



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79772 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/343

A61K 31/381

A61P 35/00

C07D 307/82 (2007.01)

C07D 333/66 (2007.01)

C07D 405/04 (2007.01)

C07D 405/06 (2007.01)

C07D 405/10 (2007.01)

C07D 405/14 (2007.01)

C07D 409/04 (2007.01)

C07D 409/14 (2007.01)

C07D 413/04 (2007.01)

C07D 417/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БЕНЗОФУРАНОВІ І БЕНЗОТІОФЕНОВІ ПОХІДНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 20040907632

(22) 21.02.2003

(24) 25.07.2007

(86) PCT/US03/05396, 21.02.2003

(31) 60/359,011

(32) 22.02.2002

(33) US

(31) 60/399,886

(32) 31.07.2002

(33) US

(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.

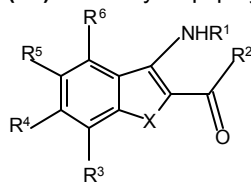
(72) Жанг Ченжі , СА, Бурке Майкл , СА, Чен Жі , CN, Дюма Жак , FR, Фан Донгпінг , CN, Фан Джанмей , CN, Хатум-Мокдад Холіа , US, Джоунс Бенджамін Д., US, Ладусер Гаєтан , СА, Лі Уенді , US, Філіпс Бартон , US

(73) БАЙЕР ФАРМАСЬОТИКАЛЗ КОРПОРЕЙШН, US

(56) US5466810 (GODFREY ALAXANDER G) 14 November 1995

EP0801066 (LILLY CO ELI) 15 October 1997

(57) 1. Сполука формули I



(I)

де X вибраний із групи, що включає O і S;

R¹ вибраний із групи, що включає H, (C₁-C₆)алкіл, C(O)(C₁-C₆)алкіл і бензоїл;R² вибраний із групи, що включає феніл і нафтил, кожен з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, галоген, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкоксил, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)R^A та NH(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)OR^B, гетероцикл, вибраний із групи, що включає шестичленний гетероцикл, п'ятичленний гетероцикл і конденсований біциклічний гетероцикл, причому кожен гетероцикл необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, галоген, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкоксил, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)R^A і NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)OR^B, R^A у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, NR^BR^B або (C₁-C₆)алкіл, і зазначений алкіл необов'язково містить як замісники OH, C(O)R^B, галоген, (C₁-C₃)алкоксил та NR^BR^B;R^B у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає H, (C₃-C₆)циклоалкіл і (C₁-C₆)алкіл, і зазначений алкіл необов'язково містить як замісники OH, =O, галоген, (C₁-C₆)алкоксил, NH(C₁-C₃)алкіл, N[(C₁-C₃)алкіл]₂, та NC(O)(C₁-C₃)алкіл,

(13) C2

(11) 79772

(19) UA

і де R^B , коли він приєднаний до атома N, у кожному випадку означає (C_1-C_4) алкіл, тоді 2 групи (C_1-C_4) алкіл разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть бути з'єднані одна з одною з утворенням насиченого циклу,

і де R^B і R^B разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфолінільний цикл або піперазинільний цикл, який у наявного атома N необов'язково містить як замісник (C_1-C_6) алкіл, і зазначений алкіл необов'язково містить як замісники OH, =O, NH_2 , (C_1-C_6) алкоксил, $NH(C_1-C_3)$ алкіл або $N[(C_1-C_3)алкіл]_2$, і за умови, що, якщо R^B приєднаний до $S(O)$ або до $S(O)_2$, він не може означати H;

R^3 вибраний із групи, що включає H, OH, CN, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкоксил, галоген, галоген (C_1-C_3) алкіл і галоген (C_1-C_3) алкоксил;

R^4 вибраний із групи, що включає піпероніл, Y, де Y означає гетероцикл, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає =O, N-оксид, H, CN, NO_2 , галоген, галоген (C_1-C_6) алкіл, OH, галоген (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)OR^B$, $C(NH)NR^BR^B$, NR^BR^B , $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, (C_1-C_6) алкоксил, причому зазначений алкоксил необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає OH, NR^BR^B і (C_1-C_3) алкоксил, NR^CR^C , де R^C вибраний із групи, що включає R^B , $C(O)R^B$ і $S(O)_2R^B$, $C(O)R^D$, де R^D вибраний із групи, що включає R^A , (C_3-C_6) циклоалкіл, Z та $N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z у кожному випадку означають гетероцикл, що необов'язково містить замісники, незалежно вибрані з групи, що включає CN, =O, OH, N-оксид, NO_2 , галоген, (C_1-C_6) алкоксил, галоген (C_1-C_3) алкоксил, галоген (C_1-C_3) алкіл, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, NR^BR^B , $C(O)R^A$ і (C_1-C_6) алкіл, і зазначений алкіл необов'язково містить як замісники OH, $C(O)R^B$, (C_1-C_3) алкоксил та NR^BR^B , NR^BR^E , де R^E вибраний із групи, що включає $C(O)R^A$, $C(O)R^B$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$ і $C(O)[(C_1-C_6)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкіл, і зазначений алкіл необов'язково містить як замісники CN, OH, =O, галоген, (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)R^A$, NR^BR^B , NR^CR^C , NR^BR^E , $C(NH)NR^BR^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, $C(O)R^B$, $C(O)OR^B$, Z, $C(O)Z$ і $C(O)N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить незалежно вибрані замісники, описані вище, феніл і нафтил, кожен з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO_2 , галоген, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)OR^B$, $C(NH)NR^BR^B$, NR^BR^B , $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, Z, $C(O)Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкоксил, зазначений алкоксил необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає OH, NR^BR^B і (C_1-C_3) алкоксил, NR^CR^C , де R^C вибраний із групи, що включає R^B , $C(O)R^B$ і $S(O)_2R^B$, $C(O)R^D$, де R^D вибраний із групи, що включає R^A , (C_3-C_6) циклоалкіл та $N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, NR^BR^E , де R^E вибраний із групи, що включає $C(O)R^A$, $C(O)R^B$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$ і $C(O)[(C_1-C_6)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл не-

обов'язково містить як замісники CN, OH, =O, галоген, (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)R^A$, NR^BR^B , NR^BR^E , $C(NH)NR^BR^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, $C(O)R^B$, $C(O)OR^B$, Z, $C(O)Z$ і $C(O)N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить незалежно вибрані замісники, описані вище;

R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає H, OH, CN, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкоксил, галоген, галоген (C_1-C_3) алкіл і галоген (C_1-C_3) алкоксил; або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

2. Сполука за п. 1, в якій X означає O.

3. Сполука за п. 1, в якій X означає S.

4. Сполука за п. 2, в якій R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

5. Сполука за п. 2, в якій R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

6. Сполука за п. 2, в якій R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

7. Сполука за п. 5, в якій R^4 вибраний із групи, що включає феніл і Y, де Y вибраний із групи, що включає 5-членне гетероциклічне кільце і піридин, кожен циклічний фрагмент необов'язково містить замісники.

8. Сполука за п. 6, в якій R^2 і R^4 необов'язково містять незалежно вибрані замісники, і R^3 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 і OCF_3 .

9. Сполука за п. 8, в якій R^1 вибраний із групи, що включає H і (C_1-C_6) алкіл.

10. Сполука за п. 3, в якій R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

11. Сполука за п. 3, в якій R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

12. Сполука за п. 3, в якій R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

13. Сполука за п. 11, в якій R^4 вибраний із групи, що включає феніл і Y, де Y вибраний із групи, що включає 5-членне гетероциклічне кільце і піридин, і кожен циклічний фрагмент необов'язково містить замісники.

14. Сполука за п. 12, в якій R^2 і R^4 необов'язково містять незалежно вибрані замісники, і R^3 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 і OCF_3 .

15. Сполука за п. 14, в якій R^1 вибраний із групи, що включає H і (C_1-C_6) алкіл.

16. Сполука, вибрана з групи, що включає (3-аміно-6-фенілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,

(3-аміно-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 [3-аміно-6-(3-нітрофеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 [3-аміно-6-(3-амінофеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензонітрил,
 N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-метансульфонамід,
 N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетамід,
 [3-аміно-6-(2-метилпіридин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 5-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-нікотинамід,
 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензолсульфонамід,
 (3-аміно-5-фтор-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 {3-аміно-6-[3-((S)-2,3-дигідроксипропіламіно)-феніл]-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-N-метилбензамід,
 [3-аміно-6-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 3-[3-аміно-2-(2-хлор-4-фторбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензамід,
 2-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетамід,
 [3-аміно-6-(2-метилтіазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензил}-метансульфонамід,
 N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензил}-ацетамід,
 [3-аміно-6-(2-метилоксазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-(2-метоксифеніл)-метанон,
 [3-аміно-6-(3-фтор-5-нітрофеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,

[3-аміно-6-(3-метансульфонілфеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон,
 [3-аміно-6-(2-фторпіридин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон

і
 [3-аміно-6-(2-метиламінопіридин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон.

17. Композиція, яка містить як активну речовину сполуку формули I.

18. Композиція за п. 17, у якій X означає O.

19. Композиція за п. 17, у якій X означає S.

20. Композиція за п. 18, де R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

21. Композиція за п. 19, де R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

22. Спосіб лікування або запобігання гіперпроліферативному захворюванню, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули I.

23. Спосіб за п. 22, в якому X означає O.

24. Спосіб за п. 22, в якому X означає S.

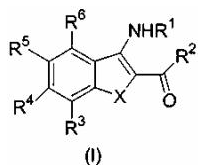
25. Спосіб за п. 23, де R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

26. Спосіб за п. 24, де R^2 вибраний із групи, що включає феніл, шестичленний гетероцикл і 5-членний гетероцикл, кожен з яких необов'язково містить замісники, і R^4 вибраний із групи, що включає Y і феніл, кожен з яких необов'язково містить замісники.

Даний винахід стосується нових сполук бензофурану і бензотіофену, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та застосування цих сполук і/або композицій для лікування гіперпроліферативних захворювань.

Сполуки, що відповідають даному винаходу

Один варіант втілення даного винаходу стосується сполук формули (I)



де

X вибраний із групи, що включає O і S;

R^1 вибраний із групи, що включає H, (C₁-

C₆)алкіл, C(O)(C₁-C₆)алкіл і бензоіл;

R^2 вибраний із групи, що включає феніл і нафтил, кожен з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, галоген, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкоксил, C(O)R^A, C(O)NR^B, NR^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)R^A та NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)OR^B, гетероцикл, вибраний із групи, що включає шестичленний гетероцикл, п'ятичленний гетероцикл і конденсований біциклічний гетероцикл, і кожен гетероцикл необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, галоген, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкоксил, C(O)R^A, C(O)NR^B, NR^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)R^A та NH[(C₁-C₆)алкіл]₀₋₁C(O)OR^B,

R^A у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксил, NR^BR^B або (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників OH, $C(O)R^B$, галоген, (C_1-C_3) алкоксил та NR^BR^B ;

R^B у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає H, (C_3-C_6) циклоалкіл, і (C_1-C_6) алкіл, причому зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників OH, $=O$, галоген, (C_1-C_6) алкоксил, $NH(C_1-C_3)$ алкіл, $N[(C_1-C_3)алкіл]_2$, та $NC(O)(C_1-C_3)алкіл$, і де R^B , коли він приєднаний до атома N, у кожному випадку означає (C_1-C_4) алкіл, тоді 2 групи (C_1-C_4) алкіл разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть бути з'єднані одна з одною з утворенням насиченого циклу, і де R^B і R^B разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфолінійний цикл або піперазиніній цикл, який у наявного атома N необов'язково містить в якості замісника (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників OH, $=O$, NH_2 , (C_1-C_6) алкоксил, $NH(C_1-C_3)алкіл$ або $M[(C_1-C_3)алкіл]_2$, і за умови, що, якщо R^B приєднаний до $S(O)$ або до $S(O)_2$, він не може означати H;

R^3 вибраний із групи, що включає H, OH, CN, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкоксил, галоген, галоген (C_1-C_3) алкіл, і галоген (C_1-C_3) алкоксил;

R^4 вибраний із групи, що включає піпероніл, Y, де Y означає гетероцикл, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає $=O$, N-оксид, H, CN, NO_2 , галоген, галоген (C_1-C_6) алкіл, OH, галоген (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)OR^B$, $C(NH)NR^BR^B$, NR^BR^B , $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, (C_1-C_6) алкоксил, причому зазначений алкоксил необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає OH, NR^BR^B і (C_1-C_3) алкоксил, NR^CR^C , де R^C вибраний із групи, що включає R^B , $C(O)R^B$, і $S(O)_2R^B$, $C(O)R^D$, де R^D вибраний із групи, що включає R^A , (C_3-C_6) циклоалкіл, Z та $N[(C_1-C_3)алкіл]_2$, де Z у кожному випадку означає гетероцикл, що необов'язково містить замісники, незалежно вибрані з групи, що включає CN, $=O$, OH, N-оксид, NO_2 , галоген, (C_1-C_6) алкоксил, галоген (C_1-C_3) алкоксил, галоген (C_1-C_3) алкіл, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, NR^BR^B , $C(O)R^A$, і (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників OH, $C(O)R^B$, (C_1-C_3) алкоксил та NR^BR^B ; NR^BR^E , де R^E вибраний із групи, що включає $C(O)R^A$, $C(O)R^B$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$ і $C(O)[(C_1-C_6)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників CN, OH, $=O$, галоген, (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)R^A$, NR^BR^B , NR^CR^C , NR^BR^E , $C(NH)NR^BR^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, $C(O)R^B$, $C(O)OR^B$, Z, $C(O)Z$, і $C(O)N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить незалежно вибрані замісники, описані вище, феніл і нафтил, кожен з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає OH, CN, NO_2 , галоген, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)OR^B$, $C(NH)NR^BR^B$, NR^BR^B , $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, Z, $C(O)Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкоксил, причому зазначений алкоксил

необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає OH, NR^BR^B , і (C_1-C_3) алкоксил, NR^CR^C , де R^C вибраний із групи, що включає R^B , $C(O)R^B$, і $S(O)_2R^B$, $C(O)R^D$, де R^D вибраний із групи, що включає R^A , (C_3-C_6) циклоалкіл, та $N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, NR^BR^E , де RE вибраний із групи, що включає $C(O)R^A$, $C(O)R^B$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$ і $C(O)[(C_1-C_6)алкіл]Z$, де Z необов'язково містить замісники, описані вище, (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить в якості замісників CN, OH, $=O$, галоген, (C_1-C_6) алкоксил, $C(O)R^A$, NR^BR^B , NR^BR^E , $C(NH)NR^BR^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^BR^B$, $C(O)R^B$, $C(O)OR^B$, Z, $C(O)Z$, і $C(O)N[(C_1-C_3)алкіл]Z$, де Z у кожному випадку необов'язково містить незалежно вибрані замісники, описані вище;

R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає H, OH, CN, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкоксил, галоген, галоген (C_1-C_3) алкіл, і галоген (C_1-C_3) алкоксил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

Терміни, що вживалися вище, уданому винаході мають такі значення:

Термін "який необов'язково містить замісники" означає, що модифікований у такий спосіб фрагмент може або не містити замісників, або містити їх у кількості до максимально зазначеної кількості замісників. Коли будь-який фрагмент містить два або більшу кількість замісників, кожен замісник визначається незалежно від будь-якого іншого замісника та відповідно до цього вони можуть бути однаковими чи різними.

Термін " (C_1-C_6) алкіл, зазначений алкіл необов'язково містить замісники" означає алکیلну групу, визначену нижче, у якій кожен атом C зв'язаний з 0, 1, 2 або 3 атомами H, наскільки це є придатним, і будь-який або всі атоми H можуть бути замінені названими замісниками за умови, що комбінація названих замісників приводить до хімічно стабільної сполуки.

Терміни " (C_1-C_6) алкіл", " (C_1-C_4) алкіл" і " (C_1-C_3) алкіл" означають лінійні або

Термін " C_3-C_6 циклоалкіл" означає насичену моноциклічну алکیلну групу, що містить від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю, та включає такі групи, як циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "галоген" означає атом, вибраний із групи, що включає Cl, Br, F і I, де Cl, Br і F є більш прийнятними, і Cl та F є ще більш прийнятними.

Терміни "галоген (C_1-C_6) алкіл" і "галоген (C_1-C_3) алкіл" означають лінійну або розгалужену насичену вуглецеву групу, що містить від близько 1 до близько 6 або 3 атоми C відповідно, яка містить не менше 1 замісника і може містити кількість замісників аж до пергалогенованої системи (тобто до 3 на атом C, наскільки це є придатним) - атоми Cl або F, у кожному випадку вибрані незалежно від будь-якого іншого атома Cl або F. Такі групи включають (без накладення обмежень) трифторметил, трихлорметил, пентафторетил, фторбутил, 6-хлоргексил тощо.

Терміни "галоген (C_1-C_6) алкоксил" і "галоген (C_1-C_3) алкоксил" означають лінійну або розгалужену насичену вуглецеву групу, що містить від

близько 1 до близько 6 або 3 атоми С відповідно, і зазначена вуглецева група приєднана до атома О яка містить не менше 1 замісника та може містити кількість замісників аж до пергалогенованої системи (тобто до 3 на атом С, наскільки це є придатним) - атоми Cl або F, у кожному випадку вибрані незалежно від будь-якого іншого атома Cl або F. Такі групи включають (без накладення обмежень) трифторметоксильну, трихлорметоксильну, пентафторетоксильну, фторбутоксильну, 6-хлоргексоксильну тощо.

Термін "шестиценний гетероцикл" означає ароматичний цикл, утворений 6 атомами, 1, 2 або 3 з яких є атомами N, а іншими є атоми С, причому гетероцикл приєднаний до ядра молекули по будь-якому доступному атому С, і необов'язково містить названі замісники у будь-якого доступного атома С. Такі групи включають піридин, піримідин, піридазин і триазин у всіх їх можливих ізомерних формах.

Термін "п'ятиценний гетероцикл" означає ароматичний цикл, який утворений 5 атомами та містить 1, 2 або 3 гетероатоми, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає N, O і S, а іншими є атоми С, за умови, що в гетероциклі є не більш 2 атомів О та, якщо є 2 атоми О, то вони не повинні бути сусідніми. Цей гетероцикл приєднаний до ядра молекули через будь-який доступний атом С, і необов'язково містить названі замісники у будь-якого доступного атома С або N. Такі групи включають пірол, фуран, тіофен, імідазол, піразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, ізотіазол, піразол, оксадіазол, тіадіазол і тетразол у всіх їх можливих ізомерних формах.

Термін "конденсований біциклічний гетероцикл" означає групу, що містить від 9 до 12 атомів, розділених на 2 цикли, які сконденсовані один з одним по сусідніх атомах С, в якій 1, 2 або 3 з інших атомів є гетероатомами, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що включає N, O і S. Гетероатоми можуть розташовуватися в будь-яких можливих положеннях конденсованого біциклічного фрагмента за умови, що в будь-якому конденсованому біциклічному гетероциклі є не більш 2 атомів О і, якщо є 2 атоми О, то вони не повинні бути сусідніми. Хоча б один із двох конденсованих циклів має бути ароматичним. Інший цикл, якщо він не сконденсований з ароматичним циклом, може бути ароматичним, частково насиченим або насиченим. Ароматичний цикл завжди приєднаний до ядра молекули через будь-який доступний атом С. Конденсований біциклічний гетероцикл необов'язково містить названі замісники у будь-якого доступного атома С. Такі групи включають конденсовані біциклічні системи складу 5-5, 5-6 і 6-6, у яких один з циклів являє собою один з гетероциклів, описаних вище, а інший цикл являє собою бензол або інший гетероцикл, включаючи (без накладення обмежень) хроман, хромен, бензофуран, бензотіофен, хінолін, ізохінолін, фталазин, нафтідрин, хіноксалін, пурин, індол, індазол, ізоіндол, індолізин, цинолін, претидин, ізоіндол, тіснофуран, імідазотіазол, дитіанафталін, бензоксазин, піпероніл тощо.

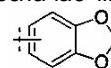
Термін "Y означає гетероцикл" означає наси-

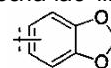
чений, частково ненасичений або ароматичний цикл, що містить приблизно 5 або 6 атомів, 1, 2 або 3 з яких незалежно вибрані з групи, що включає N, O і S, а іншими є атоми С, за умови, що в будь-якому гетероциклі є не більше 2 атомів О. Якщо в гетероциклі є 2 атоми О, то вони не повинні бути сусідніми. Цей гетероцикл приєднаний до ядра молекули через будь-який доступний атом С або, якщо цей гетероцикл не являє собою піридил, то через будь-який доступний атом N. Ці гетероцикли включають фуран, пірол, імідазол, піразол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, фуразан, піролідін, імідазолідін, імідазолін, піразолін, піперидин, морфолін, оксатіазин, оксазин, триазин, піперизин, діоксазол, оксазол, піран, дитіол тощо.

Термін "Z означає гетероцикл" означає насичений, частково ненасичений або ароматичний цикл, що містить приблизно 5 або 6 атомів, 1, 2 або 3 з яких незалежно вибрані з групи, що включає N, O і S, а іншими є атоми С, за умови, що в будь-якому гетероциклі є не більше 2 атомів О. Якщо в гетероциклі є 2 атоми О, то вони не повинні бути сусідніми. Цей гетероцикл приєднаний до ядра молекули через будь-який доступний атом С або, якщо цей гетероцикл не являє собою піридил, то через будь-який доступний атом N. Ці гетероцикли включають фуран, пірол, імідазол, піразол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, фуразан, піролідін, імідазолідін, імідазолін, піразолін, піперидин, морфолін, оксатіазин, оксазин, триазин, піперизин, діоксазол, оксазол, піран, дитіол тощо.

Термін "N-оксид" означає, що для гетероциклів, що містять не заміщений в інший спосіб атом N у конфігурації sp², цей атом N може включати ковалентно приєднаний атом О, тобто -N(→O). Приклади таких N-оксидно заміщених гетероциклів включають піридил-N-оксиди, піримідиніл-N-оксиди, піразиніл-N-оксиди і піразоліл-N-оксиди.

Термін "піпероніл" означає метилендіоксифе-



нільний цикл структури , місцем приєднання якого може бути будь-який доступний ароматичний атом С

Репрезентативні сполуки формули I розкриті нижче у цьому винаході.

Залежно від положення і природи різних необхідних замісників сполуки відповідно до цього винаходу можуть містити один чи більшу кількість асиметричних центрів. Асиметричні атоми вуглецю можуть знаходитися в (R)-або (S)-конфігурації, або в (R,S)-конфігурації. У деяких випадках асиметрія може виникати внаслідок загальмованого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, що з'єднує два ароматичні кільця заданих сполук. Замісники у кільця можуть знаходитися в цис- або транс-формі, а замісники у подвійного зв'язку можуть знаходитися в Z- або E-формі. Передбачається, що до обсягу даного винаходу включені всі такі конфігурації (включаючи енантіомери і діастереоізомери). Більш прийнятними є такі абсолютні конфігурації сполук відповідно до цього винаходу, що приводять до більшої біологічної активності. До обсягу даного винаходу

також включені поділені, чисті або частково очищені ізомери чи рацемічні суміші сполук відповідно до цього винаходу.

До обсягу даного винаходу також входить застосування фармацевтично прийнятних солей сполук відповідно до цього винаходу. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі неорганічних або органічних кислот або основ сполук відповідно до цього винаходу, що мають характеристики, прийнятні для призначеного терапевтичного застосування. Наприклад, [див. S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19].

Репрезентативні солі сполук відповідно до цього винаходу включають звичайні нетоксичні солі і четвертинні солі амонію, які одержують, наприклад, з неорганічних або органічних кислот чи основ у способи, добре відомі в цій галузі техніки. Наприклад, такі молекулярні солі кислот включають ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, цинамат, циклопентанпропіонат, глюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфонат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканат. Термін "молекулярні солі кислот" також включає гідрати і форми з приєднанням розчинником, що можуть утворювати сполуки відповідно до цього винаходу. Прикладами форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

Основні солі включають, наприклад, солі лужних металів, такі як солі калію і натрію, лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, та солі амонію з органічними основами, такими як дициклогексиламін та N-метил-D-глюкамін. Крім того, основні групи, що містять азот, в сполученій основі можна перетворити на четвертинні сполуки за допомогою таких реагентів, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди; діалкілсульфати, включаючи диметил-, діетил- і дибутилсульфат, і діамілсульфати, галогеніди з довгими ланцюгами, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди та -йодиди, арилалкілгалогеніди, включаючи бензил- і фенетилброміди, та ін.

Складні ефіри підхожих сполук відповідно до цього винаходу являють собою нетоксичні, фармацевтично прийнятні складні ефіри, такі як алкільні складні ефіри, включаючи метилові, етилові, пропілові, ізопропілові, бутилові, ізобутилові та пентилові складні ефіри тощо. Можна використовувати додаткові складні ефіри, такі як феніл-(C₁-C₅)-алкільні, хоча більш прийнятним є метиловий складний ефір.

Якщо контекст явно не вказує на протилежне, всюди при вживанні у цьому винаході терміна "сполуки відповідно до цього винаходу", "сполуки, що відповідають цьому винаходу" тощо, мається

на увазі, що вони включають хімічно можливі фармацевтично прийнятні солі і/або складні ефіри, а також усі стереоізомерні форми названих сполук.

Спосіб одержання сполук відповідно до цього винаходу

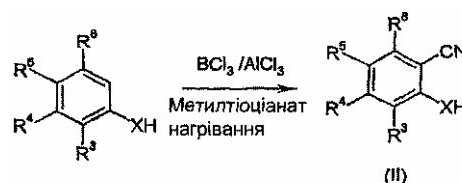
Звичайно сполуки відповідно до цього винаходу одержують за стандартними методиками, відомими у цій галузі техніки, за аналогічними методиками, відомими у цій галузі техніки, і/або за методиками, розкритими нижче, з використанням вихідних речовин, що наявні у продажу, які отримують відповідно до стандартних звичайних хімічних методик або схем синтезу, описаних у цьому винаході. Конкретна методика, що підлягає застосуванню при одержанні сполуки відповідно до цього винаходу, залежить від конкретної необхідної сполуки. Такі фактори, як те, чи є амін заміщенням або ні, вибір конкретних замісників, можливих у різних положеннях, тощо, відіграють роль у використуваному шляху одержання. Ці фактори легко визначаються фахівцем із загальною підготовкою у цій галузі техніки.

Похідні бензофурану і бензотіофену формули (I) звичайно одержують (без накладення обмежень) у способи, описані нижче на Схемах реакцій 1 і 2.

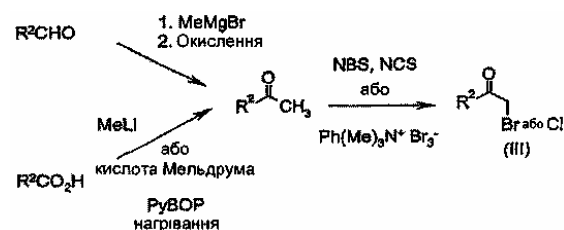
На Схемі реакцій 1, кінцевий продукт - бензофуран або бензотіофен формули (I), де R¹ означає H, можна синтезувати безпосередньо шляхом конденсації належним чином заміщеного 2-ціанотіофену (формула (II), в якій X=O) або 2-ціанотіофену (формула (II), в якій X=S) із додатним 1-арил-2-галогенетаном формули (III). Протікання реакції як правило полегшують основи, такі як карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію і DBU, у розчиннику, такому як DMF або MeCN, і при температурах від кімнатної температури до 100°C, що дає кінцевий продукт формули (I).

Схема реакцій 1

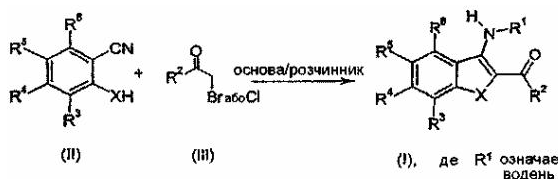
Синтез вихідної речовини (II):



Синтез вихідної речовини (III):

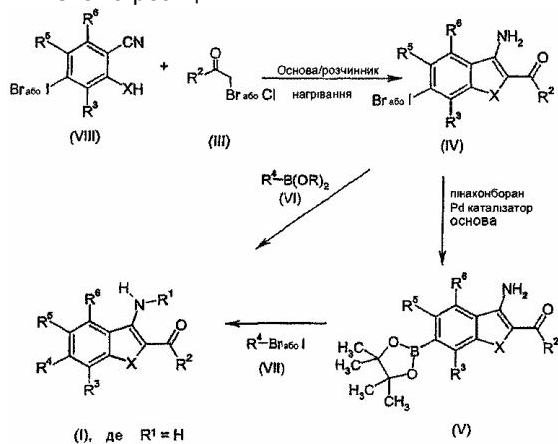


Синтез (I) з (II) і (III)



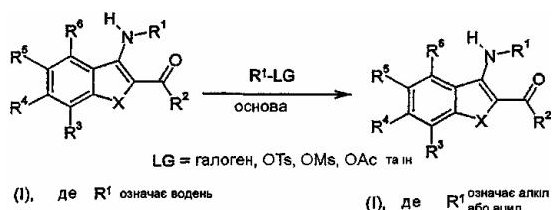
Альтернативно, коли вихідний фенол або тіофен не є легко доступним, можна використовувати методику, описану на Схемі реакцій 2, проміжні бензофурані і бензотіофени формул (IV) або (V) спочатку одержують в аналогічний спосіб, а потім перетворюють на кінцевий продукт (I) за допомогою реакції сполучення Судзуки. Таким чином, галогенбензофуран або галогенбензотіофен (IV) або спочатку вводять у реакцію з боронатним складним ефіром формули (VI) у присутності Pd каталізатора і основи, або його перетворюють на боронатний складний ефір формули (V), а потім вводять у реакцію сполучення з галогенідною сполукою формули (VII) за аналогічних умов. Вихідні речовини (II), (III) (VI) і (VII) звичайно є у продажу або їх одержують за стандартними методиками, відомими у цій галузі техніки й описаними нижче в прикладах одержання.

Схема реакцій 2



Сполуки формули (I), у якій R¹ означає H, отримані за Схемою реакцій 1 або Схемою реакцій 2, можна перетворити на інші сполуки формули (I), в яких R¹ не означає H, як це показано на Схемі реакцій 3. Наприклад, обробка основою й алкілювальним реагентом, таким як метилйодид або метилсульфат, дає сполуки формули (I), в якій R¹ означає алкіл. В аналогічний спосіб, обробка основою й ацилювальним реагентом, таким як ацетилхлорид або бензоїлхлорид, дає сполуки формули (I), у якій R¹ означає ацетил або бензоїл.

Схема реакцій 3



Слід розуміти, що для нестійких або реакційноздатних замісників, приєднаних до проміжних продуктів або сполук формули I, під час синтезів, описаних нижче, може знадобитися введення та відщеплення захисних груп. Захисні групи зазвичай можна ввести та вилучити звичайними способами, відомими у цій галузі техніки [див., наприклад, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, (1999)].

Варіанти сполук відповідно до цього винаходу можна легко одержати за допомогою методик, описаних вище і наведених нижче, або стандартних хімічних методик, відомих у цій галузі техніки, шляхом використання придатних вихідних речовин або проміжних сполук, які є легко доступними і/або описані у цьому винаході.

Звичайно необхідну сіль сполуки відповідно до цього винаходу можна одержати *in situ* при остаточному виділенні й очищенні сполуки за допомогою способів, відомих у цій галузі техніки. Наприклад, потрібну сіль можна одержати шляхом окремого введення очищеної сполуки у формі вільної основи або вільної кислоти в реакцію з придатною органічною або неорганічною кислотою або придатною органічною або неорганічною основою, відповідно, та виділити сіль, що утворилася в такий спосіб. Наприклад, у випадку основної сполуки вільну основу обробляють безводним HCl у придатному розчиннику, такому як THF, і сіль виділяють у вигляді хлористоводневої солі. У випадку кислотних сполук солі можна одержати, наприклад, за допомогою обробки вільної кислоти безводним аміаком у придатному розчиннику, такому як ефір, і подальшого виділення солі амонію. Ці способи є стандартними і повинні бути легко доступними для фахівця у цій галузі техніки.

Сполуки відповідно до цього винаходу можна етерифікувати за допомогою ряду стандартних процедур, включаючи введення у реакцію придатного ангідриду, карбонової кислоти або хлорангідриду кислоти зі спиртовою групою сполуки відповідно до цього винаходу. Придатний ангідрид вводять у реакцію зі спиртом у присутності основи, що полегшує ацилювання, такої як 1,8-біс-[диметиламіно]-нафталін або N,N-диметиламінопіридин. Або ж придатну карбонову кислоту можна ввести в реакцію зі спиртом у присутності дегідратуючого реагенту, такого як дициклогексилкарбодіїмід, 1-[3-диметиламінопропіл]-3-етилкарбодіїмід або інші дегідратуючі реагенти, що використовуються для проведення реакції шляхом вилучення води, і, необов'язково, каталізатора ацилювання. Етерифікацію також можна здійснити з використанням придатної карбонової кислоти в присутності трифтороцтового ангідриду і, необов'язково, піридину, або в присутності N,N-карбонілдіїмідазолу з піридином. Реакцію хлорангідриду кислоти зі спиртом можна здійснити з використанням каталізатора ацилювання, такого як 4-DMAP або піридин.

Фахівець у цій галузі техніки повинен добре знати, як успішно здійснити ці, а також інші відомі методики етерифікації спиртів.

Очищення ізомерів і поділ сумішей ізомерів сполуки формули (I) можна здійснити за допомогою стандартних методик, відомих у цій галузі техніки.

Наведені нижче приклади надані для додаткової ілюстрації сполук відповідно до цього винаходу і їх одержання, але їх не слід розглядати як такі, що будь-яким чином обмежують.

Приклади одержання сполук відповідно до цього винаходу

Спектри протонного (^1H) ядерного магнітного резонансу (ЯМР) знімають на спектрометрі General Electric G/V-Omega 300 (300МГц) з використанням як стандарту або Me_4Si (δ 0,00), або залишкового протонного розчинника (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49). Вуглецеві (^{13}C) спектри ЯМР знімають на спектрометрі General Electric GN-Omega 300 (75МГц) з використанням розчинника в якості стандарту (CDCl_3 δ 77,0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$; δ 49,0; $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39,5).

Позначення в спектрах ЯМР: s - синглет, d - дублет, m - мультиплет, t - триплет, q - квадруплет, b, br, broad - широкий.

Поділ хіральних сполук здійснюють з використанням наявної в продажі колонки для ВЕРХ Chiracel® AD, елюючи в градієнтному режимі за допомогою ізопропанолу в гексані (від 1% до 15%) з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти.

Абревіатури

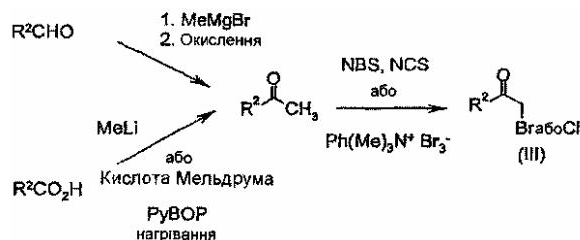
Коли у цьому винаході використовуються наведені нижче абревіатури, вони мають такі значення:

ADDP - 1,1'-азодикарбоніл)-дипіперидин
 DBU - 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
 DMF - N,N-диметилформамід
 DMSO - диметилсульфоксид
 EA - елементний аналіз
 EP - електророзпилення
 Et - етил
 Et₂O - діетиловий ефір
 EtOAc - етил ацетат
 GX-MC - газова хроматографія-мас-спектроскопія
 HEX - гексани
 PX-MC - рідинна хроматографія/мас-спектроскопія
 Me - метил
 MeCN - ацетонітрил
 MeOH - метанол
 PXCT - рідинна хроматографія середнього тиску
 NCS - N-хлорсукцинімід
 ЯМР - спектроскопія ядерного магнітного резонансу
 Pd(dppf)₂Cl₂ - [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладієвий(II) комплекс
 Ph - фенол
 PyBOP - бензотриазол-1-іл-окси-триспіролідинофосфонійгексафторфосфат
 ЧУ - час утримування (ВЕРХ)
 R_f - коефіцієнт утримування для ТШХ
 THF - тетрагідрофуран
 ТШХ - тонкошарова хроматографія
 Одержання вихідних речовин і проміжних продуктів

Загальна методика A: 2-галоген-1-арилкетони (III)

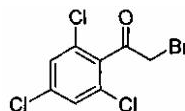
Сполуки формули (III) або наявні у продажу, або їх можна одержати, як це показано на Схемі реакцій для загальної методики A і як це описано в одному або кількох наведених нижче Прикладів.

Схема реакцій для загальної методики A



Приклад 1 Методика A-1 Одержання трихлорфеніл)етанону

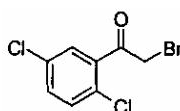
2-бром-1-(2,4,6-



Суміш 1,3,5-трихлорбензолу (10,0г, 55,1ммоль), 2-бромацетилброміду (5,0мл, 57,8ммоль, 1,05екв.) і хлориду алюмінію (7,7г, 57,8ммоль, 1,05екв.) нагрівають у нерозбавленому вигляді при 80°C в атмосфері аргону протягом 17год, доки не утвориться чорний осад. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й отриману чорну масу розчиняють в етилацетаті (500мл). Повільно додають воду (200мл) при 0°C для припинення реакції і двофазні шари поділяють. Органічний шар потім промивають водою (2x150мл) та розсолем (1x150мл), сушать (MgSO_4), фільтрують та випарюють у вакуумі. Перекристалізація з гексану дає 11,5г (69,3%) 2-бром-1-(2,4,6-трихлорфеніл)етанону у вигляді пухоподібної білої твердої речовини. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); R_f =0,28, 2% етилацетат - гексан.

Приклад 2 Методика A-2a Одержання дихлорфеніл)етанону

2-бром-1-(2,5-



До 2,5-дихлорацетофенону (5,0г, 26,45ммоль) у безводному тетрагідрофурани (53мл) в атмосфері аргону додають фенолтриметиламонійбромід (9,94г, 26,45ммоль, 1,0екв.) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16год, концентрують і повторно розчиняють в етилацетаті. Органічний шар промивають водою (2x250мл) та розсолем (1x150мл), сушать (MgSO_4) фільтрують та випарюють у вакуумі. Очищення за допомогою PXCT

хроматографії (колонка Biotage) дає 3,47г (52,5%) 2-бром-1-(2,5-дихлорфеніл)етанону у вигляді прозорого масла. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,93 (dd, $J=2,1\text{Гц}$, $0,9\text{Гц}$, 1H), 7,61-7,60 (m, 2H), 4,86 (s, 2H).

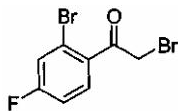
Приклад 3

Методика A-2b

Одержання

2-бром-1-(2-бром-4-

фторфеніл)етанону



Цю сполуку одержують з 1-(2-бром-4-фторфеніл)етанону (2,5г, 11,52ммоль) у спосіб, описаний для 2-бром-1-(2,5-дихлорфеніл)етанону (Приклад A-2), і одержують 2,14г (63%) 2-бром-1-(2-бром-4-фторфеніл)етанону у вигляді прозорого масла. ^1H -ЯМР (CD_2Cl_2) δ 7,57 (dd, $J=9,6\text{Гц}$, 1H), 7,44 (dd, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 7,21 (m, 7,21-7,14, 1H), 4,51 (s, 2H); ТШХ $R_f=0,38$, 15 % етилацетат-гексани.

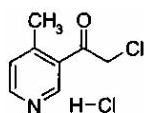
Приклад 4

Методика A-3

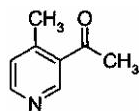
Одержання

2-хлор-1-(4-метил-3-

піридиніл)етанонгідрохлориду



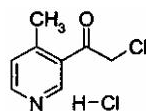
Стадія 1: Одержання 1-(4-метил-3-піридиніл)етанону



Розчин 3-ацетилпіридину (100г, 0,82моль), диметилсульфіду (400мл, 5,4моль) і йодиду міді(І) (7,94г, 0,041моль) у безводному THF (2л) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Потім додають фенілхлорформіат (0,4мл, 0,82моль) і одержують темно-коричневий осад. Через 30хв суміш охолоджують до температури нижче -21°C і протягом 50хв додають метилмагнійбромід (1,4М у суміші 3:1 толуол-THF, 586мл, 0,82моль), підтримуючи температуру реакційної суміші нижчою від -15°C . В міру розчинення суміші колір світлішає; незадовго до кінця додавання утворюється зелений вапняний осад, але він розчиняється по закінченні додавання. Суміш перемішують і їй дають повільно нагрітися; через 2год її нагрівають до $8,8^\circ\text{C}$. Додають насичений водний розчин хлориду амонію (500мл); після перемішування протягом 10хв суміш виливають у ділільну ліжку з водою (500мл). Органічну фазу відділяють, промивають розсолем (500мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують, а потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші гексан-ЕtОAc у градієнтному режимі й одержують 134,3г (63,7 %) проміжного продукту - дигідропіридину.

Розчин проміжного продукту - дигідропіридину (0,52моль) у дихлорметані (100мл) при перемішуванні додають до суспензії сірки (16,67г, 0,52моль) у декаліні і повільно нагрівають зі зворотним холодильником, продуваючи аргон. Після нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1год суміші дають остигнутися до кімнатної температури, потім її фільтрують крізь шар силікагелю. Після елюювання декаліном з гексаном елюювання за допомогою системи гексан-діетиловий ефір у градієнтному режимі дає 49,4г (70,3%) шуканого 1-(4-метил-3-піридиніл)етанону у вигляді червонувато-коричневого масла: ТШХ R_f 0,19 (діетиловий ефір); ТШХ R_f 0,14 (1:1 гексан-ЕtОAc); ^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ 8,9 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ГХ МС 135 (M^+).

Стадія 2: Одержання 2-хлор-1-(4-метил-3-піридиніл)етанонгідрохлориду



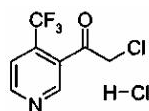
У круглодонну колбу об'ємом 500мл примішують 1-(4-метил-3-піридиніл)етанон (10,0г, 74,1ммоль) у 90мл Et_2O . До цього розчину при перемішуванні додають 88,9мл 1М $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ (1,2екв., 88,9ммоль) та розчин перемішують протягом 1год при кімнатній температурі й у цей момент осад фільтрують та промивають за допомогою Et_2O . Тверду речовину потім сушать у вакуумі при температурі близько 60°C . Цю сіль HCl (12г, 70,0ммоль) потім розчиняють у 70,0мл 1М HCl /оцтова кислота, до якої додано 9,34г (1екв., 70,0ммоль) N -хлорсукциніміду (NCS), та реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. У цей момент додають 300мл Et_2O , що приводить до утворення майже білого осаду. Суміш перемішують протягом 1год, та в цей момент тверду речовину відфільтровують і промивають за допомогою Et_2O та одержують 12,0г (83%) шуканого 2-хлор-1-(4-метил-3-піридиніл)етанонгідрохлориду. ГХ-МС $\text{CHU}=6,60\text{хв}$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,06 (s, 1H); $[\text{M}]^+$ 169 (95%).

Приклад 5

Методика A-4

Одержання

2-хлор-1-[4-(трифторметил)-3-піридиніл]етанонгідрохлориду



Стадія 1

До круглодонної колби об'ємом 250мл примішують 3,0г 4-трифторнікотинової кислоти (15,7ммоль, 1екв.) у 100мл THF. До неї додають 5,3мл (3,8г, 37,7ммоль, 2,4екв.) триетиламіну і 9,8г (18,8ммоль, 1,2 екв.) PyBOP . Суміш перемішують протягом 10хв при кімнатній температурі і додають 2,7г кислоти Мельдрума (18,8ммоль, 1,2екв.) та реакційну суміш перемішують при кімнатній тем-

пературі протягом ночі (18 год).

У цей момент додають 30 мл 1М НСІ (водний розчин) та реакційна суміш відразу ж перетворюється з жовтогарячої на пурпурну. Суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником (100°C) протягом 18 год, та вона поступово переходить з пурпурної в жовту.

Реакційну суміш потім підлюговують за допомогою насиченого розчину NaHCO_3 і екстрагують за допомогою EtOAc (3x200 мл). Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють. Залишок очищають на колонці BIOTAGE (35% EtOAc/Hex) і одержують шуканий продукт, метил-4-трифторметилнікотинат 1,84 г (62 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ $R_f=0,57$ (50% EtOAc/Hex).

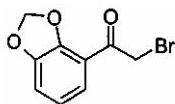
Стадія 2

До колби об'ємом 100 мл примішують 1,84 г (9,7 ммоль, 1 екв.) метил-4-трифторметилнікотинату в 25 мл 1М НСІ у CH_3COOH . До них потім додають 1,3 г NCS (9,7 ммоль, 1 екв.) та реакційну суміш перемішують протягом ночі (18 год). Суміш потім переносять у колбу Ерленмейера об'ємом 500 мл і до неї при перемішуванні додають 300 мл 2М НСІ у Et_2O . Це приводить до утворення білого осаду, який потім фільтрують і одержують 1,2 г (49 %) шуканого 2-хлор-1-[4-(трифторметил)-3-піридиніл]-етанонгідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 5,19 (s, 2H).

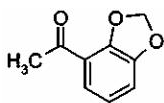
Приклад 6

Методика А-5

Одержання 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-2-брометанону



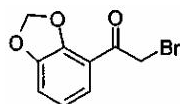
Стадія 1: Одержання вихідної речовини 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-етанону



Розчин MeMgBr у THF (1М, 50 мл, 50 ммоль, 1,5 екв.) розбавляють за допомогою 50 мл THF і охолоджують до -10°C. Повільно додають розчин бензо[1,3]діоксол-4-карбоксаміду (5,0 г, 33,3 ммоль) у 50 мл THF та реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Потім реакцію зупиняють, виливаючи реакційну суміш у 500 мл охолодженого льодом насиченого розчину хлориду амонію, та суміш екстрагують ефіром. Органічні шари сушать над сульфатом натрію і фільтрують крізь шар силікагелю, а потім концентрують у вакуумі, одержуючи 4,9 г білої твердої речовини. Суміш цієї твердої речовини (2,0 г, 12,0 ммоль) і MnO_2 (10,5 г, 120,4 ммоль, 10 екв.) у 75 мл діетилового ефіру енергійно перемішують протягом 48 год. Реакційну суміш потім фільтрують спочатку крізь шар силікагелю, потім крізь пористий фільтр 0,46 мкм, а потім концентрують у вакуумі й одержують 2,1 г майже

білої твердої речовини. Очищення за допомогою РХСТ (колонка Biotage) з використанням системи гексан-етилацетат у градієнтному режимі дають 1,47 г (74%) 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-етанону у вигляді майже білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,97 (dm, $J=8$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8$ Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); ТШХ $R_f=0,18$, 25% етилацетат - гексани.

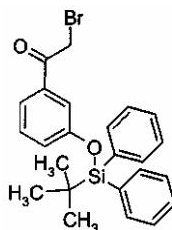
Стадія 2: Одержання проміжного продукту: 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-2-брометанону



Цю сполуку одержують з 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-етанону (2,15 г, 13,1 ммоль) у спосіб, описаний для 2-бром-1-(2,5-дихлорфеніл)етанону (Приклад І-2), і одержують 1,54 г (48%) 1-бензо[1,3]діоксол-4-іл-2-брометанону у вигляді майже білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) δ ; 7,41 (dd, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,55 (s, 2H). ТШХ $R_f=0,28$, 15%, етилацетат - гексани.

Приклад 7 Методика А-6

Одержання вихідної речовини 2-бром-1-[3-(трет-бутилдифенілсиланілокси)феніл]етанону



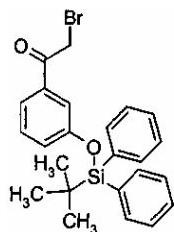
Стадія 1: Одержання 1-[3-(трет-бутилдифенілсиланілокси)феніл]етанону



До 1-(3-гідрокси-феніл)-етанону (3,3 г, 24,2 ммоль) і трет-бутилхлордифенілсилану (7,3 г, 26,7 ммоль, 1,1 екв.) у безводному дихлорметані (50 мл) при 0°C додають диметиламінопіридин (296 мг, 2,42 ммоль, 0,1 екв.) і триетиламін (2,69 г, 26,7 ммоль, 1,1 екв.) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають водою, розсолем і сушать над сульфатом магнію. Розчинник випарюють за пониженого тиску й одержують 8,7 г (95,8%) неочищеного продукту. $^1\text{H-NMR}$ (ацетон- d_6) δ 7,78 (m, 5H), 7,56-7,38 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); МС ЕР ($\text{MH}^+=375$); $R_f=0,90$ (30% етилацетат -

гексан).

Стадія 2: Одержання: 2-бром-1-[3-(трет-бутилдифеніл-силанілоксил)феніл]етанону



Цю сполуку одержують з 1-[3-(трет-бутилдифеніл-силанілоксил)феніл]етанону (8,7г, 23,23ммоль) у спосіб, описаний для 2-бром-1-(2,5-дихлорфеніл)етанону, та отримують 10,2г (96,8%) прозорого масла. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,78 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); R_f 0,92 (30% етилацетат - гексан).

Цю речовину використовують із приєднаною захисною групою в отриманому в Прикладі 104 вигляді; десилілування відбувається на стадії утворення бензофурану.

Загальна методика Н: Одержання проміжних продуктів (VI) і (VII)

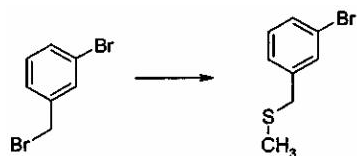
Арилгалогеніди (VII), арилборонові кислоти й арилборонати (VI), що використовуються для одержання сполук формули (I) відповідно до цього винаходу (див. нижче Методики В, С, D і G), або наявні у продажу, або їх одержують за допомогою однієї чи кількох методик, описаних у наведених нижче Прикладах. Арилгалогеніди (VI), отримані за методиками, описаними нижче, після цього можна використовувати безпосередньо як вихідні речовини для загальних методик В, С-1, D-1 і D-3, описаних нижче, або перетворити на відповідні боронати формули (VI) з використанням процедур, описаних на Стадії 1 Прикладів С-2 і D-2 та використовувати так, як це описано в Загальній методиці В, С-1, D-1 і D3.

Приклад 8

Методика Н-1

Одержання метилсульфанілметилбензолу

1-бром-3-



Тіометоксид натрію (0,616г, 8,8ммоль) додають до DMF (8мл) і охолоджують до 0°C. До цього розчину додають 1-бром-3-бромметилбензол (2г, 8ммоль). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і її перемішують протягом 18год. Суміш потім виливають у холодну воду (50мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3X20мл). Органічні шари об'єднують і сушать над сульфатом натрію. Розчин концентрують у вакуумі й одержують неочищений продукт, який потім очищують за допомогою флеш-хроматографії (5% етилацетат - гек-

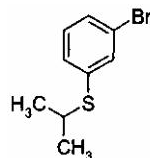
сани) та одержують 1,3г (68,5%) 1-бром-3-метилсульфанілметилбензолу у вигляді чистого продукту. ^1H -ЯМР (метиленхлориді) δ 7,48-7,47 (m, 1H), 7,392 (dt, $J=7,9,1,5$ Гц, 1H), 7,28-7,207 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,99 (s, 3H); РХ-МС ЧУ: 3,70, $[M+H]^+$: 354,1.

Приклад 9

Методика Н-2

Одержання алкіларилтіоефірів

Одержання 1-бром-3-ізопропілсульфанілбензолу

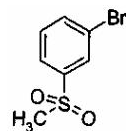


3-Бромбензолтіол (1г, 5,3ммоль) додають до ацетону (25мл). Потім додають карбонат калію (1,46г, 10,58ммоль) і 2-йодпропан (1,17г, 6,88ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5год. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури і фільтрують крізь шар целіту. Органічний шар потім концентрують у вакуумі та розчиняють в ефірі, при цьому випадає білий осад. Органічний шар потім повторно фільтрують через той самий шар целіту і концентрують у вакуумі й одержують 1,14г (93,17%) 1-бром-3-ізопропілсульфанілбензолу у вигляді масла. ^1H -ЯМР (метиленхлорид- d_2) δ 7,54 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,18 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 1,31 (d, $J=6,1$ Гц, 6H); РХ-МС ЧУ: 4,15, $[M+H]^+$: 233,2.

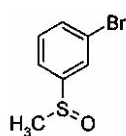
Приклад 10

Методика Н-3

Одержання 1-бром-3-метилсульфонілбензолу



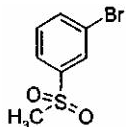
Стадія 1: Одержання 1-бром-3-метансульфонілбензолу.



3-Бромтіоанізол (0,5г, 2,46ммоль) додають до метиленхлориду (12мл) і охолоджують до 0°C. До нього додають 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,467г, 2,71ммоль). m-CPBA повністю не розчиняється. Суміш перемішують протягом ночі. Реакцію зупиняють за допомогою насиченого розчину тіосульфату натрію (30мл). Продукт екстрагують за допомогою EtOAc (3X20мл). Органічні фракції об'єднують, промивають розсоллом (20мл) і сушать над сульфатом натрію. Органічний шар потім концентрують і одержують 0,912г (81%) 1-бром-3-метансульфонілбензолу. ^1H -ЯМР (метиленхлориді)

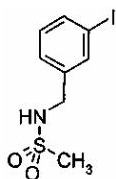
δ 7,83 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H); РХ-МС ЧУ: 1,28, $[M+H]^+$: 219,0.

Стадія 2: Одержання 1-бром-3-метансульфонілбензолу



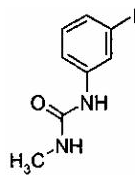
3-Бромтіоанізол (8,7г, 43ммоль) додають до метиленхлориду (125мл) охолоджують до 0°C. До нього додають 3-хлорпероксибензойну кислоту (22,2г, 129ммоль). m-CPBA повністю не розчиняється. Суміш перемішують протягом ночі. Реакцію зупиняють за допомогою насиченого розчину тіосульфату натрію (150мл). Продукт екстрагують за допомогою EtOAc (3X100мл). Органічні фракції об'єднують, промивають розсолем (75мл) і сушать над сульфатом натрію. Органічний шар потім концентрують і одержують 9,89г (97%) 1-бром-3-метансульфонілбензолу. ^1H -ЯМР (метиленхлорид- d_2) δ 8,09 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=19,2$, 7,8Гц, 2H), 7,50 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,06 (s, 3H); ГХ-МС ЧУ: 6,49, $[M+H]^+$: 236,0.

Приклад 11
Методика Н-4
Одержання
метансульфонамиду



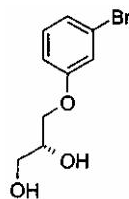
Суміш 3-йодбензиламіну (1,0г, 4,29ммоль) і метансульфонілхлориду (0,35мл, 4,51ммоль, 1,05екв.) у безводному піридині (2,1мл) перемішують при 50°C в атмосфері аргону протягом 3 днів. В охолодженій реакційній суміші реакцію зупиняють за допомогою 1н НСІ та розбавляють етилацетатом. Етилацетатний шар промивають водою, розсолем і сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 25% етилацетат - гексан. Перекристалізація з дихлорметан - ефір - гексан дає 1,307г (97,9%) продукту. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J=7,8$ Гц, 1,8Гц, 1,2Гц, 1H), 7,55 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,85 (d, $J=1,8$ Гц, 3H); РХ-МС (ЕР MH^+ =264, ЧУ=2,39хв); $R_f=0,48$ (50% етилацетат - гексан).

Приклад 12
Методика Н-5
Одержання 1-(3-йод-феніл)-3-метилсечовини



Суміш 3-йоданіліну (1,0г, 4,57ммоль) і метилізоціанату (0,29мл, 5,02ммоль, 1,1екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,0мл) перемішують при 100°C в атмосфері аргону протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищене масло перекристалізують з ефір - гексан і одержують 732,5мг (58,1%) продукту. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,25 (ddd, $J=8,1$ Гц, 2,1Гц, 0,9Гц, 1H), 7,20 (ddd, $J=8,1$ Гц, 2,1Гц, 0,9Гц, 1H), 6,98 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,04 (broad d, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,60 (d, $J=5,4$ Гц, 3H); $R_f=0,23$ (50 % етилацетат - гексан).

Приклад 13
Методика Н-6
Одержання (R)-3-(3-бром-фенокси)-пропан-1,2-діолу



До 3-бромфенолу (1,0г, 5,78ммоль) і (R)-(+)-гліцидолу (428мг, 5,78ммоль, 1,0екв.) в етанолі (50мл) додають триетиламін (29мг, 0,29ммоль, 0,05екв.) та реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують та виливають в етилацетат та воду. Органічний шар промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 30% етилацетат - гексан, і одержують діол у вигляді білої твердої речовини (1,20г, 84,0%). ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,23 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 2H); $R_f=0,12$ (30% етилацетат - гексан).

Приклад 14 Методика Н-7
Одержання 2-фтор-3-йодпіридину



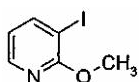
До розчину n-бутиллітію в гексанах (40,14мл, 1,6М) в атмосфері аргону при -78°C додають дізопропіламін (6,5г, 64,2ммоль, 1,0екв.). Після перемішування протягом 30хв при -78°C додають розчин 2-фторпіридину (6,23г, 64,2ммоль, 1,0екв.) у безводному THF (50мл). Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 4 год. Потім додають

йод (16,3г, 64,2ммоль, 1,0екв.) та реакційну суміш перемішують при -78°C протягом ще 30хв. Реакційну суміш гідролізують за допомогою суміші 10% води - THF та розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають водою, розсолом та сушать. Розчинник випарюють за пониженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою 20/8020 об/об етилацетат - гексан і одержують 2-фтор-3-йодпіридин у вигляді жовтого масла (8,50г, 59,4%). ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,14 (m, 2H), 6,94 (m, 1H); ГХ-МС (M^+ =223, ЧУ=9,50хв); R_f =0,70 (30% етилацетат - гексан).

Приклад 15

Методика Н-8

Одержання 3-йод-2-метоксипіридину

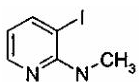


До розчину метоксиду натрію (8,0мл, 35,9ммоль, 4,0екв., 25% у метанолі) у метанолі (60мл) додають 2-фтор-3-йодпіридин (2,0г, 8,97ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 1год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають водою, розсолом та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й одержують 1,8г (85,4%) неочищеного продукту у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,16 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H); РХ-МС (ЕР MH^+ =236,2); R_f =0,75 (30% етилацетат - гексан).

Приклад 16

Методика Н-9

Одержання (3-йод-піридин-2-іл)-метиламіну

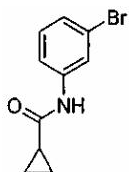


До розчину 40% метиламіну у воді (60мл) додають 2-фтор-3-йодпіридин (2,0г, 8,97ммоль) та реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4год. Охолоджену реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають водою, розсолом та сушать. Розчинник випарюють за пониженого тиску й одержують 1,70г (81,0 %) неочищеного продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,06 (dd, J =4,8, 1,5Гц, 1H), 7,89 (dd, J =7,2, 1,8Гц, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,60 (broad s, 1H), 2,94 (d, J =4,5Гц, 3H); R_f =0,68 (30 % етилацетат - гексан).

Приклад 17

Методика Н-10

Одержання (3-бромфеніл)аміду циклопропан-карбонової кислоти



Суміш 3-броманіліну (1,0г, 5,81ммоль), циклопропанкарбонілхлориду (0,61г, 5,81ммоль, 1,0екв.) і триетиламіну (1,17г, 11,6ммоль, 2,0екв.) у безводному THF (20мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 16год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають водою, розсолом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й одержують 1,05г (75,2 %) неочищеного продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,60 (broad s, 1H), 8,07 (dd, J =3,6, 2,1Гц, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,80 (m, 2H); МС ЕР (MH^+ =242); R_f =0,46 (30% етилацетат - гексан).

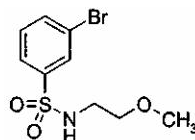
Приклад 18

Методика Н-11

Одержання

бензолсульфонаміду

3-бром-N-(2-метоксietил)-

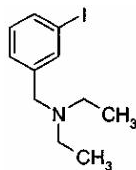


Розчин 3-бромбензолсульфонілхлориду (1,0г, 3,72ммоль), 2-метоксietиламіну (0,84г, 11,15ммоль, 3,0екв.), карбонату калію (2,57г, 18,59ммоль, 5,0екв.) в ацетоні (10,0мл) перемішують при 40°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20-25% етилацетат - гексан, і одержують 1,05г (96%) продукту. R_f =0,33 (діоксид кремнію етилацетат:гексани, 3:7); ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,94 to 7,76 (m, 4H), 7,54 (t, J =7,9Гц, 1H), 3,27 (t, J =5,6Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (q, J =5,6Гц, 2H).

Приклад 19

Методика Н-12

Одержання діетил-(3-йод-бензил)-аміну



Розчин 3-бромфенацетилброміду (1,0г, 3,20ммоль), діетиламіну (0,70г, 9,60ммоль, 3,0екв.), карбонату калію (1,33г, 9,60ммоль, 3,0екв.) в ацетоні (10,0мл) перемішують при 40°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 5-8% етилацетат-гексан, і одержують 0,92г (99%) продукту. R_f =0,28 (діоксид кремнію етилацетат:гексани, 1:9); ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,66 (bs, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,10 (t, J =7,8Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,42 (q, J =7,1Гц, 4H),

0,95 (t, J=6,9, 6H).

Приклад 20

Методика Н-13

Одержання 3-бром-N-метил-бензаміду

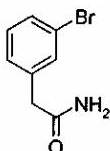


Суспензію метиламінгідрохлориду (0,9г, 13,40ммоль, 3,0екв.) і триетиламіну (2,26г, 22,33ммоль, 5,0екв.) у безводному метиленхлориді (10мл) охолоджують до 0°C. Охолоджену суспензію обробляють 3-бромбензоїлхлоридом (1,0г, 4,47ммоль), а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолотом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 35-45% етилацетат - гексан, і одержують 0,60г (63%) продукту. $R_f=0,28$ (діоксид кремнію етилацетат:гексани, 2:3); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,55 (bs, 1H), 7,99 (t, J=1,7Гц, 1H), 7,83 to 7,79 (m, 1H), 7,73 to 7,69 (m, 1H), 7,42 (t, J=8,0Гц, 1H), 2,77 (d, J=6,7Гц, 3H).

Приклад 21

Методика Н-14

Одержання 2-(3-бром-феніл)-ацетаміду

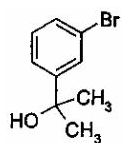


Розчин 3-бромфенілацетонітрилу (1,0г, 5,10ммоль) в ацетоні (25мл) та воді (15мл) обробляють перкарбонатом натрію. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом ночі. Органічний розчинник вилучають за пониженого тиску і залишок розбавляють етилацетатом та водою. Шари поділяють і органічний шар промивають розсолотом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і залишок промивають за допомогою суміші діетиловий ефір - гексани (1/1, об/об) й одержують 0,65г продукту (60%) у вигляді білої твердої речовини. $R_f=0,18$ (діоксид кремнію етилацетат:гексани, 3:2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,50 (bs, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,93 (bs, 1H), 3,37 (s, 2H).

Приклад 22

Методика Н-15

Одержання 2-(3-бром-феніл)-пропан-2-олу



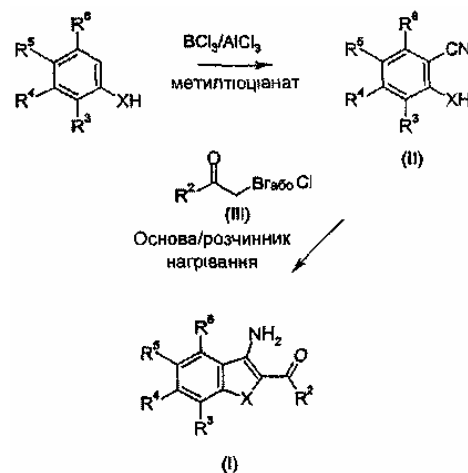
3N розчин метилмагнійброміду (6,53мл,

19,59ммоль, 3екв.) у діетиловому ефірі охолоджують до 0°C і обробляють за допомогою 3-бромаацетофенону (1,3г, 6,53ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Шари поділяють і органічний шар промивають за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію, 2N HCl, розсолу та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 5-10% етилацетат - гексан, і одержують 1,2г (90%) продукту. $R_f=0,22$ (діоксид кремнію етилацетат:гексани, 1:9); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,63 (t, J=1,8Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,25 (t, J=7,7, 1H), 5,15 (s, 1H), 1,39 (s, 6H).

Загальна методика В: Одержання ціанофенолів, ціанотіофенолів і перетворення на сполуки формули (I)

У цих методиках ціанофеноли або тіофеноли (II) одержують з легко доступних фенолів або тіофенолів, потім їх вводять у реакцію сполучення з (III) і одержують продукти формули (I), як це показано на Схемі реакцій для загальної методики В і конкретних прикладах, наведених нижче для цієї методики, де X=O.

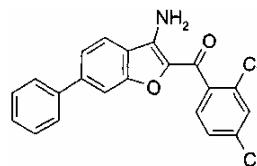
Схема реакцій для загальної методики В-1



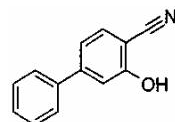
Приклад 23

Методика В-1

Одержання 3-аміно-6-феніл-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону



Стадія 1: Одержання вихідної речовини 2-ціано-5-фенілфенолу

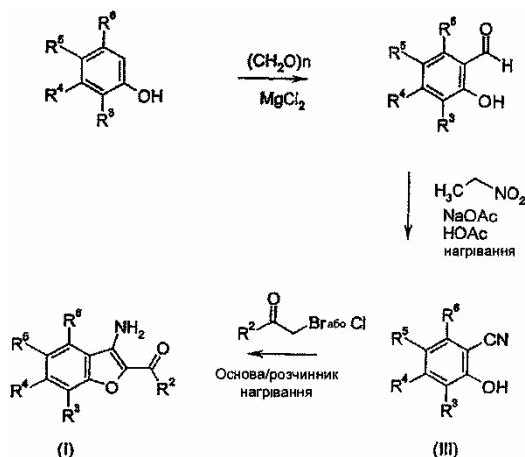


При перемішуванні до розчину 3-фенілфенолу (10,0г, 58,75ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50мл) і безводному дихлоретані (50мл) при 0°C додають 1,0М трихлорид бору в дихлорметані (64,6мл, 64,6ммоль, 1,1екв.), а потім метилтіоціанат (4,4мл, 64,6ммоль, 1,1екв.) і хлорид алюмінію (7,83г, 58,75ммоль, 1,0екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів, а потім охолоджують до 0°C. До темно-коричневої реакційної суміші додають 50% водний розчин гідроксиду натрію (150мл), доки значення рН не стане більшим від 10. Отримані жовті двофазні шари перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1год, а потім охолоджують до кімнатної температури. Ці двофазні шари поділяють і значення рН водного шару доводять до 3 за допомогою 2,0 н хлориду водню (~300мл) при 0°C. Підкислену водну суміш екстрагують етилацетатом (3X400мл) і об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують за пониженого тиску. Перекристалізація з ефіру-гексану (150мл) дає 2-ціано-5-фенілфенол у вигляді білої твердої речовини (5,81г, 47,2%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 2H), R_f=0,08, 25% етилацетат - гексан.

Стадія 2: Одержання шуканої сполуки. 3-аміно-6-феніл-1-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)метанону

При перемішуванні до розчину 2-ціано-5-фенілфенолу, отриманого на стадії 1 (5,71г, 29,25ммоль), і 2-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)етанону (7,19г, 32,17ммоль, 1,1екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (50мл) додають карбонат калію (4,85г, 35,1ммоль, 1,2екв.) і жовтогогарячу реакційну суміш перемішують при 90°C протягом 17год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (500мл) та воду (300мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсоллом. Органічний шар потім сушать (MgSO₄), фільтрують та випарюють у вакуумі. Неочищений продукт очищують на силікагелі (хроматографія на флеш-колонці), елюючи за допомогою суміші 10% етилацетат - гексан, а потім 20 % етилацетат - гексан. Перекристалізація з ефіру - гексану дає бензофуран у вигляді жовтої твердої речовини (7,56г, 67,6%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,75 (d, J=3,6Гц, 1H), 7,74 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 5H), 7,47-7,35 (m, 3H); MS PX-MS (M⁺=382); Аналіз: розрахований для C₂₁H₁₃Cl₂NO₂: 65,99% Н 3,43% N 3,66%, знайдено С 65,70% Н 3,40% N 3,72%; температура плавлення (нескорегована) 144-146,5°C.

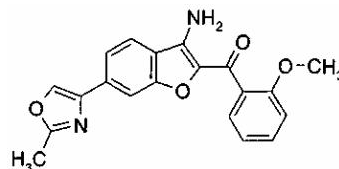
Схема реакцій для загальної методики В-2



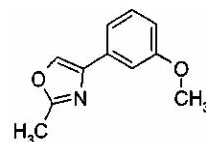
Приклад 24

Методика В-2а

Одержання [3-аміно-6-(2-метилоксазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-(2-метоксифеніл)-метанону

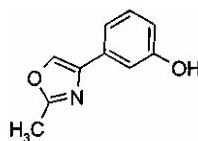


Стадія 1: Одержання проміжного продукту: 4-(3-метоксифеніл)-2-метилоксазолу



До розчину 2-бром-3'-метоксіацетофенону (1,9г, 8,1ммоль) у 15мл толуолу додають ацетамід (1,2г, 20,3ммоль, 2,5екв.). Реакційну суміш перемішують при 110°C протягом 40год. Відфільтровують білу тверду речовину і промивають етилацетатом. Фільтрат і промивні розчини випарюють у вакуумі (для зниження температури кипіння додають трохи метанолу). Очищення за допомогою РХСТ (колонка Biotage) дає 1,1г (72%) 4-(3-метоксифеніл)-2-метилоксазолу у вигляді ясно-жовтої рідини. ¹H-ЯМР (CH₃OH-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 3H), 6,83-6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); R_f=0,36, 25% етилацетат - гексан.

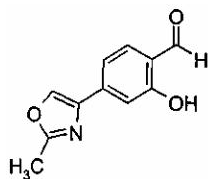
Стадія 2: Одержання проміжного продукту: 3-(2-метилоксазол-4-іл)-фенолу



До розчину 4-(3-метоксифеніл)-2-метилоксазолу (1,1г, 5,8ммоль), отриманого на стадії 1, у безводному DCM (5мл) на бані з льодом додають 1М трибромід бору в DCM (18мл,

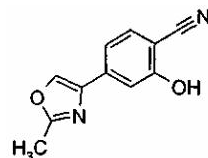
17,4ммоль, 3екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш виливають у лід та етилацетат. До нього додають близько 50мл 1н NaOH, а потім насичений водний розчин бікарбонату натрію до досягнення pH=8. Відокремлюють органічний шар та водний шар двічі екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднують та випарюють у вакуумі. 0,88г (87%) 3-(2-метилоксазол-4-іл)-фенолу одержують у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 8,07 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H); МС РХ-МС (MH^+ =176,3); ТШХ R_f =0,15, 25% EtOAc-HEX.

Стадія 3: Одержання проміжного продукту: 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензальдегід



До розчину 3-(2-метилоксазол-4-іл)-фенолу (0,88г, 5,0ммоль), отриманого на стадії 2, у безводному ацетонітрилі (20мл) додають хлорид магнію (1,4г, 15ммоль, 3екв.), триетиламін (2,8мл, 20ммоль, 4екв.) і параформальдегід (0,6г, 20ммоль, 4екв.). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 17год. Вихідна речовина витрачається повністю. Додають трохи води і насичений водний розчин хлориду амонію до pH=7. У цей момент осаджується трохи червоної твердої речовини. Червону тверду речовину відфільтровують і фільтрат 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Більшу частину червоної твердої речовини розчиняють у MeOH. Екстракти в EtOAc і фільтрат у MeOH об'єднують та сушать над сульфатом магнію. Їх випарюють у вакуумі й одержують 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензальдегід 1,0г (98%) у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 10,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,73 (d, J=8Гц, 1H), 7,4 (dd, J=8Гц, 1,6Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,6Гц, 1H), 2,54 (s, 3H); ТШХ R_f =0,24, 25% EtOAc-HEX.

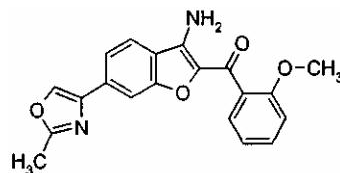
Стадія 4: Одержання проміжного продукту: 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензонітрилу



До розчину 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензальдегід (1г, 4,9ммоль), отриманого на стадії 3, в оцтовій кислоті (5мл) додають нітроетан (0,74г, 9,8ммоль, 2екв.) і ацетат натрію (0,8г, 9,8ммоль, 2екв.). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 17год. Вихідна речовина витрачається повністю. Додають трохи води і нейтралізують розчин насиченим водним розчином бікарбонату натрію до pH=7. Екстрагують 3 рази за допомогою EtOAc. Екстракти об'єд-

нують та випарюють у вакуумі. Очищення за допомогою РХСТ (колонка Biotage) дає 0,2г (20%) 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензонітрилу у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 8,2 (s, 1H), 7,51 (d, J=8Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8Гц, 1,6Гц, 1H), 2,51 (s, 3H).

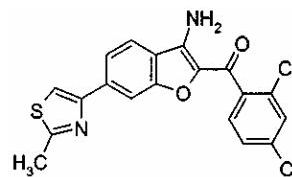
Стадія 5: Одержання [3-аміно-6-(2-метилоксазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-2-метоксифеніл)-метанону



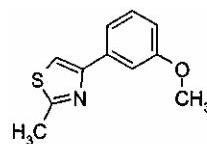
До розчину 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензонітрилу, отриманого на стадії 4 (25мг, 0,12ммоль), і 2-метоксифенацилброміду (31мг, 0,14ммоль, 1,1екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (2мл) додають карбонат калію (34мг, 0,25ммоль, 2екв.). Реакційну суміш струшують при 90°C протягом 17год. Суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у етилацетат та воду. Водний шар двічі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують та випарюють у вакуумі. Очищення за допомогою ВЕРХ дає 19мг (43%) [3-аміно-6-(2-метилоксазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-2-метоксифеніл)-метанону у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 8,23 (s, 1H), 7,86 (d, J=8Гц, 1H), 7,65 - 7,39 (m, 4H), 7,13 (d, J=8Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,2Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). МС РХ-МС (MH^+ =349,2); R_f =0,33, 50% EtOAc - HEX.

Приклад 25 Методика В-2b

Одержання [3-аміно-6-(2-метилтіазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-2,4-дихлорфеніл)-метанону



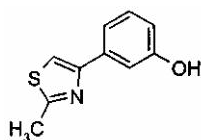
Стадія 1: Одержання проміжного продукту: 4-(3-метоксифеніл)-2-метилтіазолу



До розчину 2-бром-3'-метоксіацетофенону (1,0г, 4,4ммоль, 1,2екв.) у 10мл безводного етанолу додають тіоацетамід (0,27г, 3,6ммоль, 1екв.). Відразу ж утворюється деяка кількість твердої речовини. Реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, а потім на невеликий час приміщують у баню з льодом. Білу тверду речови-

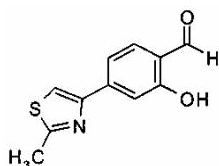
ну відфільтровують, промивають гексаном та сушать у вакуумній сушильній шафі й одержують 0,67г (90%) 4-(3-метоксифеніл)-2-метилтіазолу. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ і трохи $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); МС РХ-МС $\text{MH}^+=206,3$; $R_f=0,13$, 2% EtOAc-HEX.

Стадія 2: Одержання проміжного продукту: 3-(2-метилтіазол-4-іл)-фенолу



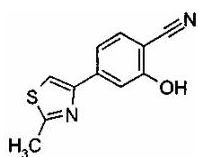
Використовують ту саму методику, що і при одержанні 3-(2-метилоксазол-4-іл)-фенолу, описану в Прикладі 24 вище. Вихід 74%. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,54 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 2,76 (s, 3H); ТШХ $R_f=0,57$, 50% EtOAc-HEX.

Стадія 3: Одержання проміжного продукту: 2-гідрокси-4-(2-метилтіазол-4-іл)-бензальдегіду



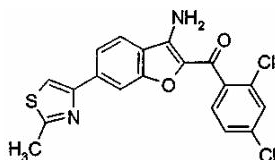
Використовують ту саму методику, що й описана для одержання 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензальдегіду. ТШХ $R_f=0,71$, 50% EtOAc-HEX. Неочищений продукт використовують на стадії 4 без додаткового очищення.

Стадія 4: Одержання проміжного продукту: 2-гідрокси-4-(2-метилтіазол-4-іл)-бензонітрилу для використання при одержанні



Використовують ту саму методику, що й описана для одержання проміжного продукту 2-гідрокси-4-(2-метилоксазол-4-іл)-бензонітрилу. Сумарний вихід за дві стадії дорівнює 83%. ^1H -ЯМР ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,6Гц 1H), 7,42 (dd, J=8,2Гц, 1,6Гц, 1H), 2,75 (s, 3H). МС РХ-МС $\text{MH}^+=217,2$; $R_f=0,18$, 30% EtOAc-HEX.

Стадія 5: Одержання 2-[3-аміно-6-(2-метилтіазол-4-іл)-бензофуран-2-іл]-2,4-дихлорфеніл)-метанону

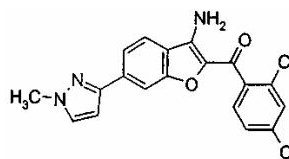


Використовують ту саму методику, що й описана для одержання сполуки в Прикладі 24, стадія 5, вихід 33%. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,2Гц, 0,8Гц, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,89 (dd, J=8,2Гц, 1,2Гц, 1H), 7,75 (dd, J=2Гц, 0,4Гц, 1H), 7,59 (dd, 8,2Гц, 0,4Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,2Гц, 1,6Гц, 1H), 2,71 (s, 3H). МС РХ-МС ($\text{MH}^+=403,2/405,2$); $R_f=0,57$, 50% EtOAc - HEX.

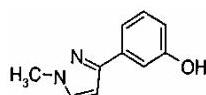
Приклад 26

Методика В-2с

Одержання [3-аміно-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

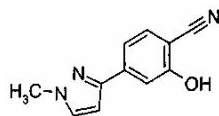


Стадія 1: Одержання проміжного продукту: 3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-фенолу



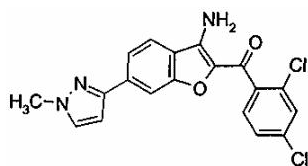
3-Гідроксіацетофенон (1г, 7,3ммоль) та N,N-диметилформаміддиметилацеталь (2,6г, 22ммоль, Зекв.) струшують у посудині об'ємом 40мл при кімнатній температурі протягом 17год. Суміш випарюють у вакуумі й одержують фенол і метиловий ефір фенолу. До розчину цієї суміші в 10мл безводного етанолу додають метилгідазин (1г, 22ммоль, Зекв.). Реакційну суміш струшують при 80°C протягом 2год. Суміш випарюють у вакуумі. Трибромід бору (Зекв.) у дихлорметані використовують для деметилування метилового простого ефіру, як це описано при одержанні в Прикладі 24, стадія 2. Трохи метилового простого ефіру ще залишається, та суміш використовують на стадії 2 без додаткового очищення.

Стадія 2: Одержання проміжного продукту: 2-гідрокси-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензонітрилу



Використовують ту саму методику, що й описана для одержання сполуки в Прикладі 24, стадія 3 та стадія 4: 250мг 2-гідрокси-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензонітрилу і його ізомери, 2-гідрокси-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензонітрилу одержують у вигляді жовтої твердої речовини. Суміш використовують на стадії 3 без додаткового очищення. МС РХ-МС $\text{MH}^+=200,1$; ТШХ $R_f=0,16$, 50% EtOAc-HEX.

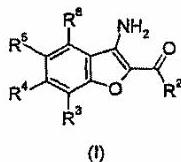
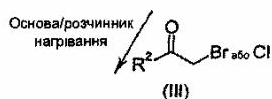
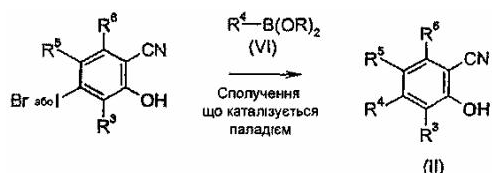
Стадія 3: Одержання [3-аміно-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



Використовують ту саму методику, що й описана для одержання сполуки в Прикладі 24, стадія 5.

[3-аміно-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон одержують у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. Вихід становить 12%. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,7-7,8 (m, 2H), 7,60 (d, $J=10,8\text{Гц}$, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,55 (d, $J=3,2\text{Гц}$, 1H), 5,99 (broad, s, 2H); 3,94 (s, 3H). МС PX-MC $\text{MH}^+=386,2/388,2$; ТШХ $R_f=0,3$, 50% EtOAc - HEX.

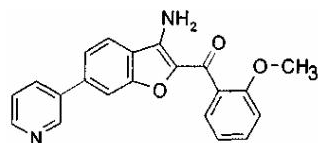
Схема реакцій для загальної методики В-3



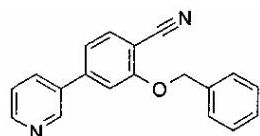
Приклад 27

Методика В-3

Одержання (3-аміно-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2-метоксифеніл)-метанону



Стадія 1: Одержання вихідної речовини. 2-бензилокси-4-піридин-3-іл-бензонітрилу



Цю сполуку одержують з 2-бензилокси-4-йодбензонітрилу (2,0г, 5,97ммоль) у спосіб, описаний для [3-аміно-6-(піридин-3-іл)-1-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону, й одержують 1,42г (83%) жовтувато-коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,98 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 8,64 (dd,

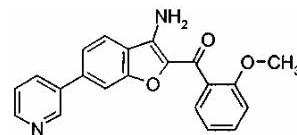
$J=5,1\text{Гц}$, 1,5Гц, 1H), 8,18 (dt, $J=8,0\text{Гц}$, 2,1Гц, 1H), 8,86 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,68 (d, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 7,56-7,32 (m, 7H), 5,42 (s, 2H); PX-MC (EP $\text{MH}^+=287$, $\text{ЧУ}=2,39\text{хв}$); $R_f=0,08$ (25% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання вихідної речовини: 2-гідрокси-4-(піридин-3-іл)-бензонітрилу



У суху колбу, до якої приміщений 10% Pd/C (160,0мг, 0,56ммоль, 0,2екв.), додають розчин 2-бензилокси-4-піридин-3-іл-бензонітрилу (800,0мг, 2,79ммоль) у суміші 1:1 об/об етилацетат - етанол (28,0мл). Реакційну суміш підрують в атмосфері водню, що подається з приєднаного балону, протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концентрують та одержують 536,4мг (97,8%) білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,21 (broad, 1H), 8,82 (dd, $J=2,4\text{Гц}$, 0,6Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=5,1\text{Гц}$, 1,8Гц, 1H), 8,02 (ddd, $J=7,8\text{Гц}$, 2,1Гц, 1,2Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,50 (ddd, $J=8,1\text{Гц}$, 4,5Гц, 0,6Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H); PX-MC (EP $\text{MH}^+=197$, $\text{ЧУ}=0,97\text{мін}$); $R_f=0,16$ (75% етилацетат - гексан).

Стадія 3: Одержання шуканої сполуки, (3-аміно-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2-метоксифеніл)-метанону



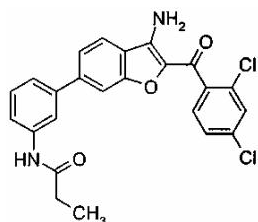
При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(піридин-3-іл)бензонітрилу (60,0мг, 0,31ммоль) і 2-бром-2'-метоксіацетофенону (70,1мг, 0,31ммоль, 1,0екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (5,0мл) додають карбонат калію (84,5мг, 0,62ммоль, 2,0екв.) і жовтогогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 17год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (100мл) та воду (50мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсоллом. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою 50% етилацетат - гексан. Перекристалізація із суміші ефір - гексан дає бензофуран у вигляді жовтої твердої речовини (24,4мг, 23,2%). ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,98 (d, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 8,60 (dd, $J=7,2$, 1,5Гц, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,70 (d, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 7,65 (dd, $J=6,3$, 0,9Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,06 (t, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 6,84 (broad, s, 2H), 2,85 (s, 3H); PX-MC (EP $\text{MH}^+=345$, $\text{ЧУ}=1,97\text{хв}$).

Приклад 28

Методика В-4

Одержання N-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-піридин-1-ил]-

пропіонаміду

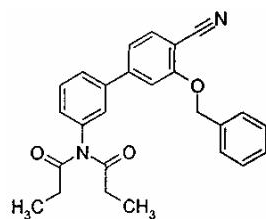


Стадія 1: Одержання 3'-аміно-3-бензилокси-біфеніл-4-карбонітрилу



Розчин 2-(бензилокси)-4-йодбензонітрилу (6,20г, 18,5ммоль) у 1,2-диметоксетані дегазують аргонном протягом 30хв. У цей момент додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), (2,13г, 1,85ммоль, 0,1екв.), а потім 3-амінофенілборонову кислоту (2,53мг, 18,5ммоль, 1,0екв.) і 2М водний розчин Na_2CO_3 (4,0мл). Реакційну суміш продувають аргонном протягом ще 10хв, а потім нагрівають при 80°C протягом ночі (18год). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолон та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 30% етилацетат - гексан, і одержують 3,33г (59,9%) жовтої твердої речовини як продукт. ^1H -ЯМР (ацетон) δ 7,71 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,81 (broad, s, 2H); $R_f=0,32$ (30% етилацетат - гексан).

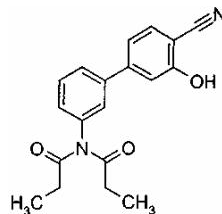
Стадія 2: Одержання N-(3'-бензилокси-4'-ціано-біфеніл-3-іл)-N-пропіоніл-пропіонаміду



До розчину 3'-аміно-3-бензилокси-біфеніл-4-карбонітрилу (800мг, 2,66ммоль) у дихлорметані (100мл) при 0°C краплями додають пропіонілхлорид (370мг, 4,00ммоль, 1,5екв.), а потім триетиламін (405мг, 4,00ммоль, 1,5екв.). Реакційну суміш перемішують при 0°C в атмосфері аргону протягом 1год. Реакційну суміш концентрують і залишок розчиняють в етилацетаті. Органічний шар промивають водою, розсолон та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 30% етилацетат -

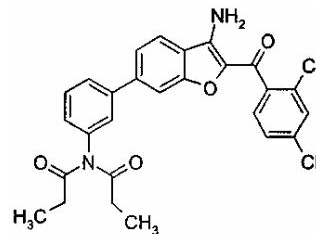
гексан, і одержують 980мг (89,2%) жовтої твердої речовини як продукт. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,76 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,48-7,36 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 2,61 (q, J=6,9Гц, 4H), 1,05 (t, J=6,6Гц, 6H); $R_f=0,42$ (30% етилацетат - гексан).

Стадія 3: Одержання N-(4'-ціано-3'-гідрокси-біфеніл-3-іл)-N-пропіоніл-пропіонаміду



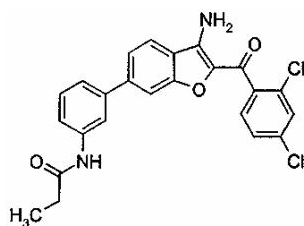
У суху колбу, до якої приміщений 10% Pd/C (124,0мг, 0,13екв.), додають розчин N-(3'-бензилокси-4'-ціано-біфеніл-3-іл)-N-пропіоніл-пропіонаміду (980мг, 2,38ммоль) у суміші 1:1 об/об етилацетат - етанол (10мл). Реакційну суміш підрують в атмосфері водню, що подається з приєднаного балону, протягом 24год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концентрують. Очищення за допомогою РХСТ (колонка Biotage) при елюванні за допомогою суміші 30% етилацетат - гексан дає 332мг (43,4%) продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 9,95 (broad s, 1H), 7,75-7,58 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 2,61 (q, J=7,2Гц, 4H), 1,05 (t, J=7,2Гц, 6H); PX-MC (EP $MH^+=323$) $R_f=0,20$ (30% етилацетат - гексан).

Стадія 4: Одержання шуканих сполук: N-[3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-феніл]-N-пропіоніл-пропіонаміду



До N-(4'-ціано-3'-гідрокси-біфеніл-3-іл)-N-пропіоніл-пропіонаміду (70,0мг, 0,22ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (48,5мг, 0,22ммоль, 1,0екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (5мл) додають карбонат калію (60,0мг, 0,43ммоль, 2,0екв.). Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при 80°C протягом 16год. Коричневу реакційну суміш охолоджують та розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою, розсолон та сушать над сульфатом натрію. Розчинник випарюють за пониженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20% етилацетат - гексан, і одержують 39,6мг (35,8%) продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,10 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,83 (d, J=6,3Гц, 1H), 7,72-7,53 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (broad, s, 2H), 2,63 (q, J=7,2Гц, 4H), 1,04 (t, J=7,2Гц, 6H); MC EP ($MH^+=509$); $R_f=0,25$ (30% етилацетат - гексан).

Стадія 5: Одержання N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-піридин-1-іл}-пропіонаміду

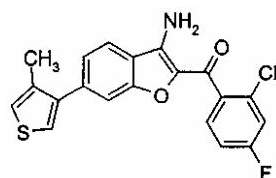


До N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-N-пропіоніл-пропіонаміду (230мг, 0,45ммоль) у безводному THF (5мл) додають 2 н водний розчин NaOH (0,46мл, 0,90ммоль, 2,0екв.). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою, розсолом та сушать над сульфатом натрію. Розчинник випарюють за пониженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20% етилацетат - гексан, і одержують 161мг (78,4%) жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ацетоні) δ 9,02 (broad s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, J=6,9Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (broad s, 2H), 2,26 (q, J=7,8Гц, 2H), 1,04 (t, J=4,5Гц, 3H); МС ЕР (МН⁺=453); R_f=0,28 (30% етилацетат - гексан).

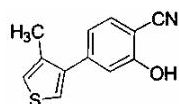
Приклад 29

Методика В-5

Приклад - [3-аміно-6-(4-метилтіофен-3-іл)-бензофуран-2-іл]-2,4-дихлорфеніл-метанон



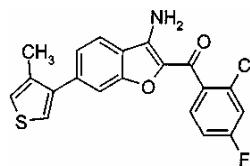
Стадія 1: Одержання 2-гідрокси-4-(4-метилтіофен-3-іл)-бензонітрилу



4-Бром-2-метокси-бензонітрil (2,4г, 11,32ммоль) розчиняють у DMF (25мл). До цього розчину додають біс(пінаcolato)дйбор (3г, 11,88ммоль), ацетат паладію(II) (0,76г, 0,34ммоль) і ацетат калію (3,3г, 34ммоль). Цю суміш дегазують шляхом продування за допомогою Ag протягом 15хв і нагрівають при 80°C протягом 5год. До суміші потім додають 3-бром-4-метилтіофен (1,8г, 10,2ммоль), карбонат цезію (5,53г, 17ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). Розчин перемішують протягом 18год при 80°C. Реакційну суміш

виливають у суміш етилацетат:вода (1:1, 200:200мл). Органічний шар відділяють і додаткову кількість продукту екстрагують за допомогою EtOAc (3X200мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсолом (100мл) та сушать над сульфатом натрію. Органічний шар концентрують у вакуумі і неочищений продукт розчиняють у метиленхлориді (2,5мл) та охолоджують до 0°C. Додають хлорид алюмінію (0,726г, 5,45ммоль) та розчин перемішують протягом 5хв. Потім додають етантіол (0,339г, 5,45ммоль) та розчин перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Додають воду (10мл) для припинення реакції і продукт екстрагують з водного шару за допомогою метиленхлориду (3X20мл). Органічні шари об'єднують та сушать над сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (10% EtOAc:HEX→30% EtOAc:Hex) дає 0,231г (9,75%) 2-гідрокси-4-(4-метилтіофен-3-іл)-бензонітрилу. ¹H-ЯМР (метиленхлориді) δ 7,56 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,31 (d, J=4,2Гц, 1H), 7,25-7,03 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). РХ-МС ЧУ: 3,34хв, [М+Н]⁺: 216,1.

Стадія 2: Одержання [3-аміно-6(4-метилтіофен-3-іл)-бензофуран-2-іл]-2,4-дихлорфеніл-метанону



При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(4-метилтіофен-3-іл)-бензонітрилу, отриманого на стадії 1 (0,050г, 0,23ммоль), і 2-бром-1-(2-хлор-4-фторфеніл)-етанону (0,071г, 0,28ммоль, 1,2екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (2мл) додають карбонат калію (0,048г, 0,35ммоль, 1,5екв.) і жовтогогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 18год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (5мл) та воду (5мл). Етилацетатний шар промивають водою та розсолом. Органічний шар потім сушать (MgSO₄), фільтрують та випарюють у вакуумі. Неочищений продукт розчиняють в ацетонітрилі (2мл) і очищають за допомогою ВЕРХ (10% ацетонітрil:вода→90% ацетонітрil:вода). Бензофуран збирають у вигляді жовтої твердої речовини (0,066г, 40,0%). ¹H-ЯМР (CD₂Cl₂) δ 7,72 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,63-7,584 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,05 (s, 2 H), 2,30 (s, 3H); МС РХ-МС (МН⁺=386,2), ЧУ=4,12хв.

Додаткові сполуки, наведені нижче в таблиці 1, одержують так, як це описано вище, вибираючи відповідні вихідні речовини, що легко доступні і/або синтез яких описаний у цьому винаході, та використовують способи Методик А і/або В, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі в цій галузі техніки.

Таблиця 1

Приклади сполук, синтезованих за методикою В

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (I)
30		R _f = 0,41 [25% EtOAc/HEX]	416,0	A-1	B-1
31		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	374,0	прод.	B-1
32		R _f = 0,45 [30% EtOAc/HEX]	342,0	прод.	B-1
33		R _f = 0,30 [30% EtOAc/HEX]	357,0	A-4	B-1
34		R _f = 0,14 при N 50/50 EtOAc/HEX	348,2	прод.	B-2
35		R _f = 0,43, HEX/EtOAc = 70/30	525,0	прод.	B-4
36		R _f = 0,42, HEX/EtOAc = 70/30	509,0	прод.	B-4
37		R _f = 0,28, HEX/EtOAc = 70/30	505,0	прод.	B-4
Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (I)
38		ЧУ = 3,91	378,2	A-5	B-5
39		ЧУ = 4,09	430/432	A-2	B-5
40		R _f = 0,51 [50% EtOAc/HEX]	380	прод.	B-2
41		R _f = 0,4 [50% EtOAc/HEX]	344	прод.	B-2
42		R _f = 0,34 [25% EtOAc/HEX]	450	A-2	B-1
43		ЧУ = 2,81	315,0	прод.	B-3

Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson з двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson

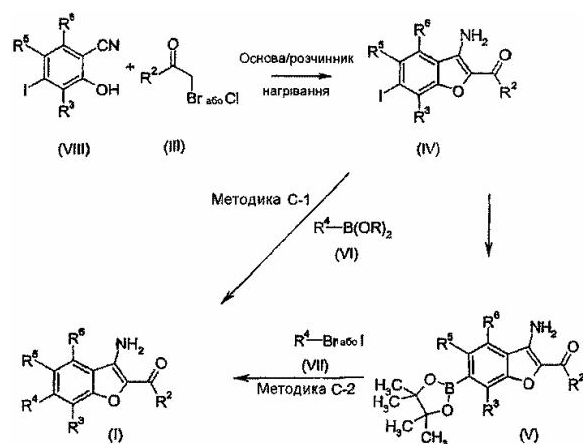
215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass LCZ з ординарним фокусуванням з іонізацією електророзпиленням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000 ат. од. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю, яка дорівнює 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв і підтриманням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

** прод. означає - наявна у продажу.

Загальна методика С: Одержання сполук Формули (I) через 6-йод-бензофуран (IV)

Наведене на Схемі реакцій для загальної методики С нижче являє собою застосування в загальному випадку методики одержання сполук формули (I) через проміжні продукти формул (IV) і (V). Конденсація належним чином заміщеного 2-ціано-5-йодфенолу (II) і 1-арил-2-галогенетанолу (III) у лужному середовищі (такому як карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, DBU), у розчиннику, такому як DMF, MeCN, при температурах від кімнатної до 100°C дає 6-йодбензофуран (IV). Каталізовані паладієм реакції сполучення між (IV) і арилбороновими кислотами або боронатами (VI) дають шукані сполуки. Альтернативно, 6-йодбензофуран (IV) перетворюють на боронат (V), який потім використовують для одержання шуканих сполук шляхом сполучення з арилгалогенідами (VII) при каталізі паладієм.

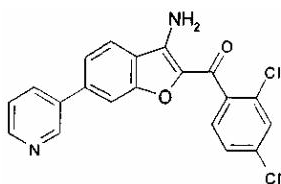
Схема реакцій для загальної методики С



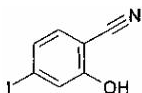
Приклад 44

Методика С-1а

Одержання [3-аміно-6-(3-піридиніл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону

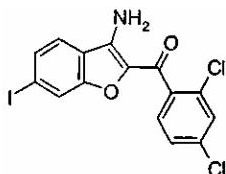


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 2-ціано-5-йодфенол



При перемішуванні до розчину 3-йодфенолу (20,0г, 90,9ммоль) у безводному дихлоретані (60мл) при 0°C додають 1,0М трихлорид бору в дихлорметані (100мл, 100,0ммоль, 1,1екв.), а потім метилтіоціанат (6,85мл, 100,0ммоль, 1,1екв.) і хлорид алюмінію (12,1г, 90,9ммоль, 1,0екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів, а потім охолоджують до 0°C. До темно-коричневої реакційної суміші додають 50% водний розчин гідроксиду натрію (150мл) до рН 11. Отримані жовті двофазні шари перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3год, а потім охолоджують до кімнатної температури. Двофазні шари поділяють і значення рН водного шару доводять до 1 за допомогою 50% водного розчину хлориду водню при 0°C. Підкислену водну суміш екстрагують етилацетатом (3X400мл) й об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують за пониженого тиску. Перекристалізація із суміші ефір-гексан (200мл) дає 2-ціано-5-йодфенол у вигляді білої твердої речовини (14,8г, 66,4%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J=8,4, 1,5Гц, 1H); МС ГХ-МС (M⁺=245; ЧУ=7,45хв); R_f=0,16, 25% етилацетат - гексан.

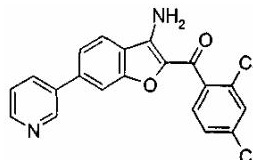
Стадія 2: Одержання проміжного продукту: (3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону



При перемішуванні до розчину 2-ціано-5-йодфенолу (3,68г, 15,0ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (4,02г, 18,0ммоль, 1,2екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (15мл) додають карбонат калію (3,11г, 22,5ммоль, 1,5екв.) і жовтого гарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 16год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (500мл) та воду (300мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсолем. Органічний шар потім сушать (Na₂SO₄), фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищують

за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20% етилацетат - гексан. Перекристалізація із суміші дихлорметан - гексан дає бензофуран у вигляді жовтої твердої речовини (6,16г, 95,0%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=1,2Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,5, 0,9Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,4, 1,5Гц, 1H), 7,55-7,51 (m, 4H); РХ-МС (ЕР МН⁺=432/434).

Стадія 3: Одержання шуканої сполуки: [3-аміно-6-(3-піридиніл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону



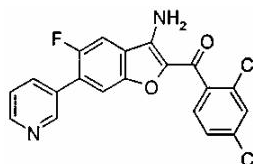
Розчин (3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону (2,0г, 4,63ммоль) у толуолі (10мл) й етанолі (10мл) дегазують аргонном протягом 10хв. У цей момент додають піридин-3-боронову кислоту (740мг, 6,02ммоль, 1,3екв.), а потім

[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієвий(II) комплекс із дихлорметаном (1:1) (378мг, 0,46ммоль, 0,1екв.) і 2М водний розчин Na₂CO₃ (11,6мл). Реакційну суміш продувають аргонном протягом ще 10хв, а потім нагрівають при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші від 45 до 65% етилацетат - гексан, і одержують 1,69г (95,3%) жовтої твердої речовини як продукт. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,56 (dd, J=4,5, 1,5Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,1, 1,2Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,47 (dd, J=8,4, 4,8Гц, 1H); РХ-МС (ЕР МН⁺=383/385, ЧУ=2,58мін). Аналіз: розраховано для C₂₀H₁₂Cl₂N₂O₂: С 62,68% Н 3,16% N 7,31%, знайдено С 62,41% Н 3,18% N 7,23%.

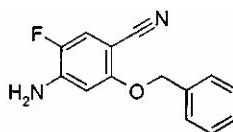
Приклад 45а

Методика С-1b

Одержання (3-аміно-5-фтор-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-2,4-дихлорфеніл)-метанону



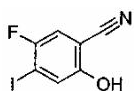
Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 4-аміно-2-бензилокси-5-фторбензонітрилу



Суміш 4-аміно-2, 5-дифторбензонітрилу

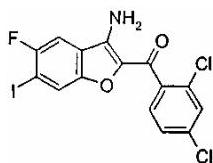
(500мг, 3,24ммоль), бензинового спирту (385,9мг, 3,57ммоль, 1,1екв.), карбонату калію (896,2мг, 6,49ммоль, 2,0екв.) і молекулярних сит з розміром пір 4 ангстрєми (500мг), у безводному N,N-диметилформаміді (6,5мл) перемішують при 100°C в атмосфері аргону протягом 24год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолотом та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищену речовину очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 15% етилацетат - гексан, і одержують 155,0мг (19,7%) продукту. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,42-7,32 (m, 6H), 6,49 (d, J=7,5Гц, 1H), 6,27 (broad s, 2H), 5,09 (s, 2H); РХ-МС (ЕР МН⁺=243, ЧУ=2,75хв); R_f=0,27 (25% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання вихідної речовини: 5-фтор-2-гідрокси-4-йодбензонітрилу



До суспензії 4-аміно-2-бензилокси-5-фторбензонітрилу (155,0мг, 0,64ммоль) у концентрованому водному розчині HCl (2,6мл) при 0°C додають нітрит натрію (66,2мг, 0,96ммоль, 1,5екв.), розчинений у воді (1,0мл). Після перемішування при 0°C протягом 1год, додають розчин йодиду калію (159,3мг, 0,96ммоль, 1,5екв.) у воді (5,1мл) та реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолотом та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищену речовину очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 25% етилацетат - гексан, і одержують 63,0мг (37,4%) продукту. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,20 (broad s, 1H), 7,54 (d, J=5,1Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,2Гц, 1H); R_f=0,16 (25% етилацетат - гексан).

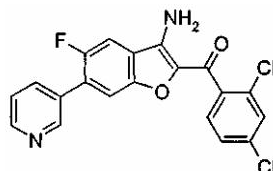
Стадія 3: Одержання вихідної речовини: 3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)-метанону



При перемішуванні до розчину 5-фтор-2-гідрокси-4-йодбензонітрилу (60мг, 0,23ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (76,5мг, 0,34ммоль, 1,5екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,3мл) додають карбонат калію (47,3мг, 0,34ммоль, 1,5екв.) і жовтогогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 16год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (100мл) та воду (50мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсолотом. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого

тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 15% етилацетат - гексан, і одержують 41,0мг (39,9%) продукту. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,95 (d, J=4,5Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,00 (broad s, 2H); РХ-МС (ЕР МН⁺=450, ЧУ=3,78хв); R_f=0,39 (25% етилацетат - гексан).

Стадія 4: Одержання шуканої сполуки: (3-аміно-5-фтор-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-2,4-дихлорфеніл)-метанону

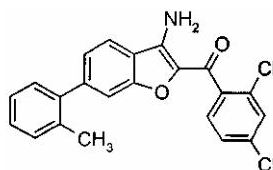


Цю сполуку одержують з (3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону (38,0мг, 0,08ммоль) у спосіб, описаний для [3-аміно-6-(піридин-3-іл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону, і одержують 13,0мг (38,4%) продукту. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,84 (t, J=1,8Гц, 1H), 8,64 (dd, J=4,8Гц, 1,5Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,92 (d, J=10,2Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,1Гц, 2,1Гц, 1H), 7,45 (ddd, J=7,2Гц, 4,8Гц, 0,9Гц, 1H), 7,05 (broad s, 2H); РХ-МС (ЕР МН⁺=401, ЧУ=2,66хв).

В описану вище методику стадії 3 можуть бути внесені невеликі зміни щодо паладієвого каталізатора, який використовується при каталізованих паладієм реакціях сполучення, як це показує наведений нижче приклад:

Приклад 45b

Одержання [3-аміно-6-(2-метил-феніл)-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)-метанону

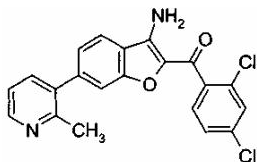


У посудину об'ємом 7 мл при перемішуванні примішують 75мг (0,17ммоль, 1екв.) (3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону в 2,5мл дегазованого аргонем DME. До нього додають 10мг (0,01ммоль, 0,05екв.) Pd(PPh₃)₄ та посудину струшують протягом 5хв. У цей момент додають 29,1мг (0,21ммоль, 1,2екв.) 2-метилфенілборонової кислоти і 0,43мл (0,43ммоль, 2,5екв.) 1M Na₂CO₃ та реакційну суміш струшують при 80°C протягом ночі в атмосфері аргону. Потім леткі речовини вилучають і залишок очищають за допомогою препаративної ТШХ (25% EtOAc/Hex) і одержують 42,9мг (62%) шуканого продукту у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,34-7,24 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), РХ-МС (з іонізацією за допомогою ЕР МН⁺=396,3, ЧУ=3,86хв), ТШХ R_f=0,48 (25% EtOAc/Hex).

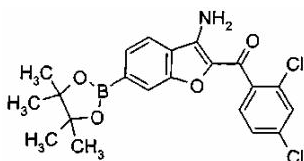
Приклад 46

Методика С-2:

Одержання [3-аміно-6-(2-метил-3-піридиніл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)-метанону

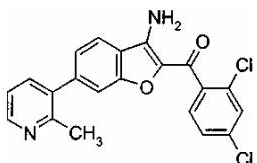


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: [3-аміно-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону



Розчин (3-аміно-6-йод-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону (225мг, 0,52ммоль) у 1,4-діоксані (2,6мл) дегазують аргонном протягом 30хв. У цей момент додають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс із дихлорметаном (1:1) (12,8мг, 0,02ммоль, 0,03екв.), а потім триетиламін (0,22мл, 1,56ммоль, 3,0екв.) і пінаколборан (0,13мл, 0,89ммоль, 1,7екв.). Реакційну суміш продувають аргонном протягом ще 10хв, а потім нагрівають при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 15% етилацетат - гексан, і одержують 154,5мг (68,7%) жовтогарячого спіненої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,05 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1 H), 7,76 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,58-7,48 (m, 6 H), 1,28 (s, 12H); РХ-МС (ЕР $\text{MH}^+=432/434$, $\text{ЧУ}=3,97\text{мін}$).

Стадія 2: Одержання шуканої сполуки: [3-аміно-6-(2-метил-3-піридиніл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону



Розчин [3-аміно-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1-бензофуран-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону (65мг, 0,15ммоль) у толуолі (1,0мл) і етанолі (1,0мл) дегазують аргонном протягом 30хв. У цей момент додають 3-бром-2-метилпіридин (33,6мг, 0,20ммоль, 1,3екв.), а потім [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладійєвий(II) комплекс із дихлорметаном (1:1) (12,3мг, 0,02ммоль, 0,1екв.) і 2М водний розчин Na_2CO_3 (0,38мл). Реакційну суміш продувають аргонном протягом ще 15хв, а потім нагрівають при 80°C протягом ночі. Реакційну су-

міш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші від 45 до 65% етилацетат - гексан, і одержують 23мг (38,5%) жовтої твердої речовини як продукт. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,46 (dd, $J=4,5$, 1,5Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,75 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,64-7,56 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H); РХ-МС (ЕР $\text{MH}^+=397/399$, $\text{ЧУ}=2,34\text{хв}$).

Додаткові сполуки, наведені нижче в таблиці 2, одержують у спосіб, аналогічний описаному вище, вибираючи відповідні вихідні речовини, які легко доступні і/або синтез яких описаний у цьому винаході, та використовуючи способи, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі у цій галузі техніки.

Таблиця 2

Приклади сполук Формули (1), синтезованих за загальною методикою С

Приклад	Структура	R_f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ($[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
47		$R_f = 0,213$ [50% EtOAc/HEX]	359,0	A-3	прод.	C-1
48		$R_f = 0,14$ [25% EtOAc/HEX]	401/403	прод.	прод.	C-1
49		$R_f = 0,14$ [25% EtOAc/HEX]	427/429	прод.	прод.	C-1
50		$R_f = 0,35$ [25% EtOAc/HEX]	388/390	прод.	прод.	C-1
51		$R_f = 0,245$ [25% EtOAc/HEX]	426,0	прод.	прод.	C-1
52		$R_f = 0,34$ [50% EtOAc/HEX]	397,0	прод.	прод.	C-1
53		$R_f = 0,25$ [25%EtOAc/HEX]	388/390	прод.	прод.	C-1

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	PX/MS ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
54		R _f = 0,13 (25%EtOAc/HEX)	430/432	прод.	прод.	C-1
55		R _f = 0,30 (25% EtOAc/HEX)	412/414	прод.	прод.	C-1
56		R _f = 0,08 (25% EtOAc/HEX)	407/409	прод.	прод.	C-1
57		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 50/50	347,0	A-3	прод.	C-1
58		R _f = 0,21 (25%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,45	424,3	прод.	прод.	C-1
59		R _f = 0,15 (25%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,25	397,3	прод.	прод.	C-1
60		R _f =0,48 (25%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,86	396,3	прод.	прод.	C-1
61		R _f = 0,35 (25%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,69	412,3	прод.		C-1
Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	PX/MS ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
62		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	400/402	прод.	прод.	C-1
63		R _f = 0,65 [50% EtOAc/HEX]	424/426	прод.	прод.	C-1
64		R _f = 0,35 [50% EtOAc/HEX]	475/477	прод.	прод.	C-1
65		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	418/420	прод.	прод.	C-1
66		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	416/418	прод.	прод.	C-1
67		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	396/398	прод.	прод.	C-1
68		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	426/428	прод.	прод.	C-1
69		R _f =0,27 (50%EtOAc/HEX) ЧУ = 2,13	398,0	A-4	прод.	C-1

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	PX/MS ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
70		R _f = 0,33 [30% EtOAc/HEX]	375,0	прод.	прод.	C-1
71		R _f = 0,25, HEX/EtOAc = 70/30	392,0	прод.	прод.	C-1
72		R _f = 0,33, HEX/EtOAc = 70/30	380,0	прод.	прод.	C-1
73		R _f = 0,40 [30% EtOAc/HEX]	364,0	прод.	прод.	C-1
74		R _f = 0,46 (50%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,12	373,4	A-4	прод.	C-1
75		R _f = 0,51 (50%EtOAc/HEX) RT = 3,25	389,4	A-4	прод.	C-1
76		R _f = 0,46 (50%EtOAc/HEX) ЧУ = 3,26	389,4	A-4	прод.	C-1
77		R _f = 0,15, HEX/EtOAc = 50/50	443,0	прод.	прод.	C-1
Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	PX/MS ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
78		R _f = 0,14 [50% EtOAc/HEX]	439/441	прод.	прод.	C-1
79		R _f = 0,43 (75%EtOAc/HEX) ЧУ = 2,26	374,1	A-4	прод.	C-1
80		R _f = 0,10 [30% EtOAc/HEX]	343,0	прод.	прод.	C-1
81		R _f = 0,45 [30% EtOAc/HEX]	387,0	прод.	прод.	C-1
82		R _f = 0,43 [30% EtOAc/HEX]	367,0	прод.	прод.	C-1
83		R _f = 0,10 [30% EtOAc/HEX]	399,0	прод.	прод.	C-1
84		R _f = 0,15 [30% EtOAc/HEX]	435,0	прод.	прод.	C-1

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
85		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	360,0	прод.	прод.	C-1
86		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	376,0	прод.	прод.	C-1
87		R _f = 0,35 [30% EtOAc/HEX]	384,0	прод.	прод.	C-1
88		R _f = 0,46 [30% EtOAc/HEX]	410,0	прод.	прод.	C-1
89		R _f = 0,40 [30% EtOAc/HEX]	372,0	прод.	прод.	C-1
90		R _f = 0,45 [30% EtOAc/HEX]	426,0	прод.	прод.	C-1
91		R _f = 0,05, HEX/EtOAc = 70/30	367,0	A-4	прод.	C-1
92		R _f = 0,28, HEX/ET)AC = 70/30	411,0	A-4	прод.	C-1

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
93		R _f = 0,28, HEX/EtOAc = 70/30	391,0	A-4	прод.	C-1
94		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 70/30	423,0	A-4	прод.	C-1
95		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 70/30	349,0	A-2	прод.	C-1
96		R _f = 0,05, HEX/EtOAc = 70/30	459,0	A-4	прод.	C-1
97		R _f = 0,30, HEX/EtOAc = 70/30	384,0	A-4	прод.	C-1
98		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 70/30	381,0	A-4	прод.	C-1
99		R _f = 0,30, HEX/EtOAc = 70/30	373,0	A-2	прод.	C-1
100		R _f = 0,05, HEX/EtOAc = 70/30	405,0	A-2	прод.	C-1

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
101		R _f = 0,05, HEX/EtOAc = 70/30	441,0	A-2	прод.	C-1
102		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 70/30	363,0	A-2	прод.	C-1
103		R _f = 0,14 (50%EtOAc/HEX) ЧУ = 2,50	363,4	A-2	прод.	C-1
104		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 50/50	423,0	A-6	прод.	C-1
105		R _f = 0,11 (100% EtOAc)	426,0	прод.	прод.	C-2
106		R _f = 0,10 (25% EtOAc/HEX)	383,0	прод.	прод.	C-2
107		R _f = 0,15 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4:6)	461,0	прод.	прод.	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
108		R _f = 0,13 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	412,0	прод.	прод.	C-2
109		R _f = 0,11 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 6/94)	435	прод.	прод.	C-2
110		R _f = 0,09 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	426,0	прод.	прод.	C-2
111		R _f = 0,26 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	426,0	прод.	прод.	C-2
112		R _f = 0,23 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	421,0	прод.	прод.	C-2
113		R _f = 0,29 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	519,0	прод.	H-11	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	R _X /M _C ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
114		R _f = 0,55, 100% EtOAc	472/ 474	прод.	H-6	C-2
115		R _f = 0,18 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 6/4)	505,0	прод.	H-11	C-2
116		R _f = 0,15 (10% MeOH/EtOAc)	399,0	прод.	прод.	C-2
117		R _f = 0,23, HEX/EtOAc = 70/30	465/ 467	прод.	H-10	f
118		R _f = 0,14 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 1/1)	467,0	прод.	H-12	C-2
119		R _f = 0,24 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/2)	439,0	прод.	H-13	C-2
120		R _f = 0,33 (100% EtOAc)	386,0	прод.	прод.	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	R _X /M _C ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
121		R _f = 0,32 (100% EtOAc)	386,0	прод.	прод.	C-2
122		R _f = 0,12, HEX/EtOAc = 70/30	382,0	A-4	прод.	C-2
123		R _f = 0,14, HEX/EtOAc = 70/30	398/ 400	прод.	прод.	C-2
124		R _f = 0,30 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 8/92)	494,0	прод.	H-12	C-2
125		R _f = 0,17 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4/1)	439,0	прод.	H-14	C-2
126		R _f = 0,07 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 7/3)	465,0	прод.	H-12	C-2
127		R _f = 0,30 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 6/94)	462,0	прод.	H-12	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	R _X /M _C ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
128		R _f = 0,32, HEX/EtOAc = 70/30	425/ 427	прод.	прод.	C-2
129		R _f = 0,13 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4/6)	465,0	прод.	H-13	C-2
130		R _f = 0,24 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4/6)	453,0	прод.	H-13	C-2
131		R _f = 0,10 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 6/4)	453,0	прод.	H-4	C-2
132		R _f = 0,35 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4/6)	440,0	прод.	H-15	C-2
133		R _f = 0,17 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 8/1)	469,0	прод.	H-13	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	R _X /M _C ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
134		R _f = 0,55, 100% EtOAc	472/ 474	прод.	H-6	C-2
135		R _f = 0,45, HEX/EtOAc = 70/30	445/ 447	прод.	прод.	C-2
136		R _f = 0,14 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 1/1)	483,0	прод.	H-13	C-2
137		R _f = 0,17 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 7/3)	453,0	прод.	H-13	C-2
138		R _f = 0,10 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	475,0	прод.	H-11	C-2
139		R _f = 0,15 (ДІОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/7)	489,0	прод.	H-11	C-2
140		R _f = 0,23, HEX/EtOAc = 70/30	401/ 403	прод.	H-7	C-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
141		R _f = 0,30, HEX/EtOAc = 70/30	413,0	прод.	H-8	C-2
142		R _f = 0,26 (ДИОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 3/2)	423,0	A-2	H-13	C-2
143		R _f = 0,12 (ДИОКСИД КРЕМНІЮ, EtOAc/HEX, 4/1)	453,0	Прод.	H-14	C-2
144		R _f = 0,33, HEX/EtOAc = 70/30	412/ 414	прод.	H-9	C-2
145		R _f = 0,29 (40% EtOAc/HEX)	419,0	прод.	прод.	C-2

Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson3 двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson 215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass LCZ з ординарним фокусуванням з іонізацією електророзпиленням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000 ат. од. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв та підтриманням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

**прод. означає - наявна у продажу.

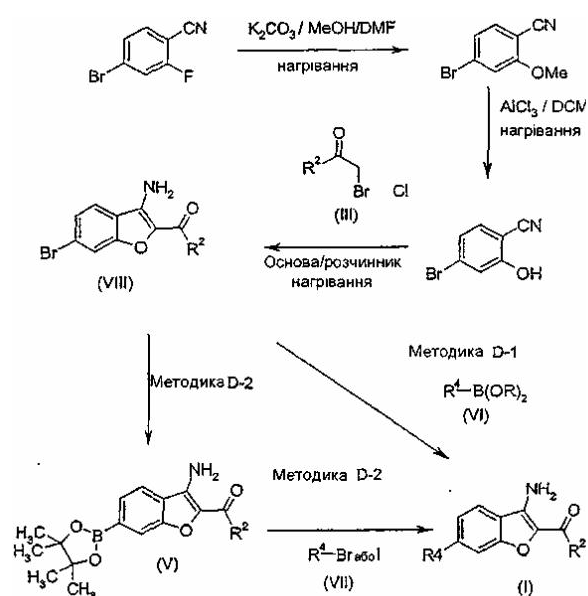
Загальна методика D: Одержання сполук формули (I) через 6-бром-бензофуранові проміжні продукти (VIII) і боронати (V) і (VI).

Альтернативні методики Одержання сполуки формули (I) наведені нижче на Схемах реакцій для Загальної методики D-1 і D-2 і на Схемі реакцій для Загальної методики D-3.

У Загальних методиках D-1 і D-2 загальний проміжний продукт, [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон (VIII) використовують для одержання 6-заміщених аналогів бензофурану формули (I). Сполуку (VIII) синтезують з 4-бром-2-фтор-бензонітрилу з використанням

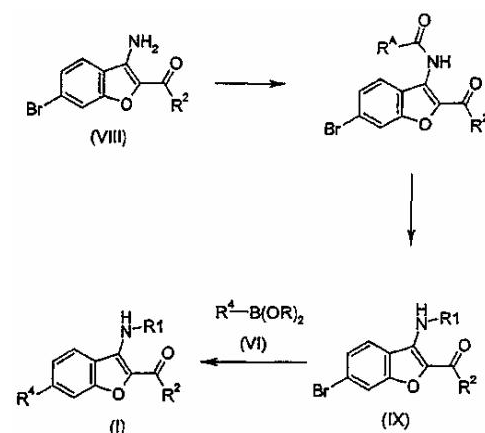
трьох простих хімічних перетворень (див. опис експерименту), як це показано нижче на Схемі реакцій. Каталізовані паладієм реакції сполучення між (VIII) і арилбороновими кислотами або боронатами (VI) дають шукані сполуки формули (I). Альтернативно, 6-бромбензофуран (VIII) перетворюють на боронат (V), який потім використовують для одержання шуканих сполук шляхом сполучення з арилгалогенідами (VII) при каталізі паладієм.

Схема реакцій для загальних методик D-1 і D-2



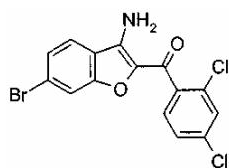
Якщо у формулі (I) R¹ = нижчий алкіл, то синтез проводять відповідно до Загальної методики D-3. Проміжний продукт (VIII) ацилюють звичайними способами, а потім виконують відновлення бораном з одержанням проміжного продукту (IX). Каталізовані паладієм реакції сполучення між (IX) і арилбороновими кислотами або боронатами (VI) дають шукані сполуки формули (I).

Схема реакцій для загальної методики D-3
Методика D-3

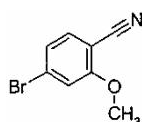


Приклад 146

Одержання [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону]

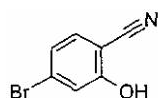


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 4-бром-2-метокси-бензонітрилу



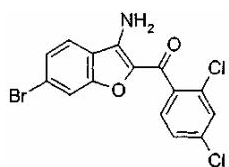
Суміш 4-бром-2-фтор-бензонітрилу (15,0г, 75,0ммоль), метанолу (30,4мл, 350ммоль) і карбонату калію (31,1г, 225ммоль) у DMF (150мл) перемішують в атмосфері аргону при 55°C протягом ночі. У цей момент ТШХ (100% метиленхлорид) не виявляє вихідну речовину, та реакційну суміш виливають в ефір (300мл) та воду (150мл). Шари поділяють і органічний шар промивають водою (150мл) та розсоллом (50мл), сушать над Mg_2SO_4 , фільтрують та концентрують за пониженого тиску, одержуючи (15,2г, 95,5%) 4-бром-2-метоксибензонітрил у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,41 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); МС ГХ-МС ($M^+=211$; ЧУ=6,15хв).

Стадія 2: Одержання проміжного продукту: 4-бром-2-гідрокси-бензонітрилу



При перемішуванні до розчину 4-бром-2-метокси-бензонітрилу (4,60г, 21,7ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають хлорид алюмінію (14,5г, 108ммоль). Після перемішування в атмосфері аргону протягом 10хв додають додаткову кількість метиленхлориду (30мл) та суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсоллом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску, одержуючи (4,09г, 95,2%) 4-бром-2-гідрокси-бензонітрил у вигляді продукту ясно-сірого кольору. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H); ТШХ $R_f=0,78$ (50% етилацетат - гексан).

Стадія 3: [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон



Цю сполуку одержують з 4-бром-2-гідрокси-бензонітрилу (4,0г, 20,3ммоль) у спосіб, описаний для [(3-аміно-6-йод-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (Приклад С-1 стадія 2), і одержують 6,1г (78%) [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 7,96 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=1,7$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,44, (dd, $J=8,5$ Гц, 1,7 Гц, 1H). МС РХ-МС ($MH^+=386,1$), РХ МС ЧУ: 3,68хв.

Приклад 147

Методика D-1:

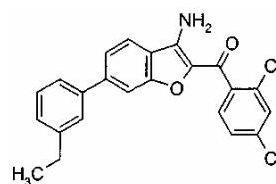
Каталізоване паладієм сполучення [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону й арилборонових кислот або боронатів

У точності використовують методики, описані в Прикладі С-1, стадія 3, але з застосуванням [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (VIII) замість [(3-аміно-6-йодбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (IV). Аналогічні реакції також описані в Прикладі D-3, стадія 2.

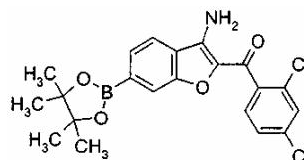
Приклад 148

Методика D-2

Одержання [(3-аміно-6-(3-етилфеніл)-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



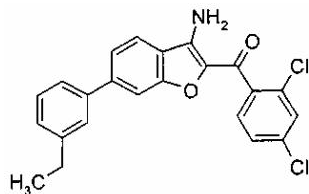
Стадія 1: Одержання [3-аміно-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



Суміш [(3-аміно-6-бром-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (2,5г, 6,5ммоль), ацетату калію (1,97г, 19,5ммоль), біс(пінаколато)дибору (1,99г, 7,79ммоль) у безводному DMSO дегазують в атмосфері Ar протягом 30хв. Потім додають $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,53г, 0,65ммоль) та суміш дегазують ще 10хв. Реакційну суміш потім нагрівають при 100°C протягом 3,5год. Реакційну суміш потім виливають у етилацетат та воду. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають на колонці з діоксидом кремнію, елюючи за допомогою суміші 25% етилацетат - гексан, і одержують 1,2г (43%) 3-аміно-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону у вигляді коричнево-жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,34, (dd, $J=8,2$ Гц, 2,0Гц, 1H), 5,93 (bs, 2H), 1,33 (3, 12H). МС РХ-МС

($MH^+ = 432,3, 434,2$), РХ МС ЧУ: 3,95хв.

Стадія 2: Одержання [3-аміно-6-(3-етил-феніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

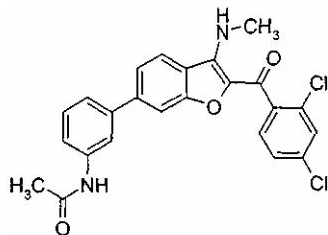


Цю сполуку одержують з 1-бром-3-етилбензол (0,06г, 0,30ммоль) у спосіб, описаний для [3-аміно-6-(2-метилпіридиніл)-1-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)метанону (Приклад С-2 стадія 2), і одержують 35,1мг (37%) [3-аміно-6-(3-етил-феніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,67 (dd, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,25-7,21 (dm, $J=4$ Гц, 1H), 6,04 (bs, 2H), 2,72 (q, $J=6$ Гц, 2H), 1,28 (t, $J=6$ Гц, 3H). МС РХ-МС ($MH^+ = 410,3, 412,1$), РХ МС ЧУ: 4,17хв.

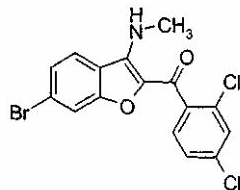
Приклад 149

Методика D-3

Одержання N-{3-[2-(2,4-дихлорбензоїл)-3-метиламінобензофуран-6-іл]-феніл}-ацетаміду



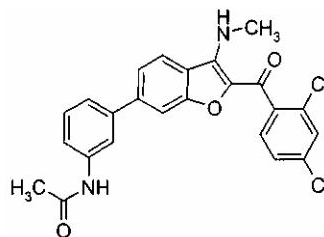
Стадія 1: Одержання проміжного продукту: (6-бром-3-метиламіно-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



Оцтово-мурашиний ангідрид одержують за такою методикою: Мурашину кислоту (1,5мл, 39ммоль) краплями додають в оцтовий ангідрид (3мл, 32ммоль) у колбі об'ємом 250мл, приміщеній в баню з льодом, а потім обережно нагрівають при 60°C протягом 2год. В охолоджувану колбу з оцтово-мурашиним ангідридом (2,5екв.) додають розчин (3-аміно-6-бромбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону, отриманий за методикою D (5г, 13ммоль, 1екв.), у 20мл безводного THF. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при 70°C протягом 40год. При охолодженні реакційної суміші осаджується велика кількість твердої речовини. Білу тверду речовину відфільт-

ровують, промивають за допомогою THF та сушать у вакуумній сушильній шафі. Отриманий у такий спосіб продукт суспендують у 40 мл THF і краплями додають боранметилсульфід (3мл, 32ммоль, 2,5екв.), тримаючи колбу на бані з льодом. Реакційну суміш перемішують на бані з льодом протягом 3год, додають 10мл метанолу, перемішують протягом ще 30хв. Реакційну суміш випарюють і одержують зелену липку речовину. При додаванні до суміші EtOAc утворюється біла тверда речовина, і тверду речовину вилучають фільтруванням. Фільтрат концентрують і залишок очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage). 700мг (14%) 6-бром-3-метиламінобензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону одержують у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,98 (broad, m, 1H), 7,82 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J=2$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=2$ Гц, 1H), 2,40 (s, 3H). МС РХ-МС ($MH^+ = 398/400/402$; $R_f = 0,72$, 50% EtOAc - HEX.

Стадія 2: Одержання N-{3-[2-(2,4-дихлорбензоїл)-3-метиламіно-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетаміду



Розчин (6-бром-3-метиламіно-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (100мг, 0,25ммоль) у диметиловому ефірі етиленгліколю (1мл) дегазують аргеном протягом 10хв. У цей час додають дегазовану 3-ацетамідобензолборонову кислоту (49мг, 0,28ммоль, 1,1екв.) у диметиловому ефірі етиленгліколю (4мл), а потім [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладієвий(II) комплекс(II) (20мг, 0,03ммоль, 0,1екв.) і 2 М водний розчин карбонату натрію (0,63мл, 1,25ммоль, 5екв.). Реакційну суміш продувають аргеном протягом 10хв і її нагрівають при 80°C протягом 5год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою та розсолон. Органічний шар сушать у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ТШХ дає 66,4мг (59%) N-{3-[2-(2,4-дихлорбензоїл)-3-метиламіно-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетаміду у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,0 (broad, q, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (broad, s, 1H), 7,50-7,33 (m, 8H), 3,42 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 2,21 (s, 3H). МС РХ-МС ($MH^+ = 453,2/455,2$; $R_f = 0,13$, 50% EtOAc - HEX.

Інші сполуки, наведені в таблиці 3, можна одержати у спосіб, аналогічний описаним вище, вибираючи відповідні вихідні речовини, що легко доступні і/або синтез яких описаний у цьому винаході, та використовуючи способи, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі у цій галузі техніки.

Таблиця 3

Приклади сполук, синтезованих за методикою D

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H]⁺)	Синтез з (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
150		ЧУ = 4,17	410,3	прод.	прод.	D-2
151		R _f =0,13 при 50/50 EtOAc/HEX	453,2/455,2	прод.	прод.	D-3
152		ЧУ = 3,94	416,1	прод.	прод.	D-1
153		R _f = 0,09 (50% EtOAc/HEX)	489,0	прод.	H-4	D-2
154		R _f = 0,19 (75% EtOAc/HEX)	454,0	прод.	H-5	D-2
155		ЧУ = 4,33	402,1	прод.	прод.	D-2
156		ЧУ = 3,54	444,1	прод.	H-3	D-2
157		ЧУ = 4,41	428,2	прод.	прод.	D-2
158		ЧУ = 3,78	460,1	прод.	H-3	D-2
159		ЧУ = 2,96	445,1	A-2	прод.	D-2
160		ЧУ = 3,58	437,2	A-2	прод.	D-2
161		ЧУ = 2,89	423,2	A-2	прод.	D-2
162		ЧУ = 3,00	437,2	A-2	прод.	D-2

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H]⁺)	Синтез з (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
163		ЧУ = 3,82	405,2	A-2	прод.	D-2
164		R _f = 0,21 (50% EtOAc/HEX); Містить ~5% ДОМІШКИ БІС-АДУКТ D,	489,0	прод.	H-4	D-2
165		R _f = 0,3 (50% EtOAc/HEX); Містить ~5% БІС-АДУКТ D,	504,0	прод.	H-4	D-2
166		ЧУ = 4,37	402,1	прод.	прод.	D-2
167		ЧУ = 3,06	458,0	прод.	H-1, H-3	D-2
168		R _f = 0,08 (50% EtOAc/HEX)	473,0	A-2	H-4	D-2
169		ЧУ = 4,03	488,2	прод.	H-2, H-3	D-2
170		ЧУ = 3,91	474,1	прод.	H-2, H-3	D-2
171		R _f 0,59 при 50/50 EtOAc/HEX	441,1/443,1	прод.	прод.	D-3
172		R _f 0,70 при 50/50 EtOAc/HEX	426,2/428,2	прод.	прод.	D-3
173		R _f = 0,28 при 50/50 EtOAc/HEX	489,1/491,1	прод.	прод.	D-3
174		R _f =0,76 при 50/50 EtOAc/HEX	410,1/412,1	прод.	прод.	D-3

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	R _X /M _C ([M+H] ⁺)	Синтез з (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
175		R _f =0,74 при 50/50 EtOAc/HEX	464,1/466,1	прод.	прод.	D-3

Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson3 двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson 215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass LCZ з ординарним фокусуванням з іонізацією електророзпиленням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000 а.о. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв та підтриманням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

**прод. означає - наявна у продажу.

Загальна методика Е: Одержання бензофуранів, заміщених N-вмісними гетероциклами

Методики від Е-1 до Е-4, як показано на Загальній схемі реакцій, наведеній нижче, являють собою способи, використані для одержання сполук у прикладах даного винаходу, де замісники R₄ приєднані до бензофуранового ядра через атом азоту. У Прикладах від Е-1 до Е-4 описані різні шляхи одержання відповідним чином заміщених 2-ціанофенолів (проміжні продукти XI або XIII). Конденсація (XI) або (XIII) з 1-арил-2-галогенетаном (III) у лужному середовищі (такому як карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, DBU) у розчиннику, такому як DMF, MeCN при температурах від кімнатної температури до 100°C, що дає шукані продукти формули (I).

Схема реакцій для загальних методик Е-1, Е-2, Е-4

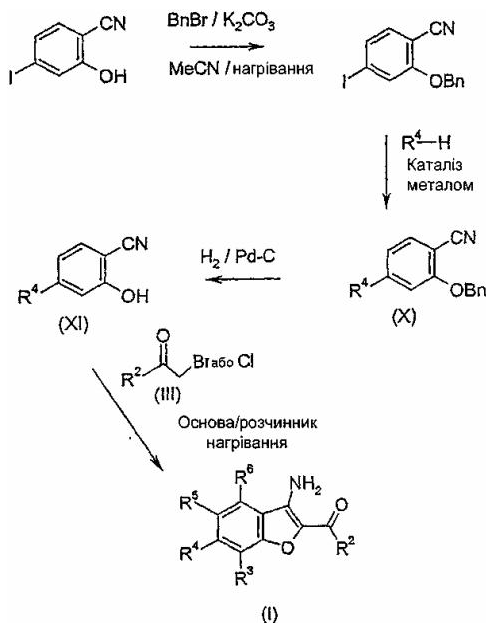
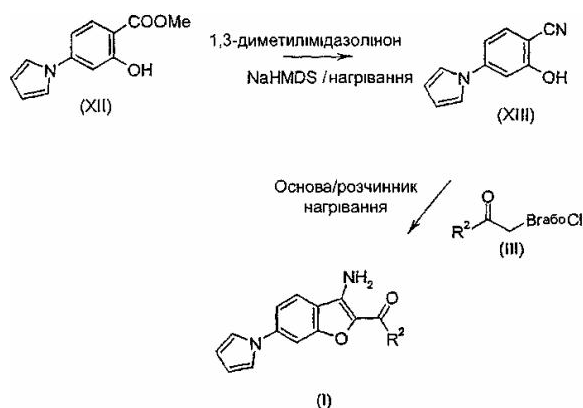


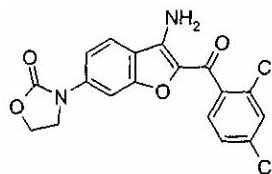
Схема реакцій для загальної методики Е-3



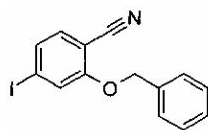
Приклад 176

Методика Е-1

Одержання 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-1-бензофуран-6-іл]-1,3-оксазолін-2-ону

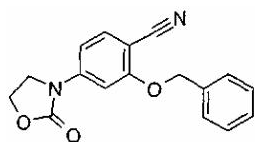


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 2-(бензилокси)-4-йодбензонітрилу



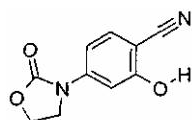
Суміш 2-ціано-5-йодфенолу (963мг, 3,93ммоль), бензилброміду (0,51мл, 4,32ммоль, 1,1екв.) і карбонату калію (597,5мг, 4,32ммоль, 1,1екв.) у безводному ацетонітрилі перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 17год. Отриману реакційну суміш виливають у етилацетат (300мл) та воду (150мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсоллом. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску й одержують білу тверду речовину (1,31г, 99,5%). ГХ-МС (ЕР $MH^+ = 336$); ТШХ $R_f = 0,27$ (5% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання вихідної речовини: 2-(бензилокси)-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензонітрилу



Розчин 2-(бензилокси)-4-йодбензонітрилу (400мг, 1,19ммоль), 2-оксазолідону (519,6мг, 5,97ммоль, 5,0екв.), міді (140,3мг, 2,21ммоль, 1,85екв.), карбонату калію (240,8мг, 1,74ммоль, 1,46екв.) і йодиду калію (309,1мг, 1,86ммоль, 1,56екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (4,8мл) перемішують при 150°C протягом 19год. Отриману жовтогарячу реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсоллом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску й очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою 4:1:5 об/об етилацетат - дихлорметан - гексан і одержують 142,6мг (40,6%) продукту. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,73 (d, J=9Гц, 1H), 7,54 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,25 (dd, J=8,7Гц, 2,1Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (t, J=8,1Гц, 2H), 4,07 (t, J=8,7Гц, 2H); РХ-МС (ЕР $MH^+ = 294,9$, ЧУ=2,82хв).

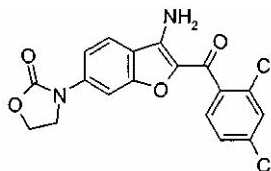
Стадія 3: Одержання 2-гідрокси-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензонітрилу



У суху колбу, до якої приміщений 10% Pd/C (14,0мг, 0,05ммоль, 0,1екв.) додають Розчин 2-(бензилокси)-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензонітрилу (140мг, 0,48ммоль) у 1:1 об/об тетрагідрофуран - етанол (16мл). Реакційну суміш гідрують в атмосфері водню, що подається з приєднаного балону, протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концент-

рують і одержують 90,5мг (93%) білої твердої речовини. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,53 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (dd, J=8,7Гц, 1,8Гц, 1H), 4,40 (t, J=8,7Гц, 2H), 4,00 (t, J=8,4Гц, 2H), 3,25 (broad s, 1H); ТШХ $R_f = 0,14$ (75% етилацетат - гексан).

Стадія 4: Одержання 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-1-бензофуран-6-іл]I,3-оксазолідин-2-ону

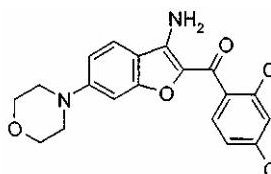


При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензонітрилу (62мг, 0,30ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (101,8мг, 0,46ммоль, 1,5екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,0мл) додають карбонат калію (63,0мг, 0,46ммоль, 1,5екв.) і жовтогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 16год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (100мл) та воду (50мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсоллом. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 60% етилацетат - гексан. Перекристалізація з дихлорметан - гексан дає бензофуран у вигляді жовтогарячої твердої речовини (43мг, 36,2%). 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,01 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (dd, J=1,8, 0,9Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,7, 1,8Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 4H), 4,43 (t, J=8,7Гц, 2H), 4,07 (t, J=8,7Гц, 2H); РХ-МС (ЕР $MH^+ = 391/393$, ЧУ=3,00хв.).

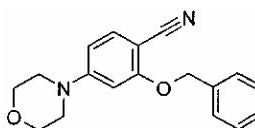
Приклад 177

Методика E-2

Одержання (3-аміно-6-морфолін-4-іл)бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



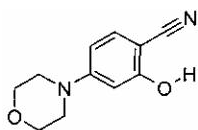
Стадія 1: 2-(бензилокси)-4-(морфолін-4-іл)бензонітрил



Розчин 2-(бензилокси)-4-йодбензонітрилу (350мг, 1,04ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (95,6мг, 0,10ммоль, 0,1екв.), тритолілфосфату (95,3мг, 0,31ммоль, 0,3екв.), трет-бутоксиду калію (281,0мг,

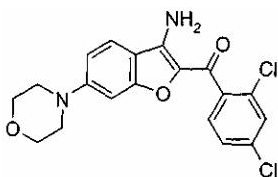
2,92ммоль, 2,8екв.) у безводному діоксані (5,2мл) дегазують в атмосфері аргону. Через 20хв додають морфолін (0,22мл, 2,51ммоль, 2,4екв.) та реакційну суміш перемішують при 90°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолон та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищену речовину очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 30% етилацетат/гексан, і одержують 220,5мг (71,7%) продукту. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,48-33 (m, 6H), 6,70 (d, J=2,1Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,7Гц, 2,1Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,70 (t, J=5,1Гц, 4H), 3,29 (t, J=5,1Гц, 4H); РХ-МС (ЕР МН⁺=295, ЧУ=3,09хв); R_f=0,17 (30% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання 2-гідрокси-4-(морфолін-4-іл)-бензонітрилу



У суху колбу, до якої приміщений 10% Pd/C (25,0мг, 0,08ммоль, 0,1екв.), додають розчин 2-(бензилокси)-4-(морфолін-4-іл)бензонітрилу (250мг, 0,85ммоль) у суміші 1:1 об/об етилацетат - етанол (8,5 л). Реакційну суміш підрують в атмосфері водню, що подається з приєднаного балону, протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концентрують. Перекристалізація із суміші дихлорметан - гексани дає 164,2мг (94,7%) білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,64 (broad s, 1H), 7,33 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,49 (dd, J=9,0Гц, 2,1Гц, 1H), 6,34 (d, J=2,1Гц, 1H), 3,68 (t, J=5,1Гц, 4H), 3,15 (t, J=5,1H, 4H); РХ-МС (ЕР МН⁺=205, ЧУ=2,01хв); R_f=0,21 (50% етилацетат - гексан).

Стадія 3: Одержання (3-аміно-6-морфолін-4-іл)бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



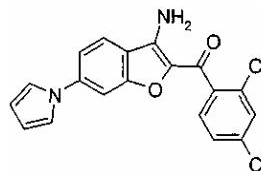
При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(морфолін-4-іл)бензонітрилу (75мг, 0,37ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (123,1мг, 0,55ммоль, 1,5екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,7мл) додають карбонат калію (76,1мг, 0,46ммоль, 1,5екв.) і жовтогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 17год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають в етилацетат (100мл) та воду (50мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсолон. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 30% етилацетат - гексан. Перекристалі-

зація із суміші ефір - гексан дає бензофуран у вигляді жовтої твердої речовини (37мг, 25,8%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J=9,3Гц, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (broad s, 2H), 6,98 (dd, J=9Гц, 1,8Гц, 1H), 6,78 (d, J=1,8Гц, 1H), 3,69 (t, J=4,5Гц, 4H), 3,18 (t, J=4,5Гц, 4H); РХ-МС (ЕР МН⁺=391/393, ЧУ=3,11хв).

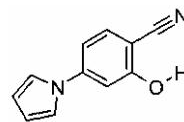
Приклад 178

Методика Е-3

Одержання (3-аміно-6-пірол-1-іл)бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

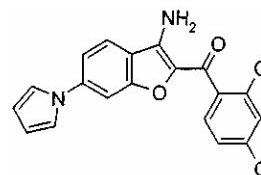


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 2-гідрокси-4-(1H-пірол-1-іл)бензонітрилу



У запаяну трубку додають метил-2-гідрокси-4-(1H-пірол-1-іл)-бензолкарбоксилат (960мг, 4,42ммоль), 1М біс(триметилсиліл)амід натрію в THF (7,1мл, 7,1ммоль, 1,6екв.) і 1,3-диметилімідазоліон (1,77мл) та реакційну суміш нагрівають при 185°C протягом 17год. В охолодженій реакційній суміші реакцію зупиняють за допомогою 10% водного розчину HCl та реакційну суміш виливають в етилацетат (200мл) та воду (100мл). Етилацетатний шар промивають водою та розсолон, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 25% етилацетат - гексан, і одержують білу тверду речовину (585мг, 71,9%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,34 (t, J=2,4Гц, 2H), 7,16 (dd, J=8,4Гц, 2,4Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,8Гц, 1H), 6,29 (t, J=2,4Гц, 2H); R_f=0,18 (25% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання шуканої сполуки: (3-аміно-6-пірол-1-іл)бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



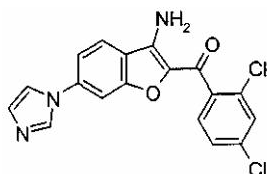
При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(1H-пірол-1-іл)бензонітрилу (60мг, 0,33ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (109,2мг, 0,49ммоль, 1,5екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,2мл) додають карбонат калію (67,5мг, 0,49ммоль, 1,5екв.) і жовтогарячу реакційну суміш

перемішують при 80°C протягом 16 год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (100 мл) та воду (50 мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсолем. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 25% етилацетат - гексан. Перекристалізація із суміші дихлорметан - гексан дає бензофуран у вигляді жовтої твердої речовини (89,0 мг, 73,6%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,08 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 7,60-7,53 (m, 5H), 7,48 (t, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,26 (t, $J=2,1$ Гц, 2H); РХ-МС ($\text{EP MH}^+=371$, $\text{ЧУ}=3,74$ хв).

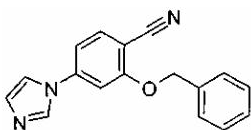
Приклад 179

Методика Е-4

Одержання (3-аміно-6-імідазол-1-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

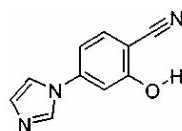


Стадія 1: Одержання вихідної речовини: 2-бензилокси-4-(імідазол-1-іл)-бензонітрилу



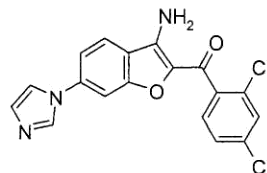
Суміш 2-бензилокси-4-йод-бензонітрилу (500 мг, 1,49 ммоль), імідазолу (152,3 мг, 2,24 ммоль, 1,5 екв.), карбонату цезію (534,7 мг, 1,64 ммоль, 1,1 екв.), трифторметилсульфонату міді(II) (75,0 мг, 0,15 ммоль, 0,1 екв.), 1,10-фенантроліну (269 мг, 1,49 ммоль, 1,0 екв.) і транс,транс-дибензиліденацетону (95,6 мг, 0,10 ммоль, 0,1 екв.) у безводних ксилолах (6,0 мл) обробляють ультразвуком протягом 2 хв та реакційну суміш перемішують при 110°C протягом 19 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищену речовину очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 60%, а потім 100% етилацетату. Перекристалізація із суміші етилацетат - гексан дає 240 мг (58,4%) продукту. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,47 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 1,93 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,52-7,36 (m, 6H), 7,15 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H); РХ-МС ($\text{EP MH}^+=276$, $\text{ЧУ}=2,07$ хв); $R_f=0,13$ (75% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання вихідної речовини: 2-гідрокси-4-(імідазол-1-іл)-бензонітрилу



У суху колбу, до якої приміщений 10% Pd/C (20,0 мг, 0,07 ммоль, 0,1 екв.), додають розчин 2-бензилокси-4-(імідазол-1-іл)бензонітрилу (200 мг, 0,73 ммоль) у суміші 1:1 об/об етилацетат - етанол (7,3 мл). Реакційну суміш гідрують в атмосфері водню, що подається з приєднаного балону, протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат концентрують. Перекристалізація із суміші етилацетат - гексан дає 120 мг (89,2%) білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H); $R_f=0,13$ (20% метанол - етилацетат).

Стадія 3: Одержання шуканої сполуки: (3-аміно-6-імідазол-1-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



При перемішуванні до розчину 2-гідрокси-4-(імідазол-1-іл)бензонітрилу (60 мг, 0,32 ммоль) і 2,2',4'-трихлорацетофенону (108,6 мг, 0,49 ммоль, 1,5 екв.) у безводному N,N-диметилформаміді (3,2 мл) додають карбонат калію (67,2 мг, 0,49 ммоль, 1,5 екв.) і жовтогарячу реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 16 год. Отриману реакційну суміш темного винного кольору виливають у етилацетат (100 мл) та воду (50 мл). Етилацетатний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсолем. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 75% етилацетат - гексан, а потім 100% етилацетату. Перекристалізація із суміші дихлорметан - гексан дає бензофуран у вигляді жовтогарячої твердої речовини (32,5 мг, 27,0%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,4$ Гц, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,58-7,57 (m, 4H), 7,11 (s, 1H); РХ-МС ($\text{EP MH}^+=372$, $\text{ЧУ}=2,37$ хв).

Інші сполуки, наведені в таблиці 4, можна одержати у спосіб, аналогічний описаному вище, вибираючи відповідні вихідні речовини, що легко доступні і/або синтез яких описаний у цьому винаході, та використовуючи способи, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі у цій галузі техніки.

Таблиця 4 Приклади сполук, синтезованих за методикою Е

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез R4-H**	Синтез (I)
180		R _f = 0,41 (75% EtOAc/HEX)	355/357	A-2	прод.	E-1
181		R _f = 0,14 (50% EtOAc/HEX)	389/391	прод.	прод.	E-1
182		R _f = 0,18 (75% EtOAc/HEX)	390/392	прод.	прод.	E-1
183		R _f = 0,16 (50% EtOAc/HEX)	404/406	прод.	прод.	E-1
184		R _f = 0,23 (75% EtOAc/HEX)	384,0	A-2	прод.	E-1
185		R _f = 0,16 (25% EtOAc/HEX)	375,0	прод.	прод.	E-2
186		R _f = 0,30 (50% EtOAc/HEX)	337,0	прод.	прод.	E-2
187		R _f = 0,12 (25% EtOAc/HEX)	333,0	прод.	прод.	E-3



Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson з двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson 215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass

LCZ з ординарним фокусуванням з іонізацією електророзпиленням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000 ат. од. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв та підтриманням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

**прод. означає - наявна у продажу.

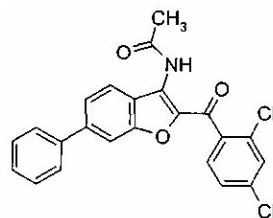
Загальна методика F: Одержання сполук формули (I) з інших сполук формули I

Різні способи, використані для одержання інших похідних сполук формули I (отриманих описаними вище способами), які перетворюють на інші сполуки формули (I), описані в наведених нижче прикладах.

Приклад 195

Методика F-1a

Одержання N-[2-(2,4-дихлорбензоїл)-6-фенілбензофуран-3-іл]-ацетаміду

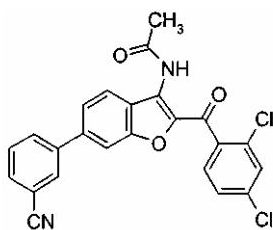


Суміш (3-аміно-6-феніл-1-бензофуран-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону (129мг, 0,337ммоль), ацетилхлориду (0,10мл, 1,41ммоль, 4,2екв.), діізопропілетиламін-полістирольної смоли (100мг, вміст 3,75ммоль/г, 1,1екв.) у безводному дихлоретані струшують при 40°C протягом 4 днів. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 10% етилацетат - гексан. Перекристалізація із суміші ефір - гексан дає 86,8мг (60,6%) продукту. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,0Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,77 (d, J=6,9Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 3H), 2,12 (s, 3H); РХ-МС (ЕР МН⁺=423, ЧУ=4,01хв).

Приклад 196

Методика F-1b

Одержання N-[6-(3-ціанофеніл)-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-3-іл]-ацетаміду

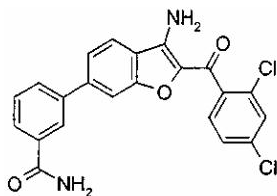


До розчину 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-бензонітрилу (отриманого за Методикою С-1) (200мг, 0,5ммоль) у безводному THF (2мл) додають оцтовий ангідрид (0,12мл, 1,2ммоль, 2,5екв.) і ацетат натрію (100мг, 1,2ммоль, 2,5екв.). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 40год. При охолодженні до кімнатної температури осаджується деяка кількість білої твердої речовини і її відфільтровують. Фільтрат випарюють у вакуумі і промивають водою і за допомогою EtOAc. Висушування за допомогою високовакуумного насоса дає 120мг (55%) N-[6-(3-ціано-феніл)-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-3-іл]-ацетаміду у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,36 (broad, s, 1H), 8,67 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,67-7,49 (m, 6H), 7,40 (dd, J=8,8Гц, 2Гц, 1H), 2,40 (s, 3H). $R_f=0,62$, 50% EtOAc - HEX.

Приклад 197

Методика F-2

Одержання 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-бензаміду

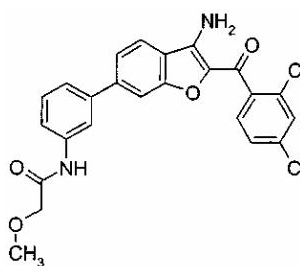


До розчину 3-аміно-6-(3'-ціанофеніл)-1-бензофуран-2-іл(2,4-дихлорфеніл)метанону (36мг, 0,09ммоль) в ацетоні (1,7мл) та воді (0,88мл) додають перкарбонат натрію з 25% пероксидом водню (69,4мг, 0,44ммоль, 5екв.). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 7год. Реакційну суміш охолоджують і леткий розчинник випарюють. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолем та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищений продукт перекристалізують із суміші етилацетат - гексан і одержують 18,8мг (50,0%) продукту. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,22 (t, J=1,5Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,7Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,73 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,1Гц, 1,5Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 5H), 7,44 (s, 1H); PX-MS (EP $\text{MH}^+=425$, $\text{CU}=2,99\text{хв}$).

Приклад 198

Методика F-3

Одержання N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-2-метоксіацетаміду

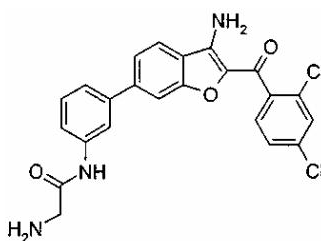


Розчин метоксіоцтової кислоти (27,2мг, 0,30ммоль, 1,5екв.), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлориду (57,9мг, 0,30ммоль, 1,5екв.), 1-гідроксибензотриазолгідрату (40,8мг, 0,30ммоль, 1,5екв.) і дізопропілетиламіну (698мг, 0,60ммоль, 3екв.) у безводній суміші 1:1 об/об THF - ацетонітрил (5мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 1год. Потім додають розчин [3-аміно-6-(3-амінофеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)метанону (80мг, 0,20ммоль) у безводному THF (5мл) та реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 18год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою й органічний шар промивають водою, розсолем та сушать. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії з використанням суміші 50% етилацетат - гексан у якості елюенту. Перекристалізація із суміші ефір - гексан дає 28,2мг (29,9%) продукту. $^1\text{H-NMR}$ (ацетон- d_6) δ 9,10 (broad s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,10 (dd, J=8,1Гц, 1,8Гц, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,65-7,41 (m, 7H), 7,11 (broad, s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS EP ($\text{MH}^+=496$); $R_f=0,28$ (30% етилацетат - гексан).

Приклад 199

Методика F-4

Одержання 2-аміно-N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетаміду



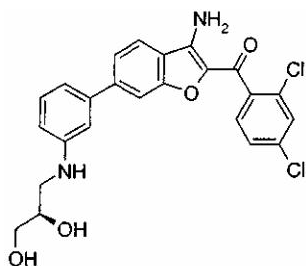
Суміш трет-бутилового ефіру N-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоїл)-бензофуран-6-іл]-фенілкарбамоїл}-метилкарбамоїнової кислоти, отримана відповідно до Прикладу 198 F-3 (80мг, 0,14ммоль), у трифтороцтовій кислоті (20мл) і безводному THF (40мл) перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та водою й органічний шар промивають насиченим водним розчином карбонату натрію, водою, розсолем та сушать над сульфатом магнію. Розчинник випарюють за пониженого тиску і неочищений продукт очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 10% дихлорметан - метанол, і одержують 21,3мг (32,5%)

продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 9,96 (broad s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,00-7,42 (m, 7H), 7,27 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10 (broad s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,92 (broad s, 2H); МС ЕР ($\text{MH}^+=454$); $R_f=0,33$ (10% дихлорметан - метанол).

Приклад 200

Методика F-5

Одержання {3-аміно-6-[3-((R)-2,3-дигідроксипропіламіно)-феніл]-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

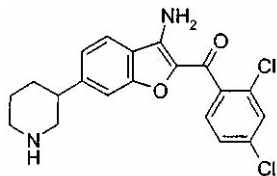


Суміш 3-аміно-6-(3'-амінофеніл)-1-бензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (150,0мг, 0,38ммоль) і (S)-(-)-гліцидолу (0,03мл, 0,38ммоль, 1,0екв.) у суміші 2:1 об/об діоксан - вода перемішують при 80°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолотом та сушать над сульфатом натрію. Розчинник вилучають за пониженого тиску і неочищену речовину очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 5% метанол - етилацетат, і одержують 78,2мг (43,9%) продукту. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,20 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,70 (broad s, 2H), 7,04 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=7,8$ Гц, 2,4Гц, 1H), 5,03 (broad s, 1H), 3,96 (broad s, 1H), 3,89 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,74 (broad s, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H); РХ-МС (ЕР $\text{MH}^+=471$, $\text{CU}=2,82\text{хв}$).

Приклад 201

Методика F-6a

Одержання (3-аміно-6-піперидин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



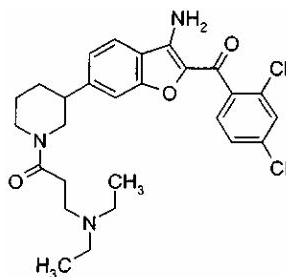
PtO_2 (4,0мг, 0,018ммоль) примішують у суху колбу. Після продування колби аргонном додають метанол (0,6мл), тетрагідрофуран (0,5мл) і хлористий водень (50мкл, 2N у діоксані). У колбу в атмосфері аргону додають (3-аміно-6-піперидин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанон (40мг, 0,10ммоль). Розчин дегазують у вакуумі і колбу заповнюють аргонном. У колбу з балону подають газоподібний водень. Суміш перемішують в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищають за

допомогою ВЕРХ і одержують 15,5мг (38,2%) шуканої сполуки. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,89 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=8,2$ Гц, 1,7Гц, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,08 (m, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,86 (m, 2H); МС РХ-МС ($\text{MH}^+=389,6$).

Приклад 202

Методика F-6b

Одержання 1-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-піперидин-1-іл}-3-діетиламіно-пропан-1-ону

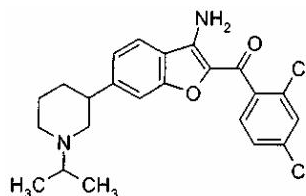


Суміш (3-аміно-6-піперидин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (65мг, 0,17ммоль), (3-діетиламінопропілову кислоту (24мг, 0,17ммоль), етилкарбодіімідгідрохлориду (35мг, 0,18 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (25мг, 0,18ммоль) у метиленхлориді (1,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. До суміші додають триетиламін (70мкл, 0,50ммоль) і 3-діетиламінопропілову кислоту (24мг, 0,17ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують у вакуумі й отриманий залишок очищають за допомогою ВЕРХ і одержують 31мг (42%) шуканої сполуки. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,04 (d, 2H), 4,67 (t, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,99 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,49 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,96 (m, 6H); МС РХ-МС ($\text{MH}^+=516,9$).

Приклад 203

Методика F-6c

Одержання [3-аміно-6-(1-ізопропіл-піперидин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону



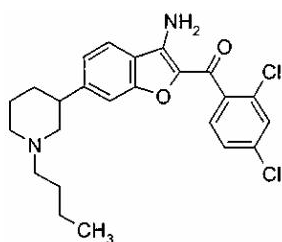
Суміш (3-аміно-6-піперидин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (50мг, 0,13ммоль), ацетону (10мкл, 0,13ммоль), триацетоксиборогідриду натрію (38мг, 0,18ммоль), триетиламіні (27мкл, 0,19ммоль) і оцтової кислоти (7,0мкл, 0,13ммоль) у 1,2-дихлоретані (1,3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують. Отриманий залишок очищають за допомогою ВЕРХ і одержують 18мг (32%) шуканої сполуки. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H),

7,49 (s, 1H), 7,48 (d, J=4,6Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,7, 2,2Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,04 (d, J=2,6Гц, 3H), 1,02 (d, J=2,6Гц, 3H); МС РХ-МС (MH^+ =431,7).

Приклад 204

Методика F-6d

Одержання 3-[3-аміно-6-(1-бутилпіперидин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону

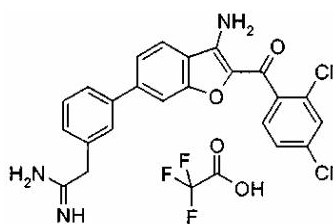


Цю сполуку одержують з 3-(3-аміно-6-піперидин-3-іл)бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (50мг, 0,13ммоль) у спосіб, описаний для 3-аміно-6-(1-ізопропіл-піперидин-3-іл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону, і одержують 27мг (47%) шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,53 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,48 (d, J=4,2Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (dd, J=8,5, 2,4Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,3Гц, 3H); МС РХ-МС (MH^+ =445,4).

Приклад 205

Методика F-7a

Одержання 2-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-ацетамідинтрифтороцтової кислоти



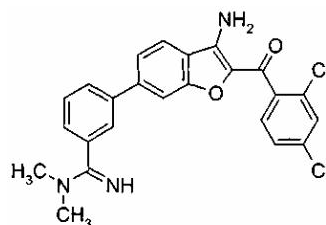
Розчин 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензонітрилу (160мг, 0,38ммоль) у метанолі (10мл) насичують газоподібним хлоридом водню при 0°C і перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Потім його повторно насичують газоподібним хлоридом водню і перемішують при кімнатній температурі протягом ще 1год, доки ТШХ не покаже, що не залишилося вихідної речовини. Розчинник вилучають за пониженого тиску. Отриманий неочищений залишок, метиловий ефір 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензімідової кислоти, обробляють аміаком у метанолі (7н, 10мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник вилучають за пониженого тиску. Після поділу за допомогою ВЕРХ одержують білий твердий продукт, (34,4мг, 16,4%) 2-{3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-феніл}-

ацетамідинтрифтороцтової кислоти. 1H -ЯМР (CD_3OD) δ 6,34 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (d, J=7,7Гц, 1H), 5,94 (m, 3H), 5,86 (t, J=8,0Гц, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (t, J=7,4Гц, 1H), 2,23 (s, 2H); МС РХ-МС (MH^+ =438,3), РХ МС ЧУ: 2,42хв.

Приклад 206

Методика F-7b

Одержання 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-N,N-диметил-бензамідину

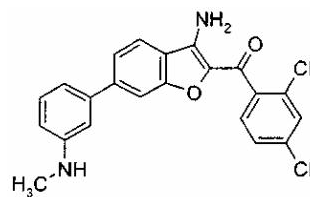


До безводного метанолу (10мл) додають 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-бензонітрил (1,0г, 2,46ммоль). Потім розчин насичують газоподібним хлоридом водню. Його перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розчин потім концентрують у вакуумі і частину залишку (0,070г, 0,16ммоль) розчиняють у безводному MeOH (2мл) в атмосфері інертного газу. До нього додають диметиламін (3,1г, 69ммоль). Розчин потім перемішують протягом 72год при кімнатній температурі. Розчин потім концентрують у вакуумі й очищують за допомогою ВЕРХ і одержують 0,025г (34,7%) 3-[3-аміно-2-(2,4-дихлорбензоіл)-бензофуран-6-іл]-N,N-диметилбензамідину. 1H -ЯМР ($MeOH-d_4$) δ 7,99 (d, J=9,3Гц, 1H), d 7,78 (d, J=8Гц 1H), d 7,69 (s, 1H), d 7,62-7,39 (m, 7H), d 2,98 (s, 6H); РХ-МС ЧУ: 2,45мін, $M+H^+$: 452,3/ 454,2/ 456,2.

Приклад 207

Методика F-8

Одержання 3-[3-аміно-6-(3-метиламіно-феніл)-бензофуран-2-іл]-2,4-дихлорфеніл)-метанону



Суміш 3-[3-аміно-6-(3-амінофеніл)-бензофуран-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанону (100мг, 0,25ммоль), формальдегіду (7,5мл, 0,26ммоль), триацетоксиборогідриду натрію (75мг, 0,35ммоль) і оцтової кислоти (15мл, 0,25ммоль) у 1,2-дихлоретані перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник вилучають за пониженого тиску і залишок очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші від 5% до 30% етилацетат - гексан, і одержують у вигляді жовтої твердої речовини (13,7мг, 13,2%). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,65 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dd, J=8,2, 2,0Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,6Гц, 1H), 6,82 (t, J=2,0Гц, 1H), 6,75 (dd,

J=8,2Гц, 2,5Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); МС РХ-МС (МН⁺=411,2), ЧУ=3,47хв.

Приклад 208

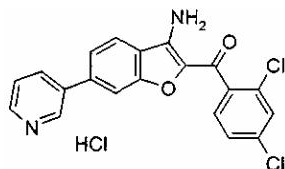
Методика F-9

Одержання

(3-аміно-6-піридин-3-

ілбензофуран-2-іл)-(2,4-

дихлорфеніл)метанонгідрохлориду



До розчину (3-аміно-6-піридин-3-ілбензофуран-2-іл)-(2,4-дихлорфеніл)метанону (80мг, 0,21ммоль) у гарячому етанолі (3мл) додають концентровану хлористоводневу кислоту (0,16мл, 5,22ммоль, 25екв.). Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 18год і при 3°C протягом 24год, доки не утвориться тверда речовина. Жовтий осад відфільтровують і промивають холодним етанолом і одержують 37,5мг (42,8%) хлористоводневої солі. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,66 (d, J=7,5Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (t, J=6,6Гц, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 4H); МС ЕР (МН⁺=383; час утримання=2,48хв).

Інші сполуки, наведені в таблиці 5, одержують у спосіб, аналогічний описаному вище в Прикладах 195 F1- 208 F-9, виходячи з придатних вихідних речовин, які легко доступні і/або синтез яких описаний у даному винаході, та використовуючи способи, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі у цій галузі техніки.

Таблиця 5 Приклади сполук, синтезованих за методикою F

Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
209		R _f = 0,37 (75%) EtOAc/HEX	425,0	прод.	прод.	C-1, F-1
210		R _f = 0,29 (100%) EtOAc/HEX	409,0	A-2	прод.	C-1, F-2
211		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 50/50	496,0	прод.	прод.	C1, F-3
Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
212		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50, 90% PURE	519/ 521	прод.	прод.	C1, F-3
213		R _f = 0,30, CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 90/10	468,0	прод.	прод.	C-1, F-3, F-4

214		R _f = 0,22 (50%) EtOAc/HEX	455,0	прод.	прод.	C-1, F-5
215		R _f = 0,28 (100%) EtOAc	471,0	прод.	прод.	C-1, F-5
216		R _f = 0,13 (50%) EtOAc/HEX	485,0	прод.	прод.	C-1, F-5
217		ЧУ = 2,55	452,3	прод.	прод.	C-1, F-7
218		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 50/50	441	прод.	прод.	G, F-2
219		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50	425	A-4	прод.	G, F-2
Приклад	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
220		R _f = 0,75 [25% EA/Hex]	[Елементний аналіз, розраховано для C ₂₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ : %C 69,15 %H 3,52 %N 2,88, Знайдено: %C 69,01 %H 3,57 %N 2,84]	прод.		B-1, F-1

Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson з двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson 215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass LCZ з ординарним фокусуванням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000ат. од. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв та підтримуванням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

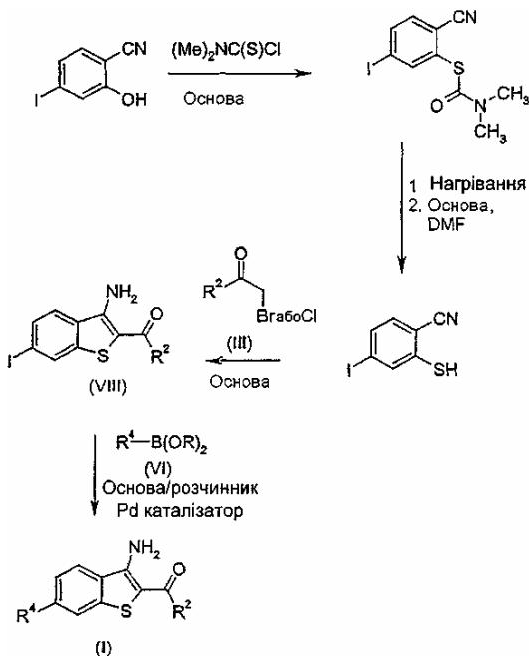
**прод. означає - наявна у продажу.

Загальна методика G: Одержання бензотіо-

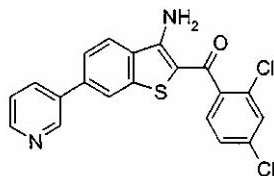
фенів формули (I)

Одержання бензотіофенів у даному винаході показано нижче на Загальній схемі і конкретно описано в методиці Прикладу 221.

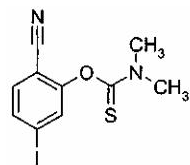
Схема реакцій для загальної методики G



Приклад 221
Методика G
Одержання [3-аміно-6-(3-піридиніл)-1-бензотіофен-2-іл]-(2,4-дихлорфеніл)метанону



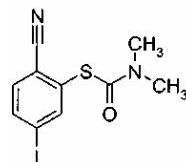
Стадія 1: Одержання 2-ціано-5-йодфеніл-(диметиламіно)метантіоату



До розчину 2-ціано-5-йодфенолу (10,0г, 40,8ммоль) в ацетоні (100мл) краплями додають розчин гідроксиду калію (2,52г, 44,9ммоль, 1,1екв.) у воді (60мл) при 0°C. Після перемішування протягом 45хв при 0°C протягом 30хв додають розчин диметилтіокарбаміоїлхлориду (5,55г, 44,9ммоль, 1,1екв.) в ацетоні (60мл). Отриману коричневу реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16год та розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та розсоллом. Об'єднані промивні водні розчини повторно екстрагують етилацетатом і органічні

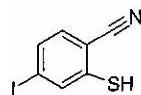
шари сушать, фільтрують та випарюють за пониженого тиску. Неочищене масло перекристалізують із суміші ефір/гексан і одержують 2-ціано-5-йодфеніл-(диметиламіно)метантіоат (10,3г, 76,0%) у вигляді бежевої твердої речовини: ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,89 (dd, J=8,4, 1,8Гц, 1 H), 7,79 (d, J=1,5Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,1Гц, 1H), 3,44 (s, 6H); МС ЕР (МН⁺=333); R_f=0,70 (30% етилацетат - гексан).

Стадія 2: Одержання S-(2-ціано-5-йодфеніл)-диметилтіокарбамінової кислоти



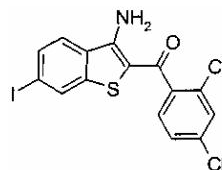
2-Ціано-5-йодфеніл-(диметиламіно)метантіоат (10,0г, 30,1ммоль) нагрівають до плавлення при 200°C в атмосфері аргону протягом 6год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й отриману коричневу тверду речовину очищують за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20% етилацетат - гексан, і одержують S-(2-ціано-5-йодфеніл)-диметилтіокарбамінову кислоту у вигляді білої твердої речовини (8,3г, 83,0%); ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,12 (d, J=1,8Гц, 1H), 8,05 (dd, J=7,8, 1,5Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,1Гц, 1H), 3,11 (broad s, 3H), 3,08 (broad s, 3H); МС ЕР (МН⁺=333,0), R_f=0,53 (30% етилацетат - гексан).

Стадія 3: Одержання 2-ціано-5-йодфенолу



До 3-(2-ціано-5-йодфеніл)-диметилтіокарбамінової кислоти (3,0г, 9,0ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (30мл) в атмосфері аргону краплями додають 25% метоксид натрію в метанолі (6,1мл, 27,1ммоль, 3,0екв.) при 0°C. Отриману жовту реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш виливають у холодну 2н НСІ (100мл), а потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують та випарюють за пониженого тиску й одержують неочищений 2-ціано-5-йодтіофенол. Отриману в такий спосіб неочищену речовину використовують безпосередньо без додаткового очищення.

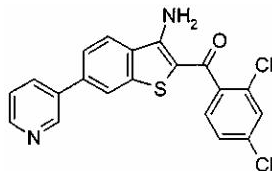
Стадія 4: Одержання проміжного продукту: 2-[(2',4'-дихлорфеніл)карбоніл]-3-аміно-6-йодбензотіофену



До неочищеного 2-ціано-5-йодтіофенолу

(3,0ммоль) і 2, 2',4'-трихлорацетофенону (673мг, 3,0ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (10мл) додають порошкоподібний гідроксид калію (832мг, 6,0ммоль, 2,0екв.). Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону при 80°C протягом 16год. Коричневу реакційну суміш охолоджують та розбавляють етилацетатом та водою. Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, водою, розсолом та сушать. Розчинники випарюють за зниженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші 20 етилацетат - гексан, а потім розтирають з гексаном і одержують 1,012г (75,0%) бензотіофену. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,24 (d, J=1,5Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,94 (broad, s, 2H), 7,79 (dd, J=8,4, 1,5Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,5, 0,9Гц, 1H), 7,56 (m, 2H); МС ЕР (МН⁺=448/450); R_f=0,58 (30% етилацетат - гексан).

Стадія 5: Одержання шуканої сполуки: [3-аміно-6-(3-піридиніл)-1-бензотіосрен-2-іл](2,4-дихлорфеніл)метанону



Розчин (3-аміно-6-йод-1-бензотіофен-2-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанону (150мг, 0,33ммоль) у 1,2-диметоксигетані дегазують аргонном протягом 30хв. У цей момент додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), (39мг, 0,03ммоль, 0,1екв.), а потім піридин-3-боронову кислоту (41мг, 0,33ммоль, 1,0екв.) і 2М водний розчин Na₂CO₃ (4,0мл). Реакційну суміш продувають аргонном протягом ще 10хв, а потім нагрівають при 80°C протягом ночі (18год). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, розсолом та сушать над сульфатом магнію. Розчинник вилучають за зниженого тиску і неочищений продукт очищають за допомогою РХСТ (колонка Biotage), елюючи за допомогою суміші від 45 до 65% етилацетат - гексан, і одержують 37,5мг (28,1%) жовтої твердої речовини як продукту. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 8,84 (dd, J=2,7, 0,6Гц, 1H), 8,49 (dd, J=4,8, 1,8Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,4, 0,6Гц, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,87 (broad, s, 2H), 7,68 (dd, J=8,4, 1,5Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,46 (s, 1H); 7,44 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,36 (m, 1H) РХ-МС (ЕР МН⁺=399, ЧУ=2,71хв). R_f=0,08 (50% етилацетат - гексан).

Інші сполуки, наведені в таблиці 6, одержують у спосіб, аналогічний описаному вище, вибираючи відповідні вихідної речовини, які легко доступні і/або синтез яких описаний у даному винаході, та використовуючи способи, описані вище, або інші стандартні хімічні методики, відомі у цій галузі техніки.

Таблиця 6 Приклади сполук, синтезованих за методикою G

Прикла д	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
222		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50	491/493	прод.	прод.	G
223		R _f = 0,58, HEX/EtOAc = 70/30	434	прод.	прод.	G
224		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50	383	A-4	прод.	G
225		R _f = 0,45, HEX/EtOAc = 70/30	443/445	прод.	прод.	G
226		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 60/40	361	прод.	прод.	G
227		R _f = 0,32, HEX/EtOAc = 70/30	385	прод.	прод.	G
Прикла д	Структура	R _f (ТШХ розчинника) або ЧУ (хв)*	РХ/МС ([M+H] ⁺)	Синтез (III)**	Синтез (VI) або (VII)**	Синтез (I)
228		R _f = 0,12, HEX/EtOAc = 60/40	417	прод.	прод.	G
229		R _f = 0,14, HEX/EtOAc = 60/40	453	прод.	прод.	G
230		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 70/30	375	прод.	прод.	G

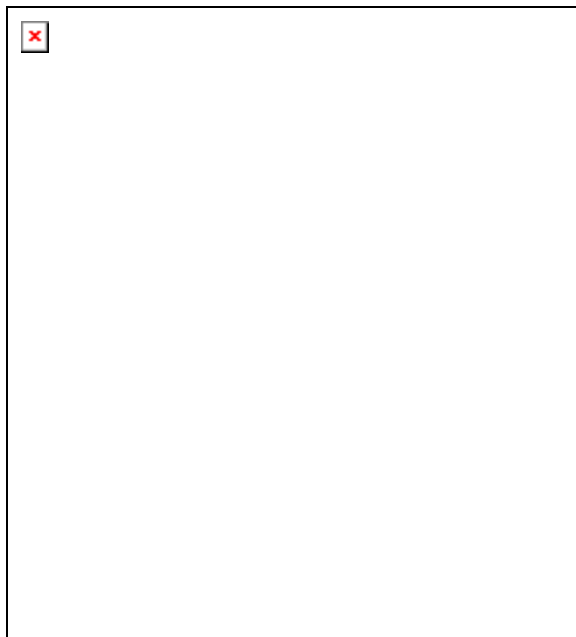
Виноски:

*Нижче описані умови проведення РХМС: ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ ЕР-МС) одержували з використанням системи ВЕРХ Gilson з двома насосами Gilson 306, автоматичним пробовідбірником Gilson 215, детектором з діодною матрицею Gilson, колонкою YMC Pro C-18 (2x23мм, 120 Å) і квадрупольним мас-спектрометром Micromass LCZ з ординарним фокусуванням з іонізацією електророзпиленням по z-напрямку. Спектри сканують у діапазоні 120-1000ат. од. маси протягом 2с. Дані, отримані детектором ВДСР (випарний детектор по світлорозсіюванню), також приймаються по аналоговому каналу. Елювання в градієнтному режимі проводять за допомогою Буферного розчину А, що являє собою 2% розчин ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% TFA, і Буферного розчину В, що являє собою 2% розчин води в ацетонітрилі з додаванням 0,02% TFA, зі швидкістю 1,5мл/хв. Зразки елюють у такий спосіб: 90% А протягом 0,5хв, з переходом до 95% В протягом 3,5хв та підтриманням 95% В протягом 0,5хв, а потім колонку повертають у вихідний

стан протягом 0,1хв. Повний час аналізу складає 4,8хв.

**прод. означає - наявна у продажу.

Інші сполуки формули I можна одержати у способи, описані у цьому винаході, або інші способи, відомі у цій галузі техніки, з використанням відповідних вихідних речовин і/або проміжних продуктів, які без зусиль зрозуміють фахівці у цій галузі техніки.



Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
236	O	H		H		H	H
237	S	H		H		H	H
238	O	H	4-Cl-Ph-	H		H	H
239	O	H	3-NO ₂ -Ph-	H		H	H
240	S	H	4-CN-Ph-	H		H	H
241	S	H	2,4,6-triCl-Ph-	H		H	H
242	O	H	3,4,5-triMe-Ph	H		OH	H
243	O	H	4-CF ₃ -Ph-	H		H	H
244	O	H	3-CH ₃ CO-Ph	H		H	H
245	O	H	4-(COOH)-Ph-	H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
246	O	Et	3-(CO ₂ Et)-Ph-	H		H	H
247	O	H	4-[CON(Me) ₂]-Ph	H		H	H
248	O	H	3-(NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-Ph	H		H	H
249	O	Me	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	H		H	H
250	O	H	3-(NHCOEt)-Ph	H		H	H
251	O	H	4-(NH-(CH ₂) ₄ -COMe)-Ph	H		OMe	H
252	S	H		H		H	H
253	S	H		H		H	H
254	O	H		H		H	H
255	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
256	O	Ac		H		H	H
257	O	H		H		Me	H
258	O	H		H		H	H
259	O	H		H		H	H
260	O	H		H		H	H
261	S	H		H		Cl	H
262	S	H		H		H	H
263	O	H		H		H	OH
264	O	Me		H		H	H
265	O	H		H		Me	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
266	O	H		H		Cl	H
267	O	Et		H		CF3	H
268	O	H		H		OH	H
269	O	H		H		F	H
270	S	Et		H		EtO	H
271	O	Et		H		Cl	H
272	O	Me		H		CF3O	H
273	O	H		H		CH3	H
274	O	H		H		H	H
275	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
276	S	H		H		H	H
277	S	H		H		H	H
278	O	H		H		H	H
279	S	H		H		H	
280	S	H		H		Cl	H
281	O	H		H		F	H
282	O	H		H		Me	H
283	O	H		H		H	OMe
284	S	Me		H		OH	H
285	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
286	O	H		H		H	H
287	O	Et		H		H	H
288	O	H		H		OH	H
289	O	Me		H		H	H
290	O	H		H		H	H
291	O	H		H		H	Cl
292	S	H		H		H	H
293	S	H		H		H	H
294	O	H		H		H	CF3
295	O	H		H		OMe	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
296	O	H		H		OH	H
297	O	Et		H		Me	H
298	O	H		H		Cl	H
299	O	H		H		F	H
300	O	H		H		Et	H
301	S	H		H		CF3O	H
302	S	Me		H		H	H
303	O	H		H		H	H
304	O	H		H		Me	H
305	O	H		H		OH	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
306	O	H		H		H	H
307	O	H		H		H	H
308	O	H		H		H	OH
309	O	H		H		H	H
310	O	H		H		H	H
311	O	H		H		OH	H
312	S	H		Cl		H	F
313	O	H		Me		H	Cl
314	O	H		CF ₃		H	H
315	O	H		CF ₃ O		OMe	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
316	O	H		OH		H	OMe
317	O	H		OH		H	Me
318	O	H		OMe		H	H
319	O	H		H		H	H
320	O	H		H		H	H
321	O	H		H		H	H
322	O	H		H		H	H
323	O	H		H		Me	H
324	O	H		H		H	H
325	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
326	O	H		H		H	H
327	O	H		H		H	Cl
328	O	H		H		H	H
329	O	H		H		H	H
330	O	H		H		H	H
331	O	H		H		H	OH
332	O	H		H		Me	H
333	O	H		H		H	H
334	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
335	O	H		H		H	MeO
336	O	H		H		H	H
337	O	H		H		MeO	H
338	O	H		H		H	H
339	O	H		H		H	H
340	O	H		H		H	Cl
341	O	H		H		H	H
342	O	H		H		H	H
343	O	H		H		OH	H
344	O	H		H		H	H
345	O	H		H		H	H

Приклад	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
346	O	H		H		H	H
347	O	H		H		H	H
348	O	H		OH		H	H
349	O	H		H		H	OH
350	O	H		OH		H	H
351	O	H		OH		H	H
352	O	H		H		OH	H
353	S	H		H		H	OH
354	O	H		OH		OH	H
355	O	H		F		H	H
356	O	H		H		H	F
357	O	H		F		H	F
358	O	H		H		H	H
359	O	H		H		H	H
360	O	H		H		H	H
361	S	H		H		H	H
362	O	H		OH		H	H
363	O	H		H		OH	H
364	O	H		H		OH	H
365	S	H		H		H	OH

Композиції, придатні для застосування в способі відповідно до цього винаходу

Сполука формули I придатна для застосування в цьому способі для лікування патологічних станів, описаних нижче у цьому винаході, якщо вона виготовлена у вигляді фармацевтично прийнятної композиції. Фармацевтично прийнятна композиція - це сполука формули I у суміші з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтично прийнятний носій являє собою будь-який носій, що є відносно нетоксичним і нешкідливим для пацієн-

та при концентраціях, що відповідають з ефективною активністю активного компонента, так щоб будь-які побічні ефекти, приписувані носію, не послабляли корисні впливи активного компонента.

Фармацевтичні компоненти, що звичайно використовуються, які можна застосовувати в якості придатних для складання композицій, призначених для конкретного шляху введення, включають:

підкислюючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, хлористоводневу кислоту, азотну кислоту);

підлугуючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, розчин аміаку, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, без накладення обмежень, порошкоподібну целюлозу й активоване вугілля);

пропеленти для аерозолів (приклади включають, без накладення обмежень, діоксид вуглецю, CCl₂F₂, F₂ClC-CClF₂ і CClF₃);

речовини, що витісняють повітря (приклади включають, без накладення обмежень, азот і аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, без накладення обмежень, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

протимікробні консерванти (приклади включають, без накладення обмежень, бензалконійхлорид, бензетонійхлорид, бензиловий спирт, цетилпіридинійхлорид, хлорбутанол, фенол, фенетилловий спирт, фенілмеркурнітрат і тимеросал);

антиоксиданти (приклади включають, без накладення обмежень, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, пірофосфорну кислоту, моногіліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, формальдегідсульфоксидат натрію, метабісульфіт натрію);

зв'язувальні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, блок-полімери, натуральний та синтетичні каучуки, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани та стирол-бутадієнові співполімери);

буферні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, метафосфат калію, двоамієний фосфат калію, ацетат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат цитрату натрію);

речовини-носії (приклади включають, без накладення обмежень, сироп камеді акації, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяну олію, мінеральне масло, арахісову олію, кунжутну олію, бактеріостатичний хлорид натрію для ін'єкцій і бактеріостатичну воду для ін'єкцій);

хелатні реагенти (приклади включають, без накладення обмежень, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти і етилендіамінтетраоцтової кислоти);

барвники (приклади включають, без накла-

дення обмежень, FD&C Red No.3, FD&C Red No.20, FD&C Yellow No.6, FD&C Blue No.2, D&C Green No.5, D&C Orange No.5, D&C Red No.8, палений цукор і червоний оксид заліза(III));

освітлюючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, бентоніт);

емульгуючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, камедь акації, цетомакрогол, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксетилен 50 моностеарат);

капсулюючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, желатин і ацетилфталцелюлозу);

смакові домішки (приклади включають, без накладення обмежень, ганусову олію, коричну олію, какао, ментол, апельсинову олію, м'ятну олію та ванілін);

вологоутримуючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, гліцерин, пропіленгліколь та сорбіт);

речовини, що відмочують (приклади включають, без накладення обмежень, мінеральне масло і гліцерин);

масла (приклади включають, без накладення обмежень, арахісову олію, мінеральне масло, маслинову олію, арахісову олію, кунжутну олію та рослинну олію);

основи для мазей (приклади включають, без накладення обмежень, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, вазелін, гідрофільний вазелін, білу мазь, жовту мазь і мазь з рожевою водою);

речовини, що збільшують проникність (черезшкірну подачу) (приклади включають, без накладення обмежень, моногідрокси- або полігідроксипирти, одно- або багатоосновні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, складні ефіри насичених або ненасичених жирних кислот, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні олії, фосфатидильні похідні, цефалін, терпени, аміді, прості ефіри, кетони та сечовини);

пластифікатори (приклади включають, без накладення обмежень, діетилфталат і гліцерин);

розчинники (приклади включають, без накладення обмежень, етанол, кукурудзяну олію, бавовняну олію, гліцерин, ізопропіловий спирт, мінеральне масло, олеїнову кислоту, арахісову олію, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій та стерильну воду для промивання);

загусники (приклади включають, без накладення обмежень, цетиловий спирт, цетилефірний віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск і жовтий віск);

основи для супозиторіїв (приклади включають, без накладення обмежень, олію какао і поліетиленгліколі (суміш));

поверхнево-активні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, бензалконійхлорид, ноноксинол 10, октосинол 9, полісорбат 80, лаурилсульфат натрію та сорбітанмонопальмітат);

суспендувальні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, агар, бентоніт, карбомери, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози,

гідроксидетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу,

гідроксипропілметилцелюлозу, каолін, метилцелюлозу, трагакантову камедь та вігум);

підсолоджувачі (приклади включають, без накладення обмежень, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, натрієву сіль сахарину, сорбіт та сахарозу);

речовини, що перешкоджають злипанню таблеток (приклади включають, без накладення обмежень, стеарат магнію і тальк);

зв'язувальні для таблеток (приклади включають, без накладення обмежень, камедь акації, альгінову кислоту, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, цукор, що пресується, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон і попередньо желатинізований крохмаль);

розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, без накладення обмежень, двозаміщений фосфат кальцію, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

речовини для утворення покриття на таблетках (приклади включають, без накладення обмежень, рідку глюкозу, гідроксидетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетилфталатцелюлозу і шелак);

наповнювачі для прямого пресування таблеток (приклади включають, без накладення обмежень, двозаміщений фосфат кальцію);

речовини, що забезпечують розпадання таблеток (наприклад, альгінову кислоту, кальцієву сіль карбоксиметилцелюлози, мікрокристалічну целюлозу, калієву сіль полакриліну, зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, натрієву сіль гліколяту крохмалю і крохмаль);

речовини, що надають таблеткам слизкості (приклади включають, без накладення обмежень, колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль і тальк);

змасувальні речовини для таблеток (приклади включають, без накладення обмежень, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту та стеарат цинку);

речовини, що надають таблеткам/капсулам непрозорості (приклади включають, без накладення обмежень, діоксид титану);

речовини, що полірують таблетки (приклади включають, без накладення обмежень, карнаубський віск і білий віск);

загущувальні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, бджолиний віск, цетиловий спирт і парафін);

тонізуючі речовини (приклади включають, без накладення обмежень, декстрозу і хлорид натрію);

речовини, що підвищують в'язкість (приклади включають, без накладення обмежень, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію і трагакантову камедь);

змочувальні речовини (приклади включають, без накладення обмежень, гептадекаетиленоксидетанол, лецитини, поліетиленсорбітолмоноолеат,

поліоксіетиленсорбітмоноолеат і поліоксіетиленстеарат).

Сполуки відповідно до цього винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими у цій галузі техніки, з використанням будь-яких звичайних ефективних разових дозувальних форм, приготовлених у вигляді препаратів негайної, повільної або пролонгованої дії, наприклад, включаючи наведені далі.

Для перорального введення сполуки можна включити у тверді або рідкі препарати, такі як, наприклад, капсули, пігулки, таблетки, пастилки, лепішки, плавкі препарати, порошки, розчини, суспензії або емульсії і їх можна приготувати згідно з способами, відомими в області приготування фармацевтичних композицій. Тверді разові дозувальні форми можуть являти собою капсулу, яка може бути звичайною з капсулою з твердого або м'якого желатину, що містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змашувальні й інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію і кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті втілення сполуки відповідно до цього винаходу можна сформувати у таблетки за допомогою звичайних основ для таблеток, таких як лактоза, сахароза і кукурудзяний крохмаль, у комбінації зі зв'язувальними, такими як камедь акації, кукурудзяний або крохмаль желатин, речовинами, що забезпечують розпадання, призначеними для сприяння руйнуванню та розчиненню таблеток після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль і гуарова камедь, змашувачами, призначеними для поліпшення сипкості таблеток і для запобігання прилипанню матеріалу таблеток до поверхні матриць і пуансонів для формування таблеток, наприклад, тальку, стеаринової кислоти або стеарату магнію, кальцію або цинку, барвниками, забарвлюючими речовинами та смаковими домішками, призначеними для поліпшення естетичних характеристик таблеток і для того, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта, такими як м'ятна олія, винтеоргінова олія або вишнева смакова добавка. Придатні наповнювачі, призначені для використання в рідких пероральних дозувальних формах, включають дикальційфосфат та розріджувачі, такі як вода та спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт і поліетиленові спирти, з додаванням або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендувального реагенту або емульгувального реагенту. Різні інші речовини можуть міститися як покриття або засоби для іншої зміни фізичних характеристик дозувальної форми. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або обома цими речовинами.

Дисперговані порошки і гранули придатні для готування водних суспензій. Вони містять активний компонент у суміші з диспергувальною або змочувальною речовиною, суспендувальною речовиною й одним чи більшою кількістю консервантів. Прикладами придатних диспергувальних або змочувальних речовин є речовини, уже зазначені вище. Також можуть міститися додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакові добавки та

речовини, що забарвлюють, описані вище.

Фармацевтичні композиції, що відповідають цьому винаходу, також можуть перебувати у формі емульсій типу масла-в-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, така як рідкий парафін або суміш рослинних олій. Придатними емульгувальними речовинами можуть бути (1) природні камеді, такі як камедь акації і трагакантова камедь, (2) природні фосфатиди, такі як соя і лецитин, (3) складні ефіри або часткові складні ефіри, отримані з рідких кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітанмоноолеат, і (4) продукти конденсації зазначених часткових складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії можуть містити підсолоджувачі та смакові добавки.

Масляні суспензії можна одержати шляхом суспендування активної речовини в рослинній олії, такий як, наприклад, арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущувальну речовину, таку як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії також можуть містити один або більшу кількість консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат; одну або більшу кількість речовин, що забарвлюють; одну або більшу кількість смакових домішок і одну або більшу кількість підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи й еліксири можуть складатися із включенням підсолоджувачів, таких як, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі композиції також можуть містити засіб, що усуває подразнення, і консервант, такий як метил- і пропілпарабени, смакові добавки та речовини, що забарвлюють.

Сполуки відповідно до цього винаходу також можна вводити парентерально, тобто підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоочулярно, внутрішньом'язово або внутрішньочеревно у вигляді доз, що вводяться шляхом ін'єкції, сполуки у фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтично прийнятним носієм, що можуть являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрози та розчини аналогічних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропанол або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь і поліетиленгліколь, кеталі гліцерину, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як поліетиленгліколь 400, масло, жирну кислоту, складний ефір або гліцерид жирної кислоти або ацетилований гліцерид жирної кислоти, з додаванням або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або миючий засіб, суспендувальної речовини, такої як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або карбоксиметилцелюлоза, або емульгувальна речовина й інші допоміжні фармацевтичні речовини.

Прикладами олій, які можна використовувати в парентеральних композиціях відповідно до цього винаходу, є масла нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад,

арахісова олія, соєва олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, маслинова олія, вазелін і мінеральне масло. Придатні жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту і міристинову кислоту. Придатними складними ефірами жирних кислот є, наприклад, етилолеат і ізопропілміристат. Придатні мила включають солі лужних металів, амонію і триетаноламіну жирних кислот, а придатні миючі засоби включають катіоногенні миючі засоби, наприклад, диметилдіалкіламонійгалогеніди, алкілпіридинійгалогеніди й алкіламінацетати; аніоногенні миючі засоби, наприклад, алкіл-, арил- і олефінесульфони, алкіл-, олефіні- та моногліцеридсульфати та сульфосукцинати; неіоногенні миючі засоби, наприклад, жирні аміноксиди, алканоламіни жирних кислот та співполімер(оксіетиленоксипропілен) або мополімери етиленоксиду або пропіленоксиду; і амфотерні миючі засоби, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати і четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

Парентеральні композиції відповідно до цього винаходу зазвичай містять у розчині від приблизно 0,5 до приблизно 25мас.% активного компонента. З успіхом також можна використовувати консерванти і буферні розчини. Для зведення до мінімуму або виключення подразнення на місці ін'єкції такі композиції можуть містити неіоногенні поверхнево-активні речовини, що мають показник гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), що дорівнює від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини, що міститься в такій композиції, складає від приблизно 5 до приблизно 15мас.%. Поверхнево-активна речовина може бути однокомпонентною, такою, що має зазначений вище показник ГЛБ, або може бути сумішшю двох чи більшої кількості компонентів, що має необхідний показник ГЛБ.

Ілюстративними прикладами поверхнево-активних речовин, що використовуються в парентеральних композиціях, є клас складних ефірів жирних кислот поліетиленсорбітанових, наприклад, сорбітанмоноолеат та високомолекулярні продукти приєднання етиленоксиду до гідрофобної основи, які отримують шляхом конденсації пропіленоксиду з пропіленгліколем.

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі стерильних водних суспензій для ін'єкції. Такі суспензії можна скласти відповідно до відомих способів з використанням придатних диспергувальних або змочувальних речовин та суспендувальних речовин, таких як, наприклад, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і камедь акації; диспергувальних або змочувальних речовин, якими можуть бути натуральні фосфатиди, такі як лецитин, продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксіетиленстеарат, продукт конденсації етиленоксиду з аліфатичним спиртом, що має довгий ланцюг, наприклад, гептадекаетиленоксиетанол, продукт конденсації етиленоксиду з частковим складним ефіром, отриманим з жирної кислоти і гекситу, такий як поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, або продукт кон-

денсації етиленоксиду з частковим складним ефіром, отриманим з жирної кислоти й ангідриду гекситу, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат.

Стерильний препарат для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкції в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику. Розріджувачами та розчинниками, які можна використовувати, є, наприклад, вода, розчин Рінгера, ізотонічні розчини хлориду натрію і ізотонічні розчини глюкози. Крім того, в якості розчинників або суспендувальних засобів звичайно використовують стерильні нелеткі масла. Для цієї мети можна використовувати будь-яке змішане нелетке масло, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Крім того, при виготовленні препаратів для ін'єкції можна використовувати жирні кислоти, такі як олеїнову кислоту.

Композицію відповідно до цього винаходу також можна призначати у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського препарату. Ці композиції можна приготувати шляхом змішування лікарського препарату з придатним наповнювачем, що не справляє подразливої дії, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при температурі в прямій кишці і тому буде плавитися в прямій кишці з вивільненням лікарського препарату. Такими речовинами є, наприклад олія какао і поліетиленгліколь.

Для іншої композиції, що використовується в способах відповідно до цього винаходу, застосовуються черезшкірні пристрої доставляння ("пластири"). Такі черезшкірні пластири можна використовувати для забезпечення безперервної або переривчастої інфузії сполук відповідно до цього винаходу, що здійснюється в регульований спосіб. Пристрій і застосування черезшкірних пластирів для доставляння фармацевтичних препаратів добре відомі у цій галузі техніки [див., наприклад, патент США №5023252, виданий 11 червня 1991р., який включено до цього винаходу шляхом посилання]. Такі пластири можна виготовити для безперервного, періодичного доставляння фармацевтичних препаратів або доставляння, що здійснюється у міру потреби.

Композиції для регульованого виділення, призначені для парентерального введення, включають ліпосомні композиції, композиції, що містять полімерні мікрокульки, та полімерні гелеві композиції, що відомі у цій галузі техніки.

Може бути бажаним або необхідним вводити пацієнту фармацевтичну композицію за допомогою механічного подавального пристрою. Конструкція і застосування механічних подавальних пристроїв для доставляння фармацевтичних препаратів добре відома у цій галузі техніки. Наприклад, прямі методи введення лікарського препарату безпосередньо в головний мозок звичайно включають введення катетера, що подає лікарський препарат, у шлуночкову систему пацієнта, щоб обійти гематоенцефалічний бар'єр. Одна така імплантована подавальна система, що використовується для подачі препаратів у конкретні анатомічні ділянки організму, описана в [патенті

США №5011472, виданому 30 квітня 1991р.]

Композиції відповідно до цього винаходу при необхідності або бажанні також можуть містити інші фармацевтично прийнятні призначені для змішування компоненти, які звичайно називають носіями або розріджувачами. Можна використовувати звичайні методи приготування таких композицій у відповідних дозувальних формах. Такі компоненти і процедури включають описані в наступних роботах, що включені до цього винаходу для посилання: [Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; та Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].

Передбачається, що фахівець у цій галузі техніки, використовуючи наведену вище інформацію, зможе застосувати даний винахід найбільшою мірою. Проте, нижче наведені приклади фармацевтичних композицій, які можна застосувати в способі відповідно до цього винаходу. Вони наведені тільки з метою ілюстрації і їх не слід розглядати, як такі, що будь-яким чином обмежують даний винахід.

Фармацевтичні композиції відповідно до цього винаходу, можна додатково проілюструвати в такий спосіб:

Стерильний розчин для внутрішньовенного (ВВ) введення: Розчин необхідної сполуки відповідно до цього винаходу концентрації 5мг/мл готують з використанням стерильної води для ін'єкцій і при необхідності регулюють значення рН. Для введення розчин розбавляють до концентрації, що дорівнює 1-2мг/мл, за допомогою стерильної 5% декстрази та вводять у вигляді ВВ у вигляді ВВ у вигляді ВВ протягом 60хв.

Ліосрізований порошок для ВВ введення: Стерильний препарат можна приготувати з використанням (i) 100-1000мг необхідної сполуки відповідно до цього винаходу у вигляді ліосрізованого порошку, (ii) 32-327мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300-3000мг Dextran 40. Композицію відновлюють за допомогою стерильного фізіологічного розчину для ін'єкцій або 5% декстрази до концентрації, що дорівнює від 10 до 20мг/мл, яку потім розбавляють фізіологічним розчином або 5% декстразою до 0,2-0,4мг/мл, і вводять ВВ у вигляді ударної дози препарату або шляхом ВВ у вигляді ВВ протягом 15-60хв.

Суспензія для внутрішньом'язового введення: Можна приготувати такий розчин або суспензію для внутрішньом'язового введення:

50мг/мл необхідної нерозчинної у воді сполуки відповідно до цього винаходу

5мг/мл натрієвої солі карбоксиметилцелюлози
4мг/мл TWEEN 80

9мг/мл хлориду натрію

9мг/мл бензилового спирту

Капсули з твердою оболонкою: Велику кіль-

кість капсул з разовими дозами готують шляхом заповнення кожної стандартної двокомпонентної капсули з твердого желатину за допомогою 100мг порошкоподібного активного компонента, 150мг лактози, 50мг целюлози і 6мг стеарату магнію.

Капсули з м'якого желатину: Суміш активного компонента з харчовою олією, такою як соєва олія, бавовняна олія або маслинова олія, готують і за допомогою поршневого насоса вводять у розплавлений желатин з одержанням капсули з м'якого желатину, що містить 100мг активного компонента. Капсули промивають та сушать. Для одержання суміші лікарського препарату, що змішується з водою, активний компонент можна розчинити в суміші поліетиленгліколю, гліцерину та сорбіту.

Таблетки: Велику кількість таблеток виготовляють за допомогою стандартних способів, так щоб разова доза містила 100мг активного компонента, 0,2мг колоїдного діоксиду кремнію, 5мг стеарату магнію, 275мг мікрокристалічної целюлози, 11мг крохмалю і 98,8мг лактози. Для поліпшення зовнішнього вигляду і стабільності або затримування усмоктування можна нанести придатні водні і неводні покриття.

Таблетки/капсули безпосереднього виділення: Вони являють собою тверді пероральні дозувальні форми, що виготовляються за допомогою звичайних і нових способів. Ці лікарські форми приймають перорально без води та вони призначені для безпосереднього розчинення та виділення лікарського препарату. Активний компонент змішаний з рідиною, що містить компоненти, такі як цукор, желатин, пектин і підсолоджувачі. Ці рідини роблять твердими з одержанням твердих таблеток або овальних таблеток з покриттям з використанням методик ліофільного висушування та твердофазної екстракції. Лікарські препарати можна спресувати разом з в'язкопружними і термопружними цукрами і полімерами або компонентами, що застосовуються для виготовлення шипучих форм, й одержати пористі матриці, призначені для безпосереднього виділення без використання води.

Спосіб лікування раку

Сполуки і композиції, описані у цьому винаході, можна застосовувати для лікування або запобігання гіперпроліферативним захворюванням. Ефективна кількість сполуки або композиції відповідно до цього винаходу можна призначити пацієнту, який потребує цього, для досягнення необхідного фармакологічного ефекту. Для задач даного винаходу пацієнт є ссавцем, включаючи людину, який потребує лікування (включаючи профілактичне лікування) конкретного захворювання, описаного нижче у цьому винаході. Фармацевтично ефективна кількість сполуки або композиції являє собою таку кількість, що приведе до бажаного результату або справить вплив на конкретне гіперпроліферативне захворювання, що піддається лікуванню.

Гіперпроліферативні захворювання включають (без накладення обмежень) солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, травного тракту, сечових шляхів, очей, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паращитовидної за-

лози, і їх віддалених метастазів. Ці захворювання також включають лімфоми, саркоми і лейкемії.

Приклади раку молочної залози включають (без накладення обмежень) інвазивну карциному проток, інвазивну долькову карциному, карциному проток *in situ* і долькову карциному *in situ*.

Приклади раку дихальних шляхів включають (без накладення обмежень) дрібноклітинну і недрібноклітинну карциному легень, а також бронхіальну аденому і плевролегеневу бластоми.

Приклади раку головного мозку включають (без накладення обмежень) гліому мозкового стовбура і гіпофальмічну гліому, астроцистому мозочка та мозку, медулобластоми, епендіому, а також нейроектодермальну пухлину і пухлину шишкоподібного тіла.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають (без накладення обмежень) рак передміхурової залози і яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають (без накладення обмежень) рак ендометрію, шийки матки, яєчників, піхви та вульви, а також саркому матки.

Пухлини травного тракту включають (без накладення обмежень) рак заднього проходу, ободочної кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, кишечнику, підшлункової залози, тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають (без накладення обмежень) рак сечового міхура, пеніса, нирки, ниркової миски, сечоводу й уретри.

Види раку очей включають (без накладення обмежень) внутріочну меланому та ретинобластоми.

Приклади раку печінки включають (без накладення обмежень) гепатоклітинну карциному (карциноми клітин печінки з фіброламельлярною формою або без її), холангіокарциному (карциному жовчної протоки печінки) і змішану гепатоклітинну холангіокарциному.

Види раку шкіри включають (без накладення обмежень) плоскоклітинну карциному, карциному Капоші, злоякісну меланому, рак шкірних клітин Меркеля і немеланомний рак шкіри.

Види раку голови і шиї включають (без накладення обмежень) рак гортані/гортаноглотки/носоглотки та рак губи і порожнини рота.

Лімфоми включають (без накладення обмежень) супутню СНІДу лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, хворобу Ходжкіна і лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають (без накладення обмежень) саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, лімфосаркому та рабдіоміосаркому.

Лейкемії включають (без накладення обмежень) гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію і лейкемію ворсистих клітин.

Зазначені вище захворювання описані у людей, але з подібною етіологією існують і в інших ссавців. Відповідно, спосіб відповідно до цього винаходу може використовуватись для ссавців, включаючи людей, які потребують лікування зале-

жних від ангиогенезу і/або проліферативних процесів захворювань.

Застосовність сполук відповідно до цього винаходу можна, наприклад, продемонструвати за їх активністю *in vitro* при проліферативному аналізі пухлинних клітин *in vitro*, описаному нижче. Взаємозв'язок між активністю при проліферативному аналізі пухлинних клітин *in vitro* і протипухлинною активністю в клінічних умовах була дуже добре встановлена у цій галузі техніки. Наприклад, терапевтичне застосування таксолу [Silvestrini et al. Stem Cells 1993, 11(6), 528-35], таксотеру [Bissery et al. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339] та інгібіторів топоізомерази [Edelman et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 37(5), 385-93] була продемонстрована при використанні проліферативного аналізу пухлинних клітин *in vitro*.

Сполуки і композиції, описані у цьому винаході, включаючи їх солі та складні ефіри, мають антипроліферативну активність і тому можуть застосовуватись для запобігання або лікування захворювань, пов'язаних з гіперпроліферацією. Описаний нижче аналіз є одним зі способів, за допомогою яких можна визначити активність сполук при лікуванні захворювань, описаних у даному винаході.

Проліферативний аналіз пухлинних клітин *in vitro*

Проліферативний аналіз пухлинних клітин, що прилипають, який використовується для тестування сполук відповідно до цього винаходу, включає систему зчитування із назвою Cell Titer-Glo розроблену компанією Promega [Cunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth" The Scientist 2001, 75(13), 26, і Crouch, SP et al., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity" Journal of Immunological Methods 1993, 760, 81-88].

Клітини H460 (карцинома легень, придбані в ATCC) приміщують у 96-лункові планшети по 3000 клітин/лунка в повне середовище з 10% фетальною телячою сироваткою й інкубують протягом 24 год при 37°C. Через 24 години після приміщення в лунки досліджувані сполуки додають у кінцевому діапазоні концентрацій від 10 нМ до 20 мкМ у серійних розведеннях з кінцевою концентрацією DMSO, що дорівнює 0,2%. Після додавання досліджуваної сполуки клітини інкубують протягом 72 год при 37°C у повному середовищі для вирощування. На 4 день з використанням набору для аналізу Promega Cell Titer Glo Luminescent® клітини піддають лізису й у кожну лунку додають 100 мкл суміші субстрат/буфер, перемішують і інкубують при кімнатній температурі протягом 8 хв. Зразки з кожної лунки зчитують на люменометрі для вимірювання вмісту АТФ, наявної у лізатах, що відповідає кількості життєздатних клітин у кожній комірці. Значення, отримані для 24-годинного інкубування, віднімаються як значення для дня 0. Для визначення IC₅₀ лінійний регресійний аналіз можна використовувати для визначення концентрації лікарського препарату, що приводить до 50% інгібування проліферації клітин з використанням цього режиму аналізу. У цьому аналізі сполуки відповідно до

цього винаходу приводять до значного інгібування проліферації пухлинних клітин.

На основі зазначених вище й інших стандартних лабораторних методик, що використовуються для оцінки сполук, застосованих для попередження і/або лікування захворювань або порушень, описаних вище, за допомогою стандартних досліджень токсичності та стандартних фармакологічних аналізів для визначення можливості попередження і/або лікування патологічних станів, можна легко визначити ефективне дозування сполук відповідно до цього винаходу, необхідне для попередження і/або лікування при кожному необхідному показанні. Кількість активного компонента, яку слід призначати для попередження і/або лікування одного з цих патологічних станів, може значно змінюватись залежно від таких факторів, як конкретна сполука, що використовується, та разова доза, спосіб введення, тривалість лікування (включаючи профілактичне лікування), вік і стать пацієнта, якого піддають лікуванню, і природа та важкість патологічного стану, якому необхідно запобігти і/або який необхідно лікувати.

Повна кількість активного компонента, що підлягає введенню, звичайно може змінюватись від близько 0,001 до близько 300мг/кг, а більш прийнятно - від близько 0,01 до близько 150мг/(кг маси тіла)/добу. Разова доза може містити від близько 0,5 до близько 1500мг активного компонента та може призначатись один чи більшу кількість разів на добу. Добова доза для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенну, внутрім'язову, підшкірну і парентеральну ін'єкції, і при використанні методики вливання більш прийнятно буде складати від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла)/добу. Добова ректальна доза більш прийнятно буде складати від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла)/добу. Добова вагінальна доза більш прийнятно буде складати від 0,01 до 200мг/(кг повної маси тіла)/добу. Добова місцева доза більш прийнятно буде складати від 0,1 до 200мг, та призначається від 1 до 4 разів на добу. Черезшкірна концентрація більш прийнятно буде такою, яка потрібна для підтримання добової дози, що становить від 0,01 до 200мг/кг. Добова інгаляційна доза більш прийнятно буде складати від 0,01 до 100мг/(кг повної маси тіла)/добу.

Зрозуміло, для кожного пацієнта конкретний початковий і триваючий дозувальний режим буде змінюватись відповідно до природи та важкості патологічного стану, що визначається лікуючим лікарем, активністю конкретної застосовуваної сполуки, віку і загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення лікарського препарату, комбінацій лікарських препаратів тощо. Більш прийнятний режим лікування і кількість доз сполуки або композиції відповідно до цього винаходу або її фармацевтично прийнятної або солі складного ефіру можуть бути визначені фахівцями у цій галузі техніки з використанням звичайних тестів із запобігання і/або лікування.

Сполуки відповідно до цього винаходу можна вводити у вигляді єдиного фармацевтичного препарату або в комбінації з одним або більшою кількістю інших фармацевтичних препаратів, якщо ця комбінація не приводить до неприйнятних побічних ефектів. Наприклад, сполуки відповідно до цього винаходу можна комбінувати з іншими антигіперпроліферативними препаратами тощо, а також з їх сумішами та комбінаціями.

Наприклад, необов'язкові антигіперпроліферативні препарати, які можна додавати в композицію, включають (без накладення обмежень) сполуки, названі в режимах застосування лікарських препаратів для хіміотерапії раку в [11-у виданні Merck Index, (1996)], що його включено до цього винаходу шляхом посилання, такі як аспарагіназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин, етопосид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовину, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазид, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкристин та віндесин.

Інші антигіперпроліферативні препарати, придатні для застосування в композиції відповідно до цього винаходу включають (без накладення обмежень) сполуки, застосування яких при лікуванні і/або запобіганні неопластичним захворюванням підтверджено в [книзі Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), що включена до цього винаходу шляхом посилання], такі як аміноглютеїмід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидинкларидин, бусульфамід, діетилстильбестрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксел, еритрогідроксидоніладенін, етинілестрадіол, 5-фтордезоксіуридин, 5-фтордезоксіуридинмонофосфат, флударабінфосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестеронкапроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестеронацетат, мегестролацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпрозид, тестостеронпропіонат, тіоптепа, триметилмеламін, уридин та вінорелбін.

Інші антигіперпроліферативні препарати, придатні для застосування в композиції відповідно до цього винаходу, включають (без накладення обмежень) інші протиракові препарати, такі як еполітон, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Передбачається, що фахівець у цій галузі техніки, використовуючи наведену вище інформацію й інформацію, що є у цій галузі техніки, зможе використовувати даний винахід найбільш повно. Для фахівця з загальною підготовкою у цій галузі техніки повинно бути зрозуміло, що в даний винахід можна внести зміни і модифікації без відхилення від суті або обсягу даного винаходу, як їх тут описано.

