁₉ незалежно являють собою H, ацил, алкілсульфоніл, C(S)NHR₁₇ або C(O)NHR₁₇,
R₁₅ являє собою H або NH₂,
R₁₇ являє собою H або нижчий алкіл,
R₂₀ являє собою H або ацил;
та їх фармацевтично прийнятні солі і складні ефіри.

2. Сполука за п. 1, що має структуру



де R₂, R₃, X, Z, Y і R₁ є такими, як вони визначені вище.

3. Сполука за п. 1 або 2, де X є O і Z і Y є -CH₂-.
4. Сполука за будь-яким з пунктів 1 або 2, де X є O, Z є -CH₂- і Y є CHOH.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R₁ являє собою одну з наступних груп:



6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R₆ є NO₂ або -NR₁₄R₁₉.
7. Сполука за п. 6, де R₁₄ і R₁₉ незалежно являють собою H, ацил або алкілсульфоніл.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R₁₅ і R₁₆ являють собою H.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R₅ являє собою H або нижчий алкокси.

(13) **C2**(11) **76168**(19) **UA**

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R_2 і R_3 незалежно являють собою H або галоген.
 11. Сполука за п. 10, де галоген являє собою фтор.
 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де $n=2$.
 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R_4 і R_7 являють собою метил.
 14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 разом з фармацевтично прийнятним но-

сієм.

15. Спосіб інгібування механізму обміну іонів Na^+/Ca^{2+} у клітині, при якому вводять суб'єкту, у випадку необхідності, терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

16. Спосіб лікування аритмії, при якому вводять суб'єкту, у випадку необхідності, терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

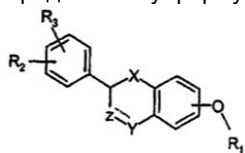
Даний винахід відноситься до нових терапевтично активних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів. Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки як активні інгредієнти. Сполуки винаходу є сильнодіючими інгібіторами механізму обміну іонів Na^+/Ca^{2+} .

Механізм обміну іонів Na^+/Ca^{2+} є одним з механізмів перенесення іонів, що регулюють концентрацію іонів натрію і кальцію у клітинах. Сполуки, які вибірно інгібують механізм обміну іонів Na^+/Ca^{2+} і внаслідок цього запобігають надмірному навантаженню Ca^{2+} у клітинах, можуть застосовуватися для запобігання механізму пошкодження клітин серцевого м'яза і подібних після ішемії та реперфузії. Дані сполуки застосовні при лікуванні ішемічних захворювань серця, ішемічних церебральних захворювань, ішемічних ниркових захворювань і при захисті клітин під час тромболітичної терапії, пластичної операції на судинах, обхідної операції коронарної артерії або трансплантації органів і аритмії.

Сполуки, здатні інгібувати систему обміну Na^+/Ca^{2+} , були представлені раніше, наприклад, в опублікованих [патентах WO 97/09306, EP 0978506, EP 1031556, JP 11049752 і JP 11302235.]

Було виявлено, що сполуки формули (I), зокрема, є сильнодіючими інгібіторами механізму обміну іонів Na^+/Ca^{2+} і успішно можуть використовуватися при лікуванні аритмії.

Сполуки даного винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі і складні ефіри мають структуру, представлену формулою (I):



(I)

в якій:

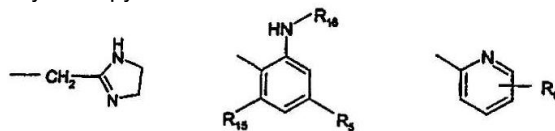
X являє собою -O-, -CH₂- або -C(O)-;

Z являє собою -CHR₉- або валентний зв'язок;

Y являє собою -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- або -S(O₂)-, за умови, що у тому випадку, коли Z являє собою валентний зв'язок, Y не є C(O);

пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок у тому випадку, коли Z являє собою -CR₉- та Y являє собою -CH-, C(OR₁₀)- або -C(NR₁₁R₁₂)-;

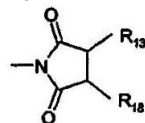
R_1 являє собою -(CH₂)_nNR₄R₇ або одну з наступних груп:



n дорівнює 1-4,

R_2 і R_3 незалежно являють собою H, нижчий алкіл, нижчий алкокси, -NO₂, галоген, -CF₃, -OH, -NHR₈ або -COOH,

R_4 і R_7 незалежно являють собою H, нижчий алкіл або нижчий гідроксильний алкіл, R_5 незалежно являє собою H, нижчий алкокси, -CF₃, -NH₂ або -CN, R_6 являє собою -NO₂, -NR₁₄R₁₉, -CF₃ або



R_8 і R_{16} незалежно являють собою H або ацил, R_9 являє собою H або нижчий алкіл, R_{10} являє собою H, алкілсульфоніл або ацил, R_{11} і R_{12} незалежно являють собою H, нижчий алкіл або ацил,

R_{13} і R_{18} незалежно являють собою H або -OR₂₀,

R_{14} і R_{19} незалежно являють собою H, ацил, алкілсульфоніл, C(S)NHR₁₇ або C(O)NHR₁₇,

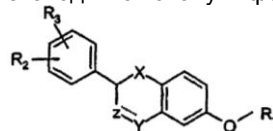
R_{15} являє собою H або NH₂,

R_{17} являє собою H або нижчий алкіл,

R_{20} являє собою H або ацил;

і їх фармацевтично прийнятні солі та складні ефіри.

В одному класі переважних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів знаходяться сполуки формули:



(Ib)

в якій R_1 , R_2 , R_3 , X, Y і Z є такими, як вони визначені вище. В іншому класі переважних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів знаходяться сполуки формули (I), в якій X являє собою O і Z являє собою -CH₂-. У ще одному іншому класі переважних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів знаходяться сполуки формули (I), в якій X являє

собою O і Z являє собою $-\text{CH}_2-$ і Y являє собою CHON .

В одному підкласі переважних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів знаходяться сполуки формули (I), в якій R_1 являє собою одну з наступних груп:



В іншому підкласі переважних сполук знаходяться сполуки, в яких R_6 являє собою $-\text{NO}_2$ або $-\text{NR}_{14}\text{R}_{19}$. У групі даного підкласу R_{14} і R_{19} незалежно являють собою H, ацил або алкілсульфоніл, R_{15} і R_{16} переважно являють собою H, і R_5 являє собою H або нижчий алкокси.

В одному підкласі переважних сполук знаходяться сполуки, в яких R_2 і R_3 незалежно являють собою H або галоген. Переважний галоген являє собою фтор.

В одному класі переважних сполук знаходяться сполуки, в яких $n=2$. R_4 і R_7 переважно являють собою метил.

У даному винаході пропонується також фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) разом з фармацевтично прийнятним носієм.

У даному винаході пропонується також спосіб інгібування механізму обміну іонів $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ у клітині, що включає введення суб'єкту, у випадку необхідності, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

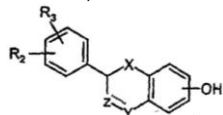
У даному винаході пропонується також спосіб запобігання надмірному навантаженню іонів Ca^{2+} у клітинах, що включає введення суб'єкту, у випадку необхідності, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

У даному винаході пропонується також спосіб лікування аритмії, що включає введення суб'єкту, у випадку необхідності, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Фіг.1 показує протиаритмічні дії сполуки прикладу 27 на післяскорочення ізольованих сосочкових м'язів морської свинки, викликані убаїном.

Фіг.2 показує протиаритмічні дії сполуки прикладу 67 на післяскорочення ізольованих сосочкових м'язів морської свинки, викликані убаїном.

Сполуки винаходу можуть бути одержані з відповідних похідних фенолу (II), де R_2 , R_3 , X, Z і Y є такими, як вони визначені вище.



(II)

Синтези показані на схемі 1, де формула (II) скорочено представлена як Ar-OH (II) і R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{15} і R_{16} є такими, як вони визначені вище, і Hal означає галоген.

Сполуки формули (II) можуть взаємодіяти з похідними 1-хлор-2-нітробензолу з утворенням нітрофеноксисполук (10), які, у свою чергу, у результаті гідратування перетворюються у похідні феніламіну (11). 5-нітропіридин-2-ілоксисполуки (12) одержують шляхом взаємодії з 2-хлор-5-нітропіридином.

Похідні 2-оксиметилімідазоліну (14) можуть бути синтезовані з похідних фенолу (II) через проміжну сполуку, що являє собою простий ціанометилловий ефір (13), який перетворюється з використанням відомого методу [наприклад, J. Med. Chem. 1994, 37(12), 1814] в імідазолін (14). Похідні алкоксіазиду (16) одержують у результаті взаємодії відповідних галогеналкоксисполук (15) з азидом натрію. Азида (16) перетворюються в аміни (17) шляхом взаємодії з трифеніламіном. 2-(Диметиламіно)етокси сполуки (18) одержують взаємодією фенолів формули (II) з

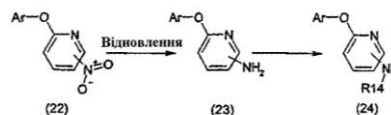


Схема 2

Як показано на наступній схемі 3, коли R_2 і R_3 є такими, як вони визначені вище, похідні 6- і 7-гідроксифлавану одержують з відповідних флаванонів (1) відновленням за Клеменсеном. 6- і 7-гідроксифлаванони (1) комерційно доступні або можуть бути синтезовані методами, описаними у літературі, [наприклад, в: J. Org. Chem., 1960, 25, 1247-9 і J. Org. Chem., 1958, 23, 1159-61] або як показано далі на схемі 5.

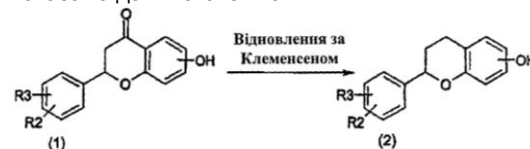


Схема 3

Наступна схема 4, де R_2 і R_3 є такими, як вони визначені вище, показує синтез 2-феніліндан-5-олів (9). Конденсація p-анісового альдегіду (3) із заміщеною фенілоцтовою кислотою (4) дає суміш цис- і трансізомерів відповідної акрилової кислоти (5). Після гідратування і внутрішньомолекулярної реакції Фріделя-Крафтса функціональна карбонільна група 1-інданонів (7) може бути відновлена відновленням за Клеменсеном. І, нарешті, метоксііндан (8) нагрівають зі зворотним холодильником у концентрованій бромистоводневій кислоті з одержанням 2-феніліндан-5-олів (9).

Похідні 2-фенілхроман-4,6-діолу (37) одержують з відповідних 6-гідроксифлаванонів (36) відновленням, як показано на схемі 6. Вказані похідні діолу можуть бути потім відновлені у 6-гідроксифлавани (38).

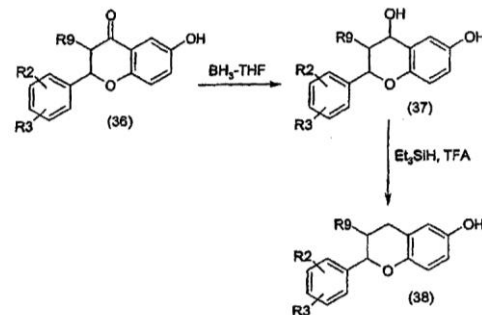


Схема 6

Як показано на наступній схемі 7, похідні 4-аміно-2-фенілхроманолу (19) можуть бути синтезовані з відповідних флаванонів (1) через гідрокси-

2-фенілхроман-4-оноксими (20). Відновлення похідного оксиму дає 4-аміно-2-фенілхроманоли (21), які можуть бути алкіловані або ациловані загальновідомими методами. Похідні 4-гідрокси-2-фенілхроманолю можуть бути оброблені подібними методами.

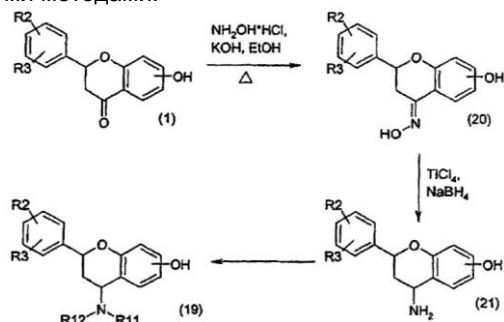


Схема 7

Наступна схема 8, де R_2 і R_3 є такими, як вони визначені вище, показує синтез 7-гідроксіізофлавонів (29) і 7-гідроксіізофлавонів (30). Ацилювання 3-метоксифенолу заміщеними фенілоцтовими кислотами дає відповідні 2-гідроксидезоксибензоїни (27), які можуть бути циклізовані з триетилортоформіатом з одержанням ізофлавонів (28). У результаті видалення захисту з використанням бромистоводневої кислоти і каталітичного гідронування утворюються 7-гідроксіізофлаволи (30).

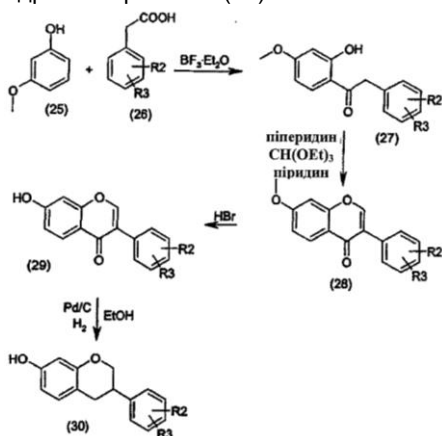


Схема 8

Наступна схема 9 показує синтез 2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіин-6-олу (34). Реакція 2-меркаптобензол-1,4-діолу з епоксидним полімером стиролу у присутності основи дає сульфід (33). У результаті замикання кільця з використанням катіоніту у кислій формі одержують 2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіин-6-ол (34).

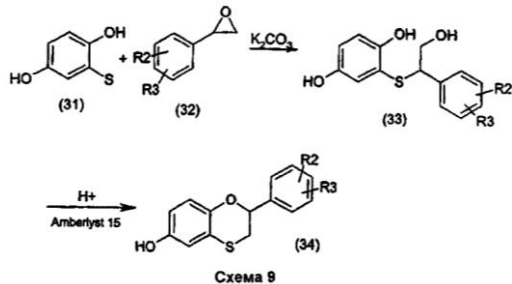


Схема 9

Наступна схема 10 показує синтез 6-феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олу (41) і 6-гідрокси-2-феніл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-ону (40). Каталізоване Pd α-арилування 6-метокси-1-тетралону дає 6-метокси-2-феніл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (39), після деметилювання якого одержують фенолову сполуку (40).

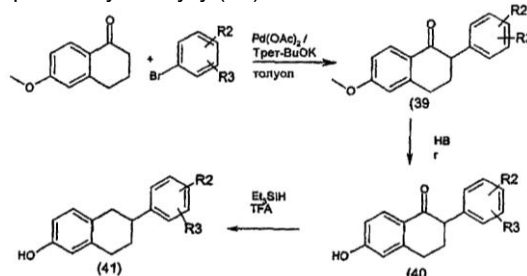


Схема 10

Наступна схема (11), де R_2 і R_3 є такими, як вони визначені вище, показує синтез 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-олів (45). Після захисту гідроксильних груп 2,5-дигідроксіацетофенону вказаний кетон перегрупується з перекислотами і після гідролізу утворюється фенол. Фенол конденсується з галогенкетонем і після відновлення і видалення захисних груп гідроксифенол (44) циклізується у 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ол (45).

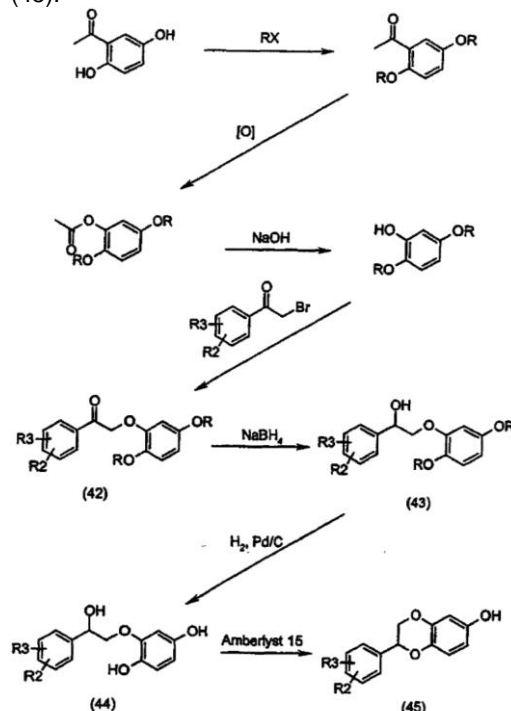


Схема 11

Солі і складні ефіри сполук можуть бути одержані відомими методами. Фізіологічно прийнятні солі використовуються як активні лікарські засоби. Прикладами таких солей є солі з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота або азотна кислота, і солі з органічними кислотами, такими як метансульфонова кислота, лимонна кислота або винна кислота. Фізіологічно прийнятні складні ефіри також застосовуються як активні лікарські засоби.

Прикладами є складні ефіри з аліфатичними або ароматичними кислотами, такими як оцтова кислота, або з аліфатичними або ароматичними спиртами.

Використаний у даному описі термін «алкіл» сам по собі або як частина іншої групи включає радикали як з прямим, так і з розгалуженим і циклізованим ланцюгом, що містять до 18 атомів вуглецю, переважно від 1 до 7 атомів вуглецю, найбільш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Використаний у даному описі термін «нижчий алкіл» сам по собі або як частина іншої групи включає радикали як з прямим, так і з розгалуженим і циклізованим ланцюгом, що містять від 1 до 7, переважно від 1 до 4, найбільш переважно 1 або 2 атоми вуглецю. Конкретні приклади алкільних і нижчих алкільних залишків відповідно являють собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, пентил, циклопентил, гексил, циклогексил, октил, децил і додецил, включаючи різні їх ізомери з розгалуженим ланцюгом.

Використаний у даному описі термін «алкокси» сам по собі або як частина іншої групи включає визначену вище алкільну групу, зв'язану з атомом кисню.

Використаний у даному описі термін «ацил» сам по собі або як частина іншої групи відноситься до алкілкарбонільної або алкенілкарбонільної групи, при цьому алкільна і алкенільна групи визначені вище.

Сполуки винаходу можуть бути введені хворому у терапевтично ефективних кількостях, які звичайно знаходяться у діапазоні від близько 0,05 до 200 мг, переважно від 0,1 до 100 мг, більш переважно від 0,5 до 50 мг на день в залежності від віку, маси тіла, стану хворого, способу введення лікарського засобу та використовуваного інгібітору обміну $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Сполуки винаходу можуть бути приготовані у вигляді лікарських форм з використанням методик, відомих у даній області. Вони можуть бути введені хворому як такі або у комбінації з відповідними фармацевтичними ексципієнтами у формі таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, емульсій, суспензій або розчинів. Вибір придатних інгредієнтів для композиції здійснюється звичайним шляхом фахівцем у даній області відповідно до практики, що встановилася. Очевидно, що можуть бути також використані відповідні носії, розчинники, гелетвірні інгредієнти, інгредієнти, які утворюють дисперсію, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, змочувальні речовини та інші інгредієнти, що звичайно використовуються у технології даної області. Композиції, що містять активну сполуку, можуть бути введені ентерально або парентерально, при цьому пероральний спосіб введення є переважним. Вміст активної сполуки у композиції складає від близько 0,5 до 100%, переважно від близько 0,5 до близько 20% з розрахунку на загальну масу композиції.

Випробовували дію сполук винаходу на аритмію сосочкових м'язів морської свинки, викликану убаїном.

Методи

Сосочкові м'язи морської свинки поміщали у горизонтальну кювету для м'язів. До іншого кінця м'яза прикріплювали гачок, з'єднаний з датчиком

сили скорочень м'яза. М'язові препарати електрично стимулювали полем при частоті 1 Гц за допомогою платинових електродів. Для підвищеного злиття м'язових препаратів використовували модифікований розчин Tyrode. Склад розчину Tyrode був наступним (мМ): NaCl 135, $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 1, KCl 5, $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 2, NaHCO_3 15, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1 і глюкоза 10. Розчин Tyrode газували карбогеном (95% O_2 , 5% CO_2) для встановлення рН при значенні 7,4. Експерименти здійснювали при 37°C. Аналіз судомних напружень м'яза здійснювали із застосуванням системи для вимірювання потенціалу дії і сили скорочень (ACFO v 1,0, Fision Ltd, Фінляндія).

Інгібування аритмії, викликаного убаїном

Убаїн за рахунок блокування натрійкалійаденозинтрифосфатази підвищує вміст внутрішньоклітинного натрію, який замінюється на кальцій за допомогою NCX. Підвищений вміст внутрішньоклітинного кальцію приводить до надмірного навантаження саркоплазматичної сітки (SR) і мимовільного вивільнення кальцію з SR, що викликає уповільнені поляризації післядії (DAD). Еквівалентністю DAD у сигналі сили скорочень м'яза є післяскорочення (AC), які розглядаються як мимовільні судомні скорочення після стимуляції регульованого судомного скорочення.

Сполуки винаходу уповільнювали появу післяскорочень і зменшували їх амплітуду. Як показано на фіг. 1, вказана у заголовку прикладу 27 сполука при концентрації 30 мкМ уповільнювала появу післяскорочень $[38 \pm 7,5 \text{ хв. у порівнянні з наповнювачем: } 25 \pm 8,9 \text{ хв. (середній } \pm \text{SD), } p=0,013, n=5]$ і зменшувала максимальну амплітуду післяскорочень №1 ($74 \pm 16 \text{ мВ у порівнянні з наповнювачем: } 143 \pm 54 \text{ мВ, } p=0,008$, однобічний ANOVA з подальшим LSD; $n=5$). Як показано на Фіг.2, вказана у заголовку прикладу 67 сполука при концентрації 10 мкМ зменшувала максимальну амплітуду після скорочень №1 ($88 \pm 20 \text{ мВ у порівнянні з наповнювачем: } 143 \pm 54 \text{ мВ, } p=0,027, n=5$).

ПРИКЛАДИ

Приклад 1:

5-Нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

а) 2-фенілхроман-6-ол

Цинк (5,4г, 83,2моль), хлорид ртуті (II) (340мг), концентрований хлористий водень (0,2мл) і воду змішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і суміш декантували. У суміш оцтової кислоти (25мл), концентрованого хлористого водню (5,2мл) і води (2мл) додавали 6-гідроксифлаванон (1,0г) у вигляді суспензії. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1½ години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували і фільтрат екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO_3 , потім водою і сушили над Na_2SO_4 . 2-Фенілхроман-6-ол очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан:етилацетат (2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ : 8,78 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 5H), 6,63 (д, 1H, $J=8,6 \text{ Гц}$), 6,51 (дд, 1H, $J=8,6, 2,9 \text{ Гц}$), 6,48 (д, 1H, $J=2,9 \text{ Гц}$), 4,98 (дд, 1H, $J=9,9, 2,2 \text{ Гц}$), 2,89 (ддд, 1H, $J=16,7, 11,3, 6,1 \text{ Гц}$), 2,63 (ддд, 1H, $J=16,7, 5,5, 3,3 \text{ Гц}$), 2,10 (м,

1H), 1,94 (м, 1H).

б) 5-Нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин
У розчин 2-фенілхроман-6-олу (300мг) у сухо-му ДМФА (3мл) додавали фторид калію (225мг). Після перемішування суміші, що утворилася, при 120°C протягом 30 хвилин додавали 2-хлор-5-нітропіридин (195мг). Реакційну суміш перемішували протягом ще 6½ годин при 120°C. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1М розчин HCl і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим розчином NaCl і сушили над Na₂SO₄. 5-Нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин перекристалізовували з суміші ацетон-2-пропанол (1:5).

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,00 (д, 1H, J=2,9Гц), 8,60 (дд, 1H, J=9,2, 2,9Гц), 7,47-7,32 (м, 5H), 7,20 (д, 1H, J=9,2Гц), 7,00-6,89 (м, 3H), 5,15 (дд, 1H, J=10,1, 2,2Гц), 2,99 (ддд, Ш, J=16,8, 11,3, 6,2Гц), 2,75 (ддд, 1H, J=16,8, 5,4, 3,3Гц), 2,18 (м, 1H), 2,02 (м, 1H).

Приклад 2:

Диметил[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)етил]амін
Карбонат цезію (230мг) і надлишок 2-(диметиламіно)етилхлориду в етилацетаті додавали у розчин 2-фенілхроман-6-олу (150мг) в ацетонітрилі (5мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після видалення розчинників залишок переносили у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і потім насиченим розчином NaCl і сушили над Na₂SO₄. Диметил[2-(2-фенілхроман-6-ілокси)етил]амін кристалізували з гептану.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,43-7,30 (м, 5H), 6,75-6,67 (м, 3H), 5,03 (дд, 1H, J=10,0, 2,2Гц), 3,95 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,94 (ддд, 1H, J=16,7, 10,9, 5,8Гц), 2,69 (ддд, 1H, J=16,7, 5,2, 3,3Гц), 2,58 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H).

Приклад 3:

Гідрохлорид 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну

а) 6-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроман

2-Фенілхроман-6-ол (500мг) і 1-хлор-4-метокси-2-нітробензол (390мг) розчиняли у ДМСО (10мл). Додавали гідроксид калію (230мг) та йодид калію (520мг) і суміш, що утворилася, перемішували при 90°C протягом 1 години. Після охолодження її вливали в 1М розчин HCl (20мл) і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою до одержання нейтрального середовища і потім насиченим розчином NaCl і сушили над Na₂SO₄. Після випарювання розчинників одержували 6-(4-метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроман розтиранням у метанолі.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,58 (д, 1H, J=3,1Гц), 7,45-7,33 (м, 6H), 7,28 (дд, 1H, J=9,2Гц, 3,1Гц), 7,10 (д, 1H, J=9,2Гц), 6,86-6,78 (м, 3H), 5,10 (дд, 1H, J=10,0, 1,9Гц), 3,83 (с, 3H), 2,92 (ддд, 1H, J=16,9, 11,2, 5,9Гц), 2,75 (ддд, 1H, J=16,9, 7,9, 4,2Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) Гідрохлорид 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну 6-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроман (360мг) розчиняли в етилацетаті і додавали 10% паладій на вугіллі (90мг). Реакційну суміш гідрували протягом 2 годин при нормально-

му тиску і кімнатній температурі. Потім її фільтрували через пухкий шар целіту і промивали етилацетатом. Виділяли 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламін у вигляді його хлористоводневої солі.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,44-7,33 (м, 5H), 6,83-6,72 (м, 4H), 6,68 (д, 1H, J=2,9Гц), 6,48 (дд, 1H, J=8,9, 2,8Гц), 5,07 (дд, 1H, J=10,0, 2,2Гц), 3,70 (с, 3H), 2,93 (ддд, 1H, J=17,0, 11,1, 6,1Гц), 2,68 (ддд, 1H, J=17,0, 8,3, 4,5Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

Приклад 4:

2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)етиламінметансульфонат

а) 6-(2-азидоетокси)-2-фенілхроман

2-Фенілхроман-6-ол (340мг), 1-бром-2-хлоретан (1,25мл) і карбонат цезію (997мг) розчиняли в ацетонітрилі (4мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури її вливали в 1М розчин HCl та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані дихлорметанові екстракти промивали водою і сушили над Na₂SO₄. Суміш пропускали через колонку з силікагелем з використанням як елюенту суміші етилацетат:гексан (1:7), в результаті одержували 190мг похідного галогенетану. Його розчиняли у ДМФА (5мл) і додавали азид натрію (214мг). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш фільтрували. До фільтрату додавали етилацетат і потім його промивали один раз 1М розчином HCl і потім декілька разів водою і сушили над Na₂SO₄. Розчинники випарювали при зниженому тиску з одержанням при цьому 6-(2-азидоетокси)-2-фенілхроману.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,44-7,32 (м, 5H), 6,78-6,71 (м, 3H), 5,04 (дд, 1H, J=10,1, 2,3Гц), 4,10 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,60 (т, 2H, J=4,8Гц), 2,95 (ддд, 1H, J=16,8, 11,1, 6,0Гц), 2,70 (ддд, 1H, J=16,8, 5,3, 3,3Гц), 2,14 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) 2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)етиламінметансульфонат

У розчин 6-(2-азидоетокси)-2-фенілхроману (155мг) у тетрагідрофурані додавали трифенілфосфін (165мг) і 40мкл води. Суміш, що утворилася, перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Виділяли 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)етиламін у вигляді його метансульфонатної солі.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,91 (уш.с, 3H), 7,44-7,32 (м, 5H), 6,81-6,75 (м, 3H), 5,05 (дд, 1H, J=9,9, 2,3Гц), 4,08 (т, 2H, J=5,1Гц), 3,19 (м, 2H), 2,95 (ддд, 1H, J=16,8, 11,0, 5,9Гц), 2,71 (ддд, 1H, J=16,8, 5,2, 3,4Гц), 2,30 (с, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

Приклад 5:

Гідрохлорид 2-(2-фенілхроман-6-ілоксиметил)-4,5-дигідро-1H-імідазолу

а) (2-Фенілхроман-6-ілокси)ацетонітрил

У розчин 2-фенілхроман-6-олу (200мг) в ацетонітрилі (3мл) додавали карбонат цезію (310мг) і хлорацетонітрил (62мкл). Суміш, що утворилася, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційній суміші давали можливість охолоджуватися до кімнатної температури і додавали 1М розчин HCl і її екстрагували етилацетатом.

Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим розчином NaCl і сушили над Na₂SO₄. Розчинники випарювали при зниженому тиску з одержанням 2-фенілхроман-6-ілокси)ацетонітрилу.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,44-7,30 (м, 5H), 6,86-6,81 (м, 3H), 5,08 (дд, 1H, J=9,8, 2,2Гц), 5,07 (с, 2H), 2,97 (ддд, 1H, J=16,9, 10,9, 6,0Гц), 2,71 (ддд, 1H, J=16,9, 5,0, 3,4Гц), 2,15 (м, 1H), 1,97 (м, 1H).

б) Гідрохлорид 2-(2-фенілхроман-6-ілоксиметил)-4,5-дигідро-1H-імідазолу

У розчин (2-фенілхроман-6-ілокси)ацетонітрилу (270мг) у діетиловому ефірі і 90мкл абсолютного етанолу при охолодженні на бані з льодом пропускали сухий HCl. Реакційну суміш випарювали досуха після утворення проміжного імідату. Залишок розчиняли в абсолютному етанолі і до охолодженого розчину додавали 252мкл етилендіаміну. Реакційній суміші давали можливість нагріватися до кімнатної температури, випарювали досуха, розчиняли у дихлорметані і промивали водою. Об'єднані органічні шари сушили і обробляли вугіллям. Виділяли 2-(2-фенілхроман-6-ілоксиметил)-4,5-дигідро-1H-імідазол у вигляді його HCl солі.

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

Приклад 6:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он
6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он одержували з використанням 200мг 6-гідроксифлаванону, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 7:

7-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он

7-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он одержували з використанням 150мг 7-гідроксифлаванону, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 8:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-ол

а) 2-Фенілхроман-4,6-діол

У суспензію 6-гідроксифлаванону (1,0г) у сухому ТГФ (11,5мл) додавали по краплях в атмосфері азоту розчин комплексу боран-ТГФ (12,5мл, 1,0 у ТГФ). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури її вливали у

суміш льоду і розчину 2М HCl. 2-Фенілхроман-4,6-діол фільтрували.

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

(б) 6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-ол

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-ол одержували з 1,5г 2-фенілхроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт пропускали через колонку з силікагелем з використанням як елюенту суміші толуол:етилацетат (4:1) і потім кристалізували з 2-пропанолу.

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

Приклад 9:

2-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(3-Фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2',5'-Дигідроксіяцетофенон (1,50г) розчиняли у теплій льодяній оцтовій кислоті (26мл). Додавали 3-фторбензальдегід (1,35г) і ацетат амонію (0,98г). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Її давали охолоджуватися до кімнатної температури і вливали на лід. Осад, що утворився, фільтрували, в результаті одержували 2,2г суміші 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону і 1-(2,5-дигідроксифеніл)-3-(3-фторфеніл)пропенону. Одержану суміш розчиняли в етанолі (90мл) і додавали ацетат натрію (1,75г). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Потім її давали можливість охолоджуватися до кімнатної температури, розбавляли водою і фільтрували. 2-(3-Фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(3-Фторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Фторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 220мг 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ол

У розчин 2-(3-фторфеніл)хроман-4,6-діолу (195мг) у дихлорметані (4мл) повільно додавали триетилсилан (960мкл). Потім у реакційну суміш додавали по краплях трифтороцтову кислоту (1,9мл) і її перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш вливали у

суміш води з льодом і екстрагували дихлорметаном. Залишок випарювали при зниженому тиску з толуолом з одержанням при цьому 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 210мг 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з 2-пропанолу.

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

Приклад 10:

5-Нітро-2-(2-фенілхроман-7-ілокси)піридин

а) 2-Фенілхроман-7-ол

2-Фенілхроман-7-ол одержували з 1,0г 7-гідроксифлаванону, застосовуючи методику прикладу 1(а), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (2:1).

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

б) 5-Нітро-2-(2-фенілхроман-7-ілокси)піридин

5-Нітро-2-(2-фенілхроман-7-ілокси)піридин одержували з 115мг 2-фенілхроман-7-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ (TLC) на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші толуол:етилацетат (15:1).

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

Приклад 11:

2-[2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2,4-Дихлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(2,4-Дихлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 1,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 1,4г 2,4-дихлорбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-DMCO) δ: 9,49 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,71 (д, 1H, J=2,0Гц), 7,57

(дд, 1H, J=8,5, 2,0Гц), 7,14 (д, 1H, J=3,0Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,8, 3,0Гц), 6,97 (д, 1H, J=8,8Гц), 5,77 (дд, 1H, J=13,5, 2,7Гц), 3,18 (дд, 1H, J=16,9, 13,5Гц), 2,78 (дд, 1H, J=16,9, 2,7Гц).

б) 2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,2г 2-(2,4-дихлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (2:1).

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

с) 2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-6-ол

2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-6-ол одержували з 625мг 2-(2,4-дихлорфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

(1) 2-[2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2,4-Дихлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 530мг 2-(2,4-дихлорфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (3:1).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 9,06 (д, 1H, J=2,7Гц), 8,47 (дд, 1H, J=9,0, 2,7Гц), 7,56 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,41 (д, 1H, J=2,0Гц), 7,33 (дд, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 7,02 (д, 1H, J=9,0Гц), 6,99-6,92 (м, 3H), 5,39 (дд, 1H, J=10,4, 2,2Гц), 3,06 (ддд, 1H, J=16,9, 11,9, 6,0Гц), 2,83 (ддд, 1H, J=16,9, 5,3, 2,7Гц), 2,34 (м, 1H), 1,89 (м, 1H).

Приклад 12:

2-[2-(3-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(3-Хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(3-Хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 2,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 1,85г 3-хлорбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(3-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 730мг 2-(3-хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3-Хлорфеніл)хроман-6-ол

2-(3-Хлорфеніл)хроман-6-ол одержували з 635мг 2-(3-хлорфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(3-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(3-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 590мг 2-(3-хлорфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували із суміші 2-пропанолу і етилацетату (3:1).

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

Приклад 13:

2-[2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(3,5-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он
2-(3,5-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 1,0г 2',5'-дигідроксіяцетофенону і 1,12г 3,5-дифторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 800мг 2-(3,5-дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-6-ол

2-(3,5-Дифторфеніл) хроман-6-ол одержували з 500мг 2-(3,5-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

2,62 (ддд, 1H, J=16,7, 8,9, 5,0Гц), 2,15 (м, 1H), 1,93 (м, 1H).

д) 2-[2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(3,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 340мг 2-(3,5-дифторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші толуол-етилацетат і потім викристалізовували з 2-пропанолу.

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

Приклад 14:

2-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2,5-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он
2-(2,5-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіяцетофенону і 2,57мл 2,5-дифторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,0г 2-(2,5-дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ол

2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ол одержували з 420мг 2-(2,5-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 100мг 2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з 2-пропанолу.

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

Приклад 15:

2-[2-(3-Бромфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(3-Бромфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(3-Бромфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 2,3мл 3-бромбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(3-Бромфеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Бромфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,0г 2-(3-бромфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

в) 2-(3-Бромфеніл)хроман-6-ол

2-(3-Бромфеніл)хроман-6-ол одержували з 700мг 2-(3-бромфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(3-Бромфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(3-Бромфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 339мг 2-(3-бромфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт фільтрували через силікагель з використанням як елюенту суміші толуол-етилацетат і потім кристалізували з 2-пропанолу.

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

Приклад 16:

2-[2-(4-Етилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(4-Етилфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(4-Етилфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 1,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 0,8мл 4-етилбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

J=16,9, 13,0Гц), 2,75 (дд, 1H, J=16,9, 2,9Гц), 2,62 (кв, 2H, J=7,5Гц), 1,18 (т, 3H, J=7,5Гц).

б) 2-(4-Етилфеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-Етилфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 474мг 2-(4-етилфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику, описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

в) 2-(4-Етилфеніл)хроман-6-ол

2-(4-Етилфеніл)хроман-6-ол одержували з 425мг 2-(4-етилфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу. Продукт очищали з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (3:1).

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

д) 2-[2-(4-Етилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(4-Етилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 205мг 2-(4-етилфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

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

Приклад 17:

2-(3-Метил-2-фенілхроман-6-ілокси)-5-нітропіридин

а) 6-Гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-он

6-Гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-он одержували з 2,0г 2,5-дигідроксипропіофенону і 1,63мл бензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (3:1).

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

б) 3-Метил-2-фенілхроман-4,6-діол

3-Метил-2-фенілхроман-4,6-діол одержували з 474мг 6-гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,79 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 5H), 6,88 (уш.с, 1H), 6,53 (м, 2H),

5,37 (д, 1H, J=8,0Гц), 4,70 (д, 1H, J=10,6Гц), 1,94 (м, 1H), 0,73 (д, 3H, J=6,7Гц).

с) 3-Метил-2-фенілхроман-6-ол

3-Метил-2-фенілхроман-6-ол одержували з 605мг 3-метил-2-фенілхроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-(3-Метил-2-фенілхроман-6-ілокси)-5-нітропіридин

2-(3-Метил-2-фенілхроман-6-ілокси)-5-нітропіридин одержували з 600мг 3-метил-2-фенілхроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-2-пропанол (20:1).

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

Приклад 18:

3-Метил-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он

3-Метил-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он одержували з 200мг 6-гідрокси-3-метил-2-фенілхроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (2:1) і потім кристалізували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

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

Приклад 19:

2-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2-Фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(2-Фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 2,0г 2',5'-дигідроксіяцетофенону і 1,4мл 2-фторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(2-Фторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2-Фторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,19г 2-(2-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-DMCO) δ: 8,85 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,89 (д,

1H, J=2,9Гц), 6,60 (д, 1H, J=8,7Гц), 6,54 (дд, 1H, J=8,7, 2,8Гц), 5,46 (д, 1H, J=6,9Гц), 5,35 (д, 1H, J=10,6Гц), 4,89 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,98 (м, 1H).

с) 2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ол

2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ол одержували з 800мг 2-(2-фторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 390мг 2-(2-фторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (4:1).

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

Приклад 20:

2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-нітропіридин

а) 1-[2,5-Біс(бензилокси)феніл]етанон

Суміш 1-(2,5-дигідроксифеніл)етанону (3,16г), бензилхлориду (7,04г), карбонату калію (12,4г) і 18-краун-6 (30мг) у 2-бутаноні (50мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження відфільтровували осад. Фільтрат випарювали досуха при зниженому тиску і до нього додавали простий ефір (50мл). Розчин промивали двічі розбавленим розчином гідроксиду натрію, двічі розбавленою хлористоводневою кислотою, сушили над сульфатом натрію і випарювали по суті досуха при зниженому тиску. Залишок розтирали у холодному n-гептані (30мл) і осад відфільтровували фільтрацією під розрідженням з одержанням після сушіння 2,85г 1-[2,5-біс(бензилокси)феніл]етанону.

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

б) 2,5-біс(бензилокси)феніловий ефір оцтової кислоти

Розчин 1-[2,5-біс(бензилокси)феніл]етанону (2,25г) і 40% пероцтової кислоти (1,63мл) в оцтовій кислоті (5,4мл) перемішували при 60°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури осаджений продукт збирали фільтрацією, промивали холодним простим ефіром і сушили при зниженому тиску. 2,5-Біс(бензилокси)феніловий ефір оцтової кислоти перекристалізовували з 2-пропанолу. Вихід складав 1,87г.

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

с) 2,5-Біс(бензилокси)фенол

Розчин 2,5-біс(бензилокси)фенілового ефіру оцтової кислоти (1,85г) і 5М розчину гідроксиду натрію (10,6мл) в етанолі (11мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6,5 годин. Після випарювання етанолу при зниженому тиску прозорий розчин підкислювали розбавленою хлористоводневою кислотою. Осаджений продукт збирали фільтрацією, промивали холодною водою і сушили при зниженому тиску. Вихід складав 0,56г.

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

д) 2-[2,5-Біс(бензилокси)фенокси]-1-фенілетанон

Суміш 2,5-біс(бензилокси)фенолу (0,28г), 2-бромацетофенону (0,22г), кислого карбонату калію (0,25г) і 18-краун-6 (3мг) в ацетонітрилі (4,2мл) перемішували при 22°C протягом одного тижня. Суміш фільтрували і випарювали досуха при зниженому тиску. Залишок розтирали у суміші простого ефіру (8,2мл) і води (1,4мл) при температурі бані з льодом. Продукт збирали фільтрацією, промивали холодним простим ефіром і сушили при зниженому тиску. Вихід складав 0,14г.

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

е) 2-[2,5-Біс(бензилокси)фенокси]-1-фенілетанол

До розчину 2-[2,5-біс(бензилокси)фенокси]-1-фенілетанолу (0,14г) у метанолі (0,5мл) і тетрагідрофурані (1,9мл) додавали при 0°C боргідрид натрію (6,5мл). Реакційну суміш перемішували 15хв. при 0°C і протягом 2 годин при 22°C. Після додавання води (5мл) випарювали метанол і тетрагідрофуран. Після перемішування залишку при 22°C протягом 0,5 години продукт фільтрували, промивали холодною водою і сушили при зниженому тиску. Вихід складав 0,09г.

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

ф) 2-(2-Гідрокси-2-фенілетокси)бензол-1,4-діол
Розчин 2-[2,5-біс(бензилокси)фенокси]-1-фенілетанолу (3,9г) в етанолі (175мл) гідрували у присутності 10% паладію на вугіллі (100мг) при тиску 30фунт/дюйм². Каталізатор видаляли фільтрацією і при зниженому тиску випарювали розчинник. Залишок перекристалізовували з суміші толуол-етилацетат, 8:1 (15мл). Вихід 2-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензол-1,4-діолу складав 1,2г.

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

г) 2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ол
Розчин 2-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензол-1,4-діолу (1,2г) у толуолі (75мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 7 годин у присутності каталізатора Amberlyst 15 (0,5г). Після фільтрації випарювали розчинник при зниженому тиску.

Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (толуол/етилацетат/оцтова кислота=8:1:1). Вихід 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-олу складав 0,5г.

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

h) 2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-нітропіридин

Розчин 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-олу (80мг), 2-хлор-5-нітропіридину (56мг) і карбонату калію (52мг) у диметилформаміді (1,0мл) перемішували при 120°C протягом 2 годин. Після охолодження суміші додавали воду (10мл) і осаджений продукт фільтрували, промивали водою і 2-пропанолом і сушили при зниженому тиску. Вихід складав 60мг і т.пл. 163-170°C.

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

Приклад 21:

2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-3-нітропіридин

2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-3-нітропіридин одержували з 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-олу (80мг) і 2-хлор-3-нітропіридину (56мг) таким же способом, як і вказаний вище 2-(2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-нітропіридин. Вихід складав 30мг і т.пл. <60°C.

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

Приклад 22:

2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-трифторметилпіридин

2-(2,3-Дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-трифторметилпіридин одержували з 2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-олу (80мг) і 2-хлор-5-(трифторметил)піридину (64мг) таким же способом, як і вказаний вище 2-(2,3-дигідро-2-фенілбензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-5-нітропіридин. Вихід складав 50мг і т.пл. 104-110°C.

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

Приклад 23:

5-Нітро-2-(6-феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)піридин

а) 6-Метокси-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он

Суміш ацетату паладію (II) (0,57г), рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (1,91г) і трет-бутоксиду калію (4,15г) у сухому толуолі перемішували в атмосфері аргону протягом 10 хви-

лин. Додавали бромбензол (5,34г) і 6-метокси-1-тетралон (3,0г), сольватований у сухому толуолі, і суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, вливали у насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагували етиловим ефіром. Органічний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили і випарювали. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням як елюенту толуолу і суміші толуол-етилацетат (9:1).

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

b) 6-Гідрокси-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он

6-Метокси-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он (1,0г) з 47% HBr (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до зникнення вихідних продуктів. Суміш вливали у воду і екстрагували етилацетатом. Етилацетат сушили і випарювали. Продукт перекристалізовували з толуолу.

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

c) 6-Феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол

До розчину 6-гідрокси-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-ону (50мг) у трифтороцтовій кислоті додавали триетиламін (8мг). Суміш нагрівали при 60°C протягом 3 годин. Випарювали розчинник, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили і випарювали.

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

d) 5-Нітро-2-(6-феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)піридин

6-Феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол (30мг), 2-хлор-5-нітропіридин (21мг) і фторид калію (23мг) у сухому диметилформаміді нагрівали при 120°C до зникнення вихідних продуктів. Додавали воду і 1N HCl і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетат промивали насиченим розчином солі і водою, сушили і випарювали. Продукт перекристалізовували з толуолу.

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

Приклад 24:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он одержували з використанням 50мг 6-гідрокси-2-феніл-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-ону, 33мг 2-хлор-5-нітропіридину і 37мг фториду калію, застосовуючи методику прикладу 23(d), описану для одержання 5-нітро-2-(6-феніл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)піридину.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-DMCO) δ: 9,07 (д, 1H, J=2,8Гц), 8,68 (дд, 1H, J=9,0, 2,9Гц), 8,01 (д, 1H,

J=8,5Гц), 7,37 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,21-7,38 (м, 7H), 3,96-4,04 (м, 1H), 3,15-3,23 (м, 1H), 2,98-3,04 (м, 1H), 2,39-2,48 (м, 1H), 2,25-2,31 (м, 1H).

Приклад 25:

3-N-Ацетиламіно-4-(2-фенілхроман-6-ілокси)анізол

3-Аміно-4-(2-фенілхроман-6-ілокси)анізол прикладу 3 (0,174г) розчиняли у 2мл сухого піридину в атмосфері азоту. Додавали оцтовий ангідрид (0,15мл) і 10мол.% 4-(N,N-диметиламіно)піридину (DMAP) і реакційний розчин перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі і гасили додаванням 1мл H₂O. У реакційну суміш додавали толуол і випарювали досуха. Випарювання толуолу повторювали. Продукт очищали колонковою хроматографією (CH₂Cl₂:EtOAc/98:2).

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

Приклад 26:

5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

5-Нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин прикладу 1 (2,26г) розчиняли у 350мл льодяної оцтової кислоти. Внаслідок екзотермічної реакції, кількома порціями додавали цинковий порошок (8,48г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрували. Цинк промивали льодяною оцтовою кислотою. Кислоту випарювали, додавали толуол і випарювали знову. Одержану суміш розчиняли в CH₂Cl₂ і промивали 1M NaOH. Потім водну фазу промивали CH₂Cl₂. Обидві органічні фракції об'єднували і сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали колонковою хроматографією.

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

Приклад 27:

5-N-Ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин прикладу 26 (0,955г) розчиняли у 8мл сухого піридину в атмосфері азоту. Додавали DMAP (0,038г). Внаслідок протікання сильноекзотермічної реакції у реакційний розчин при кімнатній температурі додавали по краплях AcCl (0,26мл). Реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі і гасили повільним додаванням 1мл H₂O. Додавали 50мл толуолу і випарювали досуха. Випарювання толуолу повторювали двічі. Одержану коричнювату суміш очищали колонковою хроматографією (EtOAc:CH₂Cl₂/60:40) з одержанням кристалічного, трохи жовтуватого продукту. Потім продукт очищали перекристалізацією з суміші MeOH:H₂O (71:29). Осад фільтрували і промивали 2×10мл охолодженою льодом сумішшю MeOH:H₂O (1:1).

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

6,85 (д, 2H, $J=6,8$ Гц), 6,84 (с, 1H), 5,11 (дд, 1H, $J=10,1$ Гц, $J=2,2$ Гц), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,71 (ддд, 1H, $J=16,8$ Гц, $J=5,1$ Гц, $J=1,8$ Гц), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H).

Приклад 28:

5-N,N-Діацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин прикладу 26 (0,40г) розчиняли у 1,5мл сухого піридину в атмосфері азоту. Додавали DMAP (10мол.%) і Ac_2O (1,0мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Додавали толуол і випарювали досуха. Випарювання толуолу повторювали двічі. Продукт очищали колонковою хроматографією ($EtOAc:CH_2Cl_2/60:40$).

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

Приклад 29:

2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)анілін

а) 2-Нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол

6-Гідроксифлаван (0,150г) розчиняли у сухому ДМСО (5мл) в атмосфері азоту. Додавали KI (0,166г) і KOH (0,074г) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали 2-хлор-1-нітробензол (0,104г) і розчин перемішували при $+90^\circ C$ протягом 2,5 годин. Охолоджений розчин переносили в CH_2Cl_2 і промивали H_2O і 2М NaOH. Фази розділяли і водну фазу промивали CH_2Cl_2 . Всі органічні фази об'єднували і промивали 1М HCl і потім H_2O (до pH~7) і насиченим розчином солі. Розчин сушили над Na_2SO_4 і очищали фільтрацією у невеликій колонці з силікагелем з використанням як елюенту суміші $CH_2Cl_2:n$ -гептан (60:40).

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

б) 2-(2-Фенілхроман-6-ілокси)анілін

2-Нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол

(0,160г) як звичайно розчиняли у 30мл льодяної оцтової кислоти. Додавали цинковий порошок (1,190г) кількома порціями і суміш перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Відфільтровували цинк і суміш промивали льодяною оцтовою кислотою і випарювали. Залишок від випарювання переносили у толуол і випарювали знову. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і промивали 1М NaOH. Потім розчин NaOH промивали CH_2Cl_2 . Обидві органічні фракції об'єднували і сушили над Na_2SO_4 . Очищення сирого продукту здійснювали елююванням у невеликій колонці з силікагелем з використанням як елюенту CH_2Cl_2 .

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

Приклад 30:

5-Трифторметил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

а) 2-Нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол

2-Нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол одержували застосовуючи методику прикладу 29(а), описану для одержання 2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензолу, за винятком того, що 6-гідроксифлаван (0,339г) використовували у 7мл сухого ДМСО в атмосфері азоту. Подібним чином додавали також KI (0,374г) і KOH (0,168г) і 4-хлор-3-нітро-1-трифторметилбензол (0,24мл). Продукт очищали колонковою хроматографією ($CH_2Cl_2:n$ -гептан/60:40).

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

б) 5-Трифторметил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

2-Нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол (0,311г) відновлювали цинком (1,48г) у 25мл льодяної оцтової кислоти, застосовуючи методику прикладу 29, описану для одержання 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)аніліну. Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували суміш $CH_2Cl_2:n$ -гептан/70:30).

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

Приклад 31:

5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

а) 2,4-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол

2,4-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол одержували, застосовуючи методику прикладу 29(а), описану для одержання 2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензолу, за винятком того, що 6-гідроксифлаван (0,226г) використовували у 5мл сухого ДМСО в атмосфері азоту. Подібним чином додавали також KI (0,249г), KOH (0,112г) і 2,4-динітрохлорбензол (0,210мг). Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували суміш $CH_2Cl_2:n$ -гептан/75:25).

2H -ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,88 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 8,45 (дд, 1H, $J=9,4$ Гц, $J=2,9$ Гц), 7,48-7,30 (м, 5H), 7,14 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 7,10 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,05 (дд, 1H, $J=8,8$ Гц, $J=2,9$ Гц), 6,98 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 5,16 (дд, 1H, $J=10,2$ Гц, $J=2,1$ Гц), 3,08-2,93 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H).

б) 5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін
2,4-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол (0,04г) розчиняли у 12мл льодяної оцтової кислоти і додавали цинк (0,131г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Подальшу обробку здійснювали застосовуючи методику прикладу 29, описану для одержання 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)аніліну. Продукт

очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_3\text{N}/96:4$).

¹H-ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,48-7,28 (м, 5Н), 6,74 (д, 1Н, $J=8,8\text{Гц}$), 6,63 (дд, 1Н, $J=8,8\text{Гц}$, $J=2,9\text{Гц}$), 6,57 (д, 1Н, $J=2,8\text{Гц}$), 6,49 (д, 1Н, $J=8,4\text{Гц}$), 6,02 (д, 1Н, $J=2,6\text{Гц}$), 5,81 (дд, 1Н, $J=8,4\text{Гц}$, $J=2,6\text{Гц}$), 5,03 (дд, 1Н, $J=10,0\text{Гц}$, $J=2,3\text{Гц}$), 4,62 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 2,99-2,82 (м, 1Н), 2,71-2,57 (м, 1Н), 2,20-2,06 (м, 1Н), 2,03-1,86 (м, 1Н).

Приклад 32:

5-Ціано-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

а) 4-Ціано-2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол

4-Ціано-2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол одержували, застосовуючи методику прикладу 29(а), описану для одержання 2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензолу, за винятком того, що 6-гідроксифлаван (0,453г) використовували у 10мл сухого ДМСО в атмосфері азоту. Подібним чином додавали також KI (0,498г), KOH (0,224г) і 4-хлор-3-нітробензонітрил (0,365мг). Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували суміш CH_2Cl_2 :н-гептан/90:10).

¹H-ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,64 (д, 1Н, $J=2,0\text{Гц}$), 8,06 (дд, 1Н, $J=8,8\text{Гц}$, $J=2,1\text{Гц}$), 7,08 (д, 1Н, $J=8,8\text{Гц}$), 7,07-6,93 (м, 3Н), 5,15 (дд, 1Н, $J=10,1\text{Гц}$, $J=2,1\text{Гц}$), 3,05-2,91 (м, 1Н), 2,82-2,70 (м, 1Н), 2,24-2,12 (м, 1Н), 2,08-1,92 (м, 1Н).

б) 5-Ціано-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін 4-Ціано-2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензол (0,155г; 0,4моль) відновлювали до відповідного аніліну, застосовуючи методику прикладу 29, описану для одержання 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)аніліну, за винятком того, що використовували 40мл льодяної оцтової кислоти і 0,93г цинкового порошку. Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували 100% CH_2Cl_2).

¹H-ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО) δ : 7,57-7,28 (м, 5Н), 7,06 (д, 1Н, $J=2,0\text{Гц}$), 6,95-6,78 (м, 4Н), 6,65 (д, 1Н, $J=8,3\text{Гц}$), 5,46 (с, 2Н), 5,11 (дд, 1Н, $J=10,0\text{Гц}$, $J=2,1\text{Гц}$), 3,03-2,88 (м, 1Н), 2,78-2,66 (м, 1Н), 2,23-2,10 (м, 1Н), 2,08-1,89 (м, 1Н).

Приклад 33:

N-Ацетил-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін (0,093г) розчиняли у 1мл сухого піридину в атмосфері азоту. Додавали DMAP (10мол.%) і ангідрид оцтової кислоти (0,1мл) і розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі і потім гасили 0,5мл H_2O . Розчин випарювали досуха, додавали толуол і випарювали знову. Випарювання толуолу повторювали. Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували суміш CH_2Cl_2 :і-PrOH/98:2) і перекристалізовували з 0,5мл нагрітого абсолютного етанолу охолодженням і додаванням 0,5мл.

¹H-ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО) δ : 9,43 (с, 1Н), 7,96 (м, 1Н), 7,48-7,30 (м, 5Н), 7,08-6,99 (м, 2Н), 6,89-6,74 (м, 4Н), 5,10 (дд, 1Н, $J=9,9\text{Гц}$, $J=2,0\text{Гц}$), 3,03-2,88 (м, 1Н), 2,76-2,65 (м, 1Н), 2,21-2,11 (м, 1Н), 2,10-1,91 (м, 1Н), 2,06 (с, 3Н).

Приклад 34:

3-Нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

6-Гідроксифлаван (0,150г) розчиняли у 3мл сухого ДМФА в атмосфері азоту. Додавали КР (0,117г) і розчин перемішували протягом 30 хвилин при 120°C. Розчин трохи охолоджували, додавали 2-хлор-3-нітропіридин (0,212г) і перемішували протягом 7 годин при +120°C і всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш переносили в EtOAc і додавали 1М HCl і воду і розділяли фази. Органічну фазу промивали водою і рН доводили до 7,0 1М NaOH. Органічну фазу промивали водою, насиченим розчином солі і сушили над Na_2SO_4 . Продукт очищали колонковою хроматографією (CH_2Cl_2 :н-гептан/80:20).

¹H-ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,55 (дд, 1Н, $J=7,9\text{Гц}$, $J=1,7\text{Гц}$), 8,42 (дд, 1Н, $J=4,9\text{Гц}$, $J=1,7\text{Гц}$), 7,51-7,29 (м, 6Н), 7,02-6,92 (м, 2Н), 6,88 (д, 1Н, $J=8,7\text{Гц}$), 5,14 (дд, 1Н, $J=10,0\text{Гц}$, $J=2,1\text{Гц}$), 3,05-2,92 (м, 1Н), 2,78-2,68 (м, 1Н), 2,22-2,13 (м, 1Н), 2,07-1,95 (м, 1Н).

Приклад 35:

3-Аміно-5-(трифторметил)-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

а) 2,6-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол

2,6-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол одержували, застосовуючи методику прикладу 29(а), описану для одержання 2-нітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)бензолу, за винятком того, що 6-гідроксифлаван (0,453г) використовували у 10мл сухого ДМСО в атмосфері азоту. Подібним чином додавали також KI (0,498г), KOH (0,224г) і 4-хлор-3,5-динітробензотрифторид (0,541мг).

¹H-ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,87 (с, 2Н), 7,46-7,29 (м, 5Н), 6,89-6,75 (м, 4Н), 5,09 (дд, 1Н, $J=10,3\text{Гц}$, $J=2,1\text{Гц}$), 2,98-2,85 (м, 1Н), 2,75-2,62 (м, 1Н), 2,19-2,08 (м, 1Н), 2,03-1,88 (м, 1Н).

б) 3-Аміно-5-(трифторметил)-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)анілін

2,6-Динітро-1-(2-фенілхроман-6-ілокси)-4-трифторметилбензол (0,198г; 0,43моль) відновлювали до відповідної діаміносполуки, застосовуючи методику прикладу 29, описану для одержання 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)аніліну, за винятком того, що використовували 25мл льодяної оцтової кислоти і 1,525г металевого цинкового порошку. Продукт очищали колонковою хроматографією (як елюент використовували 100% CH_2Cl_2).

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

Приклад 36:

5-Сукцинімідо-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

5-Аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин прикладу 26 (0,16г) розчиняли у 7,5мл льодяної оцтової кислоти в атмосфері азоту. Додавали бурштиновий ангідрид (0,0563г) і розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 60 хвилин і розчин охолоджували і випарювали досуха. Додавали толуол (25мл) і знову випарювали досуха. Продукт очищали колонковою хроматографією (як

елюент використовували суміш CH_2Cl_2 -і- PrOH (95:5).

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

Приклад 37:

5-(О,О'-Діацетил-*L*-тартарикімідо)-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин

5-(О,О'-Діацетил-*L*-тартарикімідо)-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин одержували, застосовуючи методику прикладу 36, описану для одержання 5-сукцинімідо-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину, за винятком того, що 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин (0,318г) і ангідрид (+)-діацетил-*L*-винної кислоти (0,227г) кип'ятили зі зворотним холодильником у 15мл льодяної оцтової кислоти протягом 60 хвилин.

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

Приклад 38:

5-Нітро-2-(2-феніліндан-5-ілокси)піридин

а) 3-(4-Метоксифеніл)-2-фенілакрилова кислота

До розчину *p*-анісового альдегіду (10г) і феніл оцтової кислоти (10г) в оцтовому ангідриді (25мл) додавали триетиламін. Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали водний (600мл) розчин карбонату калію (81г). Після додавання реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом години. Перед нейтралізацією концентрованою хлористоводневою кислотою реакційну суміш охолоджували нижче 10°C. Осад фільтрували і промивали водою.

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

б) 3-(4-Метоксифеніл)-2-фенілпропіонова кислота

13г 3-(4-метоксифеніл)-2-фенілакрилової кислоти розчиняли у 600мл етилацетату і в атмосфері азоту додавали 2,6г 10% паладію на вугіллі. Вихідні продукти гідрували при кімнатній температурі з одержанням

3-(4-метоксифеніл)-2-фенілпропіонової кислоти з кількісним виходом.

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

с) 6-Метокси-2-феніліндан-1-он

До розчину 3-(4-метоксифеніл)-2-фенілпропіонової кислоти (4,6г) у сухому метиленхлориді (26мл) додавали дві краплі сухого ДМФА. Додавали тіоніл хлорид (3мл) і реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 4 годин. У вакуумі випарювали розчинник. Осад розчиняли у метиленхлориді. Розчин охолоджували до 0-3°C.

Даний розчин і хлорид алюмінію (2,5г) повільно перемішували протягом 4 годин при підтримці температури нижче 4°C. Після змішування реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили вливанням у розбавлену, охолоджену льодом хлористоводневу кислоту. Шари розділяли і водний розчин екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили і випарювали. Неочищений продукт розтирали з одержанням 2,9г 6-метокси-2-феніліндан-1-ону.

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

д) 5-Метокси-2-феніліндан

5-Метокси-2-феніліндан одержували з використанням 600мг 6-метокси-2-феніліндан-1-ону, застосовуючи методику прикладу 1(а), описану для одержання 2-фенілхроман-6-олу.

^1H -ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО): 7,32-7,27 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,13 (д, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,83 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,72 (дд, 1H, $J=2,4$, 8,2Гц), 3,72 (с, 3H), 3,64 (к, 1H, $J=8,5\text{Гц}$), 3,23 (дт, 2H, $J=8,5$, 15,9Гц), 2,92 (м, 2H).

е) 2-Феніліндан-5-ол

Суміш 5-метокси-2-феніліндану (200мг) і концентрованої НВг (4мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5,5 годин. Реакційній суміші давали можливість охолоджуватися до кімнатної температури, додавали 20мл суміші води з льодом і її екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі і сушили над Na_2SO_4 . Розчинники випарювали з одержанням 2-феніліндан-5-олу.

^1H -ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО): 9,05 (уш.с, 1H), 7,3-7,28 (м, 4H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,0 (д, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,64 (д, 1H, $J=1,9\text{Гц}$), 6,55 (дд, 1H, $J=1,9$, 8,1Гц), 3,60 (к, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 3,18 (м, 2H), 2,86 (дт, 2H, $J=8,6$, 16Гц).

ф) 5-Нітро-2-(2-феніліндан-5-ілокси)піридин

5-Нітро-2-(2-феніліндан-5-ілокси)піридин одержували з використанням 107мг 2-феніліндан-5-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 2-(фенілхроман-6-ілокси)піридину.

^1H -ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО): 9,04 (д, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 8,61 (дд, 1H, $J=2,9$, 9,1Гц), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$), 7,00 (дд, 1H, $J=2,2$, 8,0Гц), 3,72 (к, 1H, $J=8,9\text{Гц}$), 3,36-3,28 (м, 2H), 3,01 (дд, 2H, $J=8,9$, 15,3Гц).

Приклад 39:

5-Метокси-2-(2-феніліндан-5-ілокси)феніламін

а) 5-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-2-феніліндан 5-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-2-феніліндан одержували з використанням 575мг 2-феніліндан-5-олу, застосовуючи методику прикладу 3(а), описану для одержання 6-(4-метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроману.

^1H -ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО): 7,60 (д, 1H, $J=3,1\text{Гц}$), 7,35-7,28 (м, 5H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,86 (д, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,78 (дд, 1H, $J=2,3$, 8,2Гц), 3,84 (с, 3H), 3,67 (к, 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 3,25 (дд, 2H, $J=8,3$, 15,7Гц), 2,95 (м, 2H). (M)⁺=361 (60%), 209 (100%).

б) 5-Метокси-2-(2-феніліндан-5-ілокси)феніламін

5-Метокси-2-(2-феніліндан-5-ілокси)феніламін одержували з використанням 200мг 5-(4-метокси-2-нітрофенокси)-2-феніліндану, застосовуючи методику прикладу 3(б), описану для одержання 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну.

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

Приклад 40:

2-[2-(3-Фторфеніл)індан-5-ілокси]-5-метоксифеніламін

а) 2-(3-Фторфеніл)індан-5-ол

2-(3-Фторфеніл)індан-5-ол одержували з використанням 5г 3-фторфенілоцтової кислоти, застосовуючи методику прикладу 25(а-е), описану для одержання 2-феніліндан-5-олу.

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

б) 5-Метокси-2-[2-(3-фторфеніл)індан-5-ілокси]феніламін

5-Метокси-2-[2-(3-фторфеніл)індан-5-ілокси]феніламін одержували з використанням 500мг 2-(3-фторфеніл)індан-5-олу, застосовуючи методику прикладу 3(а-б), описану для одержання 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну.

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

Приклад 41:

2-(2-Феніліндан-5-ілокси)феніламін

а) 5-(2-Нітрофенокси)-2-феніліндан

5-(2-Нітрофенокси)-2-феніліндан одержували з використанням 200мг 2-феніліндан-5-олу і 150мг 1-хлор-2-нітробензолу, застосовуючи методику прикладу 3(а), описану для одержання 6-(4-метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроману.

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

б) 2-(2-Феніліндан-5-ілокси)феніламін

2-(2-Феніліндан-5-ілокси)феніламін одержували з використанням 170мг 5-(2-нітрофенокси)-2-феніліндану, застосовуючи методику прикладу 29(б), описану для одержання 2-(2-фенілхроман-5-ілокси)феніламіну.

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

Приклад 42:

2-(2-Феніліндан-5-ілокси)-5-трифторметилбензол-1,3-діамін

а) 5-(2,6-Динітро-4-трифторметилфенокси)-2-феніліндан

У розчин 2-феніліндан-5-олу (200мг) у сухому ДМФА (3мл) додавали трет-бутоксид калію (117мг). Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хв. додавали 4-хлор-3,5-динітробензотрифторид (275мг). Реакційну суміш перемішували протягом ще трьох годин при 150°C. Після охолодження до кімнатної температури у суміш додавали воду і етилацетат. У водний шар додавали 1М хлористоводневу кислоту і розчин екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і випарювали. 5-(2,6-динітро-4-трифторметилфенокси)-2-феніліндан перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(2-Феніліндан-5-ілокси)-5-трифторметилбензол-1,3-діамін

2-(2-Феніліндан-5-ілокси)-5-трифторметилбензол-1,3-діамін одержували з використанням 230мг 5-(2,6-динітро-4-трифторметилфенокси)-2-феніліндану, застосовуючи методику прикладу 35(б), описану для одержання 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)-5-трифторметилбензол-1,3-діаміну.

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

Приклад 43:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іламін

а) Оксим 6-гідрокси-2-фенілхроман-4-ону

В охолоджений розчин 6-гідроксифлаванону (2г), гідрохлориду гідроксиламіну (900мг) в етанолі (5мл) і води (2мл) додавали гідроксид натрію (122мг). Суміш, що утворилася, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин і через кожні 45 хвилин додавали гідрохлорид гідроксиламіну (450мг) і гідроксид натрію (61мг). Після охолодження до кімнатної температури у суміш додавали воду (23мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (5,6мл). Осад фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі.

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

б) 4-Аміно-2-фенілхроман-6-ол

Розчин оксиму 6-гідрокси-2-фенілхроман-4-ону (2,07г) у 1,2-диметоксітані (20мл) додавали в охолоджений розчин хлориду титану (IV) (1,9мл) і боргідриду натрію (1,29г) у 1,2-диметоксітані (20мл). Суміш, що утворилася, перемішували протягом ще 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили льодом і рН доводили до 2-3. Одержану суміш екстрагували толуолом. Водний шар підлюговували розчином гідроксиду натрію. Темний осад фільтрували і промивали метанолом. Метанолові промивання випарювали досуха, розчиняли у воді і нейтралізували, і нарешті фільтру-

вали осад. Виділяли суміш діастереоізомерів 4-аміно-2-фенілхроман-6-олу у вигляді його гідрохлоридної солі. (M)⁺=241 (4,4%), 224(10%), 137(100%).

с) 6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іламін

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іламін одержували з використанням 100мг гідрохлоридної солі 4-аміно-2-фенілхроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 2-(фенілхроман-6-ілокси)піридину. Виділяли суміш діастереоізомерів 6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іламіну у вигляді його гідрохлоридної солі. (M)⁺=363 (22%), 259 (100%), 242 (70%), 224 (64%), 223 (62%).

Приклад 44:

N-[6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]ацетамід

В охолоджений розчин гідрохлориду 6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іламіну (100мг) і піридину (41мкл) у сухому ДМФА додавали оцтовий ангідрид (60мкл). Суміш, що утворилася, перемішували протягом ще 20 годин при 0°C. Реакційну суміш гасили сумішшю води з льодом і нейтралізували. Одержану суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над Na₂SO₄ і випарювали. Суміш діастереоізомерів N-[6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]ацетаміду перекристалізовували з дихлорметану. (M)⁺=405 (24%), 301 (14%), 259 (100%), 242 (55%), 224 (96%).

Приклад 45:

Диметил-[6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]амін

а) 4-N,N-диметиламіно-2-фенілхроман-6-ол
У розчин вільної основи 4-аміно-2-фенілхроман-6-олу (263мг) і 37% формальдегіду (1,4мл) в ацетонітрилі (15мл) додавали ціаноборгідрид натрію (274мг). Через 30хв. рН доводили до значення 6-7 оцтовою кислотою. Суміш, що утворилася, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випарювали досуха, осад розчиняли у 10% розчині гідроксиду калію і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили і випарювали з одержанням 4-N,N-диметиламіно-2-фенілхроман-6-олу у вигляді суміші діастереоізомерів.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО): 8,79 (уш.с, 1H, основний і другорядний), 7,5-7,3 (м, 5H, основний і другорядний), 6,96 (д, 1H, J=2,8Гц, основний), 6,75 (д, 1H, J=2,9Гц, другорядний), 6,69 (д, 1H, 8,7Гц, другорядний), 6,63-6,60 (м, 1H, основний і другорядний), 6,53 (дд, 1H, J=2,8, 8,7Гц, основний), 5,17 (дд, 1H, J=2,7, 9,7Гц, другорядний), 5,04 (д, 1H, J=10,7Гц, основний), 4,17 (дд, 1H, J=5,7, 11,4Гц, основний), 3,35 (м, 1H, другорядний), 2,24 (с, 3H, другорядний), 2,21 (с, 3H, основний), 2,2-1,7 (м, 2H, основний і другорядний).

б) Диметил-[6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]амін

N,N-Диметил-[6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]амін одержували з використанням 220мг 4-N,N-диметиламіно-2-фенілхроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 2-(фенілхроман-6-ілокси)піридину. N,N-Диметил-[6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іл]амін виділяли у вигляді

суміші діастереоізомерів. (M)⁺=391 (8%), 347 (8%), 346 (8%), 287 (68%), 147 (100%).

Приклад 46:

N-[6-(2-Фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонамід

В охолоджений розчин 6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іламіну (121мг) у сухому ТГФ (2мл) додавали піридин (77мкл) і метансульфонілхлорид (32мкл). Після перемішування суміші, що утворилася, при 0°C протягом ще 2 годин додавали 1М хлористоводневу кислоту. Розчин екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і випарювали. N-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонамід перекристалізовували з діетилового ефіру.

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

Приклад 47:

1-Метил-3-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)тридин-3-іл]тіосечовина

Розчин 6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іламіну (150мг) і метилізоціанату (94мкл) в етанолі кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Після охолодження випарювали розчинники. Неочищений продукт 1-метил-3-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]тіосечовину очищали колонковою хроматографією (5% метанол у дихлорметані).

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

Приклад 48:

3-[6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)хроман-2-іл]фенол

а) 6-Гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)хроман-4-он
6-Гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(a), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(3-Гідроксифеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Гідроксифеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(a), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3-Гідроксифеніл)хроман-6-ол

2-(3-Гідроксифеніл)хроман-6-ол одержували з 2-(3-гідроксифеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 3-[6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)хроман-2-іл]фенол

3-[6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)хроман-2-іл]фенол одержували з 2-(3-гідроксифеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 49:

6-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 830мг 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 14(д)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 50:

N-{6-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[2-(2,5-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 370мг 6-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 49), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші етилацетат-гептан (4:1).

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

Приклад 51:

6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 240мг 2-[2-(2-фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 19 (д)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,52 (м, 1H), 7,51 (д, 1H, J=3,0Гц), 7,41 (м, 1H), 7,28-7,24 (м,

2H), 7,05 (дд, 1H, J=8,6, 3,0Гц), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,70 (д, 1H, 1-8,6Гц), 5,31 (дд, 1H, J=10,3, 2,2Гц), 5,00 (с, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,06 (м, 1H).

Приклад 52:

N-{6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 220мг 6-[2-(2-фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 51), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші метанолу і діетилового ефіру.

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

Приклад 53:

N-{6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}метансульфонамід

N-{6-[2-(2-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}метансульфонамід одержували з 400мг 6-[2-(2-фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 51), застосовуючи методику прикладу 46, описану для одержання N-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонаміду. Продукт кристалізували з суміші метанолу і діетилового ефіру.

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

Приклад 54:

6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 2,34г 2-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 9(д)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 55:

N-{6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 300мг 6-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 54), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші метанолу і діетилового ефіру.

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

Приклад 56:

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-он одержували з 100мг 6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-ону (приклад 6), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 57:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-іловий ефір оцтової кислоти

У розчин 100мг 6-(5-нітропіридин-2-ілокси)-2-фенілхроман-4-олу (приклад 8(b)) у сухому піридині додавали по краплях ангідрид оцтової кислоти (0,26мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1½ години. Потім її вливали у суміш води з льодом і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали 1М розчином HCl, водою і насиченим розчином NaCl. Потім її сушили над MgSO₄ і випарювали досуха.

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

Приклад 58:

Метансульфонат 6-(2-аміноетокси)-2-фенілхроман-4-ону

а) 6-(2-Азидоетокси)-2-фенілхроман-4-он

6-(2-Азидоетокси)-2-фенілхроман-4-он одержували з 1,0г 6-гідрокси-флаванону, застосовуючи методику прикладу 4(а), описану для одержання 6-(2-азидоетокси)-2-фенілхроману.

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

б) Метансульфонат 6-(2-аміноетокси)-2-фенілхроман-4-ону

Метансульфонат 6-(2-аміноетокси)-2-фенілхроман-4-ону одержували з 6-(2-азидоетокси)-2-фенілхроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 4(б), описану для одержання метансульфонату 2-(2-фенілхроман-6-ілокси)етиламіну.

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

Приклад 59:

2-(3-Бромфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(3-Бромфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 215мг 2-(3-бромфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 15(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

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

Приклад 60:

2-(2-Фторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2-Фторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 315мг 2-(2-фторфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 19(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

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

Приклад 61:

2-(2,5-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2,5-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 200мг 2-(2,5-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 14(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші толуол-етилацетат (4:1).

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

Приклад 62:

2-(3-Фторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(3-Фторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 890мг 2-(3-фторфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 9(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням градієнтного елюювання сумішшю етилацетат-гептан (20%>33%) і потім кристалізували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J=2,9Гц), 8,61 (дд, 1H, J=9,1, 2,9Гц), 7,48 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 3H), 7,02 (дд, 1H, J=8,8, 2,9Гц), 6,91 (д, 1H, J=8,8Гц), 5,67 (д, 1H,

J=6,4Гц), 5,34 (д, 1H, J=10,4Гц), 4,98 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 1,99 (м, 1H).

Приклад 63:

Гідрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-етоксифеніламіну

а) 1-Хлор-4-етокси-2-нітробензол

4-Хлор-3-нітробензол (5,0г) розчиняли в ацетоні і додавали етиліодид (2,5мл) і карбонат калію (4,4г). Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 4½ годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і фільтрат випарювали досуха.

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

б) 2-(2,5-Дифторфеніл)-6-(4-етокси-2-нітрофенокси)хроман

320мг 2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-олу (приклад 14(с)) розчиняли у сухому ДМФА і додавали трет-бутоксид калію (150мг). Суміш, що утворилася, перемішували протягом 30 хвилин і додавали 1-хлор-4-етокси-2-нітробензол (250мг). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після охолодження до кімнатної температури у реакційну суміш додавали 1М розчин HCl і її екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим розчином NaCl. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (3:1).

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

с) Гідрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-етоксифеніламіну

Гідрохлорид 2-[2-(2,5-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-етоксифеніламіну одержували з 120мг 2-(2,5-дифторфеніл)-6-(4-етокси-2-нітрофенокси)хроману, застосовуючи методику прикладу 3(б), описану для одержання 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну.

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

Приклад 64:

5-Нітро-2-[2-(4-трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]піридин

а) 6-Гідрокси-2-(4-трифторметилфеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(4-трифторметилфеніл)хроман-4-он одержували з 2,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 2,1мл 4-трифторметилбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (2:1). Додаткове очищення здійснювали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші толуол-етилацетат (4:1). І, на решті, продукт кристалізували з етанолу.

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

1H, J=12,9, 2,9Гц), 3,16 (дд, 1H, J=16,9, 12,9Гц), 2,86 (дд, 1H, J=16,9, 2,9Гц).

б) 2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-4,6-діол

одержували з 860мг 2-(4-трифторметилфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ол

2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ол одержували з 730мг 2-(4-трифторметилфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

а) 2-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 605мг 2-(4-трифторметилфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту 1,5% етилацетату у толуолі і потім викристалізовували з суміші 2-пропанолу і ацетону.

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

Приклад 65:

6-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]тридин-3-іламін

6-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 275мг 2-[2-(4-трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 64 (d)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 66:

N-{6-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[2-(4-Трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 140мг 6-[2-(4-трифторметилфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 65), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання

5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 67:

N-{6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}метансульфонамід

N-{6-[2-(3-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}метансульфонамід одержували з 300мг 6-[2-(3-фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 54), застосовуючи методику прикладу 46, описану для одержання N-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонамиду. Продукт очищали пропусканням через силікагель з використанням як елюенту суміші етилацетат-гептан (5:1).

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

Приклад 68:

2-(4-Хлорфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

а) 6-Гідрокси-2-(4-хлорфеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(4-хлорфеніл)хроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 2,8г 4-хлорбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт розтирали в етанолі.

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

б) 2-(4-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 375мг 2-(4-хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(4-Хлорфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(4-Хлорфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 330мг 2-(4-хлорфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (2:1).

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

Приклад 69:

2-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2,4-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 1,6мл 2,4-дифторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону.

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

б) 2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,47г 2-(2,4-дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ол

2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ол одержували з 800мг 2-(2,4-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 720мг 2-(2,4-дифторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 70:

6-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 845мг 2-[2-(2,4-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 69(д)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 71:

N-(6-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл)метансульфонамід

N-{6-[2-(2,4-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}метансульфонамід одержували з 100мг 6-[2-(2,4-дифторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 70), застосовуючи методику прикладу 46, описану для одержання N-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонамиду. Продукт кристалізували з суміші метанолу і діетилового ефіру.

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

Приклад 72:

2-(2,4-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2,4-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 520мг 2-(2,4-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 69(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з суміші 2-пропанолу і діетилового ефіру.

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

Приклад 73:

2-[2-(2-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2-Хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он

2-(2-Хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіяцетофенону і 2,8г 2-хлорбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт пропускали через силікагель з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат і потім розтирали в етанолі.

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

б) 2-(2-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2-Хлорфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,12г 2-(2-хлорфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2-Хлорфеніл)хроман-6-ол

2-(2-Хлорфеніл)хроман-6-ол одержували з 500мг 2-(2-хлорфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,58-7,36 (м, 4H), 6,66 (м, 1H), 6,55-6,51 (м, 2H), 5,23 (дд, 1H,

J=10,1, 2,1Гц), 2,92 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,87 (м, 1H).

д) 2-[2-(2-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2-Хлорфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 485мг 2-(2-хлорфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 74:

2-(2-Хлорфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2-Хлорфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 520мг 2-(2-хлорфеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 68(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з 2-пропанолу.

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

Приклад 75:

5-Нітро-2-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин

а) 6-Гідрокси-2-(4-фторфеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(4-фторфеніл)хроман-4-он одержували з 2,0г 2',5'-дигідроксіяцетофенону і 1,6мл 4-фторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з оцтової кислоти.

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

б) 2-(4-фторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-фторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,5г 2-(4-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(4-фторфеніл)хроман-6-ол

2-(4-фторфеніл)хроман-6-ол одержували з 480мг 2-(4-фторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

(ддд, 1H, J=16,8, 5,3, 3,1Гц), 2,15 (м, 1H), 2,05 (м, 1H).

д) 2-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 160мг 2-(4-фторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинці, покритій силікагелем, з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (4:1).

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

Приклад 76:

6-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з 3,04г 2-[2-(4-фторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 75(д)), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 77:

N-(6-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл)метансульфонамід

N-(6-[2-(4-Фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл)метансульфонамід одержували з 442мг 6-[2-(4-фторфеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 76), застосовуючи методику прикладу 46, описану для одержання N-[6-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридин-3-іл]метансульфонаміду. Продукт пропускали через силікагель з використанням як елюенту суміші етилацетат-гептан (10:3) і потім кристалізували з діетилового ефіру.

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

Приклад 78:

2-[2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(2,3-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он
2-(2,3-Дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 2,6мл 2,3-дифторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону.

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

б) 2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 2,91г 2-(2,3-дифторфеніл)-6-

гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-6-ол

2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-6-ол одержували з 1,5г 2-(2,3-дифтор-феніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

(1) 2-[2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(2,3-Дифторфеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 1,88г 2-(2,3-дифторфеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 79:

2-(2,6-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

а) Гідрокси-2-(2,6-дифторфеніл)хроман-4-он
6-Гідрокси-2-(2,6-дифторфеніл)хроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 2,6мл 2,6-дифторбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт розтирали в етанолі.

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

б) 2-(2,6-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол

2-(2,6-Дифторфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 4,45г 2-(2,6-дифторфеніл)-6-гідроксихроман-4,6-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2,6-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2,6-Дифторфеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 1,9г 2-(2,6-дифторфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,03 (д, 1H, J=2,9Гц), 8,61 (дд, 1H, J=9,1, 2,9Гц), 7,52 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 4H), 7,01 (дд, 1H, J=8,8, 2,9Гц), 6,83

(д, 1H, J=8,8Гц), 5,69-5,64 (м, 2H), 4,98 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,29 (м, 1H).

Приклад 80:

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-(2-

трифторметилфеніл)хроман-4-ол

а) 6-Гідрокси-2-(2-трифторметилфеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(2-трифторметилфеніл)хроман-4-он одержували з 3,0г 2',5'-дигідроксіацетофенону і 3,0мл 2-трифторметилбензальдегіду, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону. Продукт розтирали в етанолі.

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

б) 2-(2-Трифторметилфеніл)хроман-4,6-діол
2-(2-Трифторметилфеніл)хроман-4,6-діол одержували з 1,43г 2-(2-трифторметилфеніл)-6-гідроксихроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-(2-трифторметилфеніл)хроман-4-ол

6-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-2-(2-трифторметилфеніл)хроман-4-ол одержували з 350мг 2-(2-трифторметилфеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 81:

2-[3-(3-Фторфеніл)хроман-7-ілокси]-5-нітропіридин

а) 2-(3-Фторфеніл)-1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон

(3-фторфеніл)оцтову кислоту (3,7г) і 3-метоксифенол (3,0г) розчиняли у BF₃-Et₂O (60мл, 20екв.) в атмосфері аргону. Суміш перемішували при 60-70°C до зникнення вихідних продуктів (9 годин) і вливали у великий об'єм суміші води з льодом. Після екстракції етилацетатом об'єднані органічні шари промивали водою, сушили і випарювали. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту CH₂Cl₂.

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

б) 3-(3-Фторфеніл)-7-метоксихромен-4-он
2-(3-Фторфеніл)-1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон (1,76г) розчиняли у піридині

(88мл). Додавали піперидин (8,8мл) і триетилортоформіат (88мл), і суміш перемішували при 120°C протягом 3,5 годин. Після вливання суміші у воду і підкислення концентрованою HCl неочищений продукт фільтрували. Внаслідок очищення колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (7:3) одержували 3-(3-фторфеніл)-7-метоксихромен-4-он.

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

с) 3-(3-Фторфеніл)-7-гідроксихромен-4-он 3-(3-Фторфеніл)-7-метоксихромен-4-он (320мг) з 47% HBr (18мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до зникнення вихідних продуктів. Суміш вливали у воду і осад фільтрували і сушили з одержанням 3-(3-фторфеніл)-7-гідроксихромен-4-ону.

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

д) 3-(3-Фторфеніл)хроман-7-ол

3-(3-Фторфеніл)-7-гідроксихромен-4-он (160мг) розчиняли в етанолі (40мл) і додавали 10% Pd на вугіллі (400мг). Реакційну суміш гідрували протягом 6 годин при нормальному тиску і кімнатній температурі. Потім її фільтрували через пухкий шар целіту і промивали етанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 3-(3-фторфеніл)хроман-7-олу.

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

е) 2-[3-(3-Фторфеніл)хроман-7-ілокси]-5-нітропіридин

2-[3-(3-Фторфеніл)хроман-7-ілокси]-5-нітропіридин одержували з використанням 125мг 3-(3-фторфеніл)хроман-7-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

Приклад 82:

5-Нітро-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)піридин

а) 7-Гідрокси-3-фенілхромен-4-он

7-Гідрокси-3-фенілхромен-4-он комерційно доступний або може бути синтезований, застосовуючи методику прикладу 81(а-с), описані для одержання 3-(3-фторфеніл)-7-гідроксихромен-4-ону. Про спектр ¹H ЯМР повідомлялося у літературі (Synth. Commun., 2000, 30(3), 469-484).

б) 3-Фенілхроман-7-ол

3-Фенілхроман-7-ол одержували з використанням 0,5г 7-гідрокси-3-фенілхромен-4-ону, застосовуючи методику прикладу 81(д), описану для одержання 3-(3-фторфеніл)хроман-7-олу.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,18 (уш.с, 1H), 7,31-7,34 (м, 4H), 7,25-7,27 (м, 1H), 6,88 (д, 1H, J=8,2Гц), 6,30 (дд, 1H, J=8,2, 2,4Гц), 6,20 (д, 1H,

J=2,4Гц), 4,21 (дд, 1H, J=10,3, 3,6Гц), 4,00 (т, 1H, J=10,3Гц), 3,13 (м, 1H), 2,84-2,87 (м, 2H).

с) 5-Нітро-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)піридин
5-Нітро-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)піридин одержували з використанням 200мг 3-фенілхроман-7-олу, застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 83:

Гідрохлорид 5-метокси-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)феніламіну

а) 7-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-3-фенілхроман 7-(4-Метокси-2-нітрофенокси)-3-фенілхроман одержували з використанням 0,5г 3-фенілхроман-7-олу, застосовуючи методику прикладу 3(a), описану для одержання 6-(4-метокси-2-нітрофенокси)-2-фенілхроману.

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

б) Гідрохлорид 5-метокси-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)феніламіну

Гідрохлорид 5-метокси-2-(3-фенілхроман-7-ілокси)феніламіну одержували з використанням 310мг 7-(4-метокси-2-нітрофенокси)-3-фенілхроману, застосовуючи методику прикладу 3(b), описану для одержання гідрохлориду 5-метокси-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)феніламіну.

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

Приклад 84:

5-Нітро-2-(2-феніл-2,3-

дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)тридин

а) 2-(2-Гідрокси-1-фенілетилсульфаніл)бензол-1,4-діол

До розчину, що перемішується, 2-меркаптобензол-1,4-діолу (0,5г) і карбонату калію (0,49г) у воді (5мл) додавали 2-фенілоксиран (0,40мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин і потім обробляли 2М HCl та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим розчином солі, сушили і випарювали. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (1:1).

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

б) 2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ол
Розчин 2-(2-гідрокси-1-фенілетилсульфаніл)бензол-1,4-діолу (0,83г) у

сухому толуолі (60мл) перемішували з Amberlyst 15 (0,5г) при 60°C до зникнення вихідних продуктів. Після фільтрування суміші та випарювання розчинника неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (1:1).

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

с) 5-Нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин

5-Нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин одержували з використанням 269мг 2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

Приклад 85:

5-Нітро-2-(4-оксо-2-феніл-3,4-

дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин

До 5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридину (214мг) у метанолі (80мл) при 60°C додавали маленькими порціями NaIO₄ (в цілому 2,5екв.) до зникнення вихідних продуктів. Суміш вливали у воду і осад фільтрували і промивали водою. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюенту суміші гептан-етилацетат (1:1).

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

Приклад 86:

2-(4,4-Діоксо-2-феніл-3,4-дигідро-2-бензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)-5-нітропіридин

До розчину, що перемішується, 5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридину (150мг) в AcOH (3,7мл) і воді (1,2мл) додавали KMnO₄ (125мг) на бані із сумішшю води з льодом. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім додавали воду (5мл) і 30% H₂O₂ до завершення розкладання надлишку KMnO₄. Суміш розбавляли додатковою кількістю води (20мл). Білий осад фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 2-(4,4-діоксо-2-феніл-3,4-дигідро-2-бензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)-5-нітропіридину.

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

Приклад 87:

5-Нітро-2-[2-(4-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин

а) Гідрокси-2-(4-нітрофеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(4-нітрофеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(4-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(4-нітрофеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

в) 2-(4-Нітрофеніл)хроман-6-ол

2-(4-Нітрофеніл)хроман-6-ол одержували з 2-(4-нітрофеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

г) 5-Нітро-2-[2-(4-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин

5-Нітро-2-[2-(4-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин одержували з 2-(4-нітрофеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 88:

6-[2-(4-Амінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(4-Амінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з використанням 100мг 5-нітро-2-[2-(4-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридину (приклад 87(д)) і 665мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 89:

5-Нітро-2-[2-(2-нітрофеніл)хроман-6-ілокси] піридин

а) 6-Гідрокси-2-(2-нітрофеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(2-нітрофеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону.

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

б) 2-(2-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол

2-(2-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(2-нітрофеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

в) 2-(2-Нітрофеніл)хроман-6-ол

2-(2-Нітрофеніл)хроман-6-ол одержували з 2-(2-нітрофеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

г) 5-Нітро-2-[2-(2-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин

5-Нітро-2-[2-(2-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин одержували з 2-(2-нітрофеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 90:

6-[2-(2-Амінофеніл)хроман-6-ілокси]тридин-3-іламін

6-[2-(2-Амінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з використанням 100мг 5-нітро-2-[2-(2-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридину (приклад 89(д)) і 700мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 91:

N-{6-[2-(2-Ацетиламінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[2-(2-Ацетиламінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 6-[2-(2-амінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 90), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 92:

5-Нітро-2-[2-(3-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин

а) 6-Гідрокси-2-(3-нітрофеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(3-нітрофеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(3-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Нітрофеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(3-нітрофеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3-Нітрофеніл)хроман-6-ол

2-(3-Нітрофеніл)хроман-6-ол одержували з 2-(3-нітрофеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 5-Нітро-2-[2-(3-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин

5-Нітро-2-[2-(3-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридин одержували з 2-(3-нітрофеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

2,72-2,79 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H).

Приклад 93:

6-[2-(3-Амінофеніл)хроман-6-ілокси] піридин-3-іламін

6-[2-(3-Амінофеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з використанням 150мг 5-нітро-2-[2-(3-нітрофеніл)хроман-6-ілокси]піридину (приклад 92(д)) і 997мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 94:

2-(4-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

а) 6-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(4-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол

2-(4-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(4-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(4-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 2-(4-метоксифеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 95:

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-ол

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-ол одержували з використанням 105мг 2-(4-метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-олу (приклад 94(с)) і 348мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26,

описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 96:

N-{6-[4-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід

N-{6-[4-Гідрокси-2-(4-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 6-(5-амінопіридин-2-ілокси)-2-(4-метоксифеніл)хроман-4-олу (приклад 95), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 97:

2-(2-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

а) 6-Гідрокси-2-(2-метоксифеніл)хроман-4-он

Гідрокси-2-(2-метоксифеніл)хроман-4-он одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(2-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол

2-(2-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(2-метоксифеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(2-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(2-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 2-(2-метоксифеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J=2,9Гц), 8,61 (дд, 1H, J=9,1, 2,9Гц), 7,49 (дд, 1H, J=7,6, 1,7Гц), 7,34 (дт, 1H, J=8,3, 7,5, 1,7Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,8Гц), 7,22 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,07 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,03 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,01 (дд, 1H, J=8,7,

2,8Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,7Гц), 5,62 (д, 1H, J=6,3Гц), 5,52 (д, 1H, J=10,4Гц), 4,93-4,99 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,30-2,35 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H).

Приклад 98:

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(2-метоксифеніл)хроман-4-ол

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(2-метоксифеніл)хроман-4-ол одержували з використанням 79мг 2-(2-метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-олу (приклад 97(с)) і 262мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 99:

2-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

а) 6-Гідрокси-2-(3-метоксифеніл)хроман-4-он

6-Гідрокси-2-(3-метоксифеніл)хроман-4-он

одержували, застосовуючи методику прикладу 9(а), описану для одержання 6-гідрокси-2-(3-фторфеніл)хроман-4-ону. Продукт перекристалізовували з етанолу.

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

б) 2-(3-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол

2-(3-Метоксифеніл)хроман-4,6-діол одержували з 6-гідрокси-2-(3-метоксифеніл)хроман-4-ону, застосовуючи методику прикладу 8(а), описану для одержання 2-фенілхроман-4,6-діолу.

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

с) 2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ол

2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ол одержували з 2-(3-метоксифеніл)хроман-4,6-діолу, застосовуючи методику прикладу 9(с), описану для одержання 2-(3-фторфеніл)хроман-6-олу.

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

д) 2-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин

2-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридин одержували з 2-(3-метоксифеніл)хроман-6-олу, застосовуючи методику прикладу 1(б), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 100:

6-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін

6-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламін одержували з використанням 300мг 2-[2-(3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]-5-нітропіридину (приклад 99(d)) і 1,0г Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 101:

N-(6-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл)ацетамід

N-{6-[2-(3-Метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іл}ацетамід одержували з 6-[2-(3-метоксифеніл)хроман-6-ілокси]піридин-3-іламіну (приклад 100), застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 102:

2-(3-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол

2-(3-Метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-ол одержували з 2-(3-метоксифеніл)хроман-4,6-діолу (приклад 99(b)), застосовуючи методику прикладу 1(b), описану для одержання 5-нітро-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

¹H-ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,04 (д, 1H, J=2,9Гц), 8,61 (дд, 1H, J=9,1, 2,9Гц), 7,34 (т, 1H, J=15,7, 7,8Гц), 7,25 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,22 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,00-7,06 (м, 3H), 6,92 (дд, 1H, J=8,8,

2,4Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,8Гц), 5,64 (д, 1H, J=6,4Гц), 5,27 (д, 1H, J=10,7Гц), 4,95-5,00 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,30-2,35 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H).

Приклад 103:

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(3-метоксифеніл)хроман-4-ол

6-(5-Амінопіридин-2-ілокси)-2-(3-метоксифеніл)хроман-4-ол одержували з використанням 138мг 2-(3-метоксифеніл)-6-(5-нітропіридин-2-ілокси)хроман-4-олу (приклад 102) і 457мг Zn, застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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

Приклад 104:

Гідрохлорид 6-(2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іламіну

6-(2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іламін одержували з 5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридину (приклад 84), застосовуючи методику прикладу 26, описану для одержання 5-аміно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину. 6-(2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іламін виділяли у вигляді його дигідрохлоридної солі.

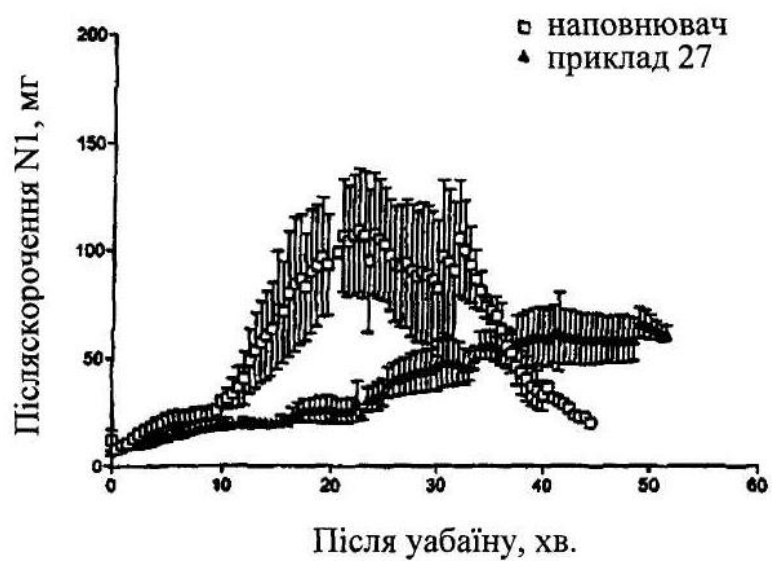
¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 8,20 (д, 1H, J=2,1Гц), 7,87 (дд, 1H, J=8,9, 2,1Гц), 7,41-7,44 (м, 4H), 7,37-7,40 (м, 1H), 6,98 (д, 1H, J=8,9Гц), 6,97 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,93 (д, 1H, J=2,7Гц), 6,80 (дд, 1H, J=8,8, 2,7Гц), 5,20 (дд, 1H, J=9,6, 1,9Гц), 3,30 (дд, 1H, J=13,2, 9,6Гц), 3,12 (дд, 1H, J=13,2, 1,9Гц).

Приклад 105:

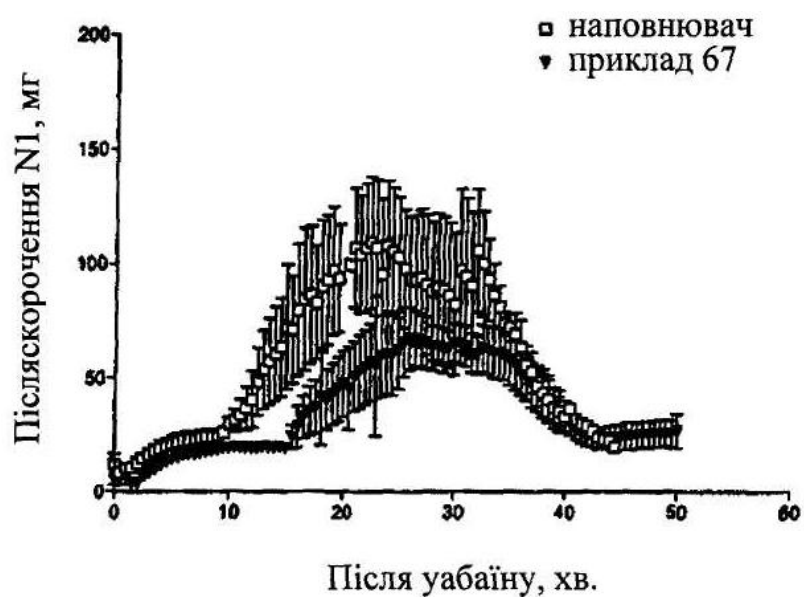
N-[6-(2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іл]ацетамід

N-[6-(2-Феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іл]ацетамід одержували з 6-(2-феніл-2,3-дигідробензо[1,4]оксатіін-6-ілокси)піридин-3-іламіну, застосовуючи методику прикладу 27, описану для одержання 5-N'-ацетиламіно-2-(2-фенілхроман-6-ілокси)піридину.

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



ФІГ.1



ФІГ.2